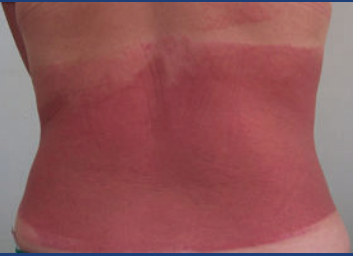


DERMATOALERJİ



Editörler

Prof. Dr. Oktay Taşkapan

Prof. Dr. Rafet Koca

Prof. Dr. Esen Özkaya

Prof. Dr. Sibel Alper

**KONGRE
KİTABEVİ**





TÜRK DERMATOLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI
No: 9

DERMATOALERJİ

KONGRE
KİTAPevi



TÜRK DERMATOLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI
No: 9

Kongre Kitabevi
Copyright © 2022

Kitabın Adı: Dermatoalerji

ISBN: 978-605-71927-7-6

Editörler: Prof. Dr. Oktay Taşkan, Prof. Dr. Rafet Koca,
Prof. Dr. Esen Özkaya, Prof. Dr. Sibel Alper

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan her ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır.

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Türk Dermatoloji Derneği, Editörler, Yönetim Kurulu ve Yayımcı kitaptaki hatalardan veya bilgilerin kullanımından doğacak sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez.

Tüm hakları saklıdır.

Bu kitabın hiçbir bölümü Türk Dermatoloji Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

KONGRE KITABEVI

Yayına Hazırlayan: Kongre Kitabevi
Genel Yayın Yönetmeni: Fatih Erdoğan
Yayıncı-Genel Dağıtım: Kongre Kitabevi
Varlık mah. 172. Sk. No: 12 / B Yılmaz Apt.
(Radon Tıp merkezi karşısı) Muratpaşa /
ANTALYA

Sayfa Tasarım ve Mizanpaj: Özkan Kaya
Kapak Düzenleme: Özkan Kaya

Baskı ve cilt: Neyir Matbaacılık Tanıtım Hizmetleri
Matbaacılar Sitesi 35. Cad. No: 62
İvedik Yenimahalle Ankara

Tel: 0312 395 53 00

Matbaa Sertifika No: 49891

**ONLINE
ALIŞVERİŞ**

www.kongrekitabevi.com

0242 999 16 28



TÜRK DERMATOLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI
No: 9

DERMATOALERJİ

Editörler

Prof. Dr. Oktay Taşkapan

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Prof. Dr. Rafet Koca

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Prof. Dr. Esen Özkaya

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sibel Alper

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

**KONGRE
KİTABEVİ**

Önsöz

Alerji ve dermatoloji birbiriyle yakın ilişkili iki bilim dalıdır. Tanısı büyük ölçüde deri testleriyle konulan alerjik hastalıkların çoğu (besin alerjileri, ilaç alerjileri, lateks alerjisi, insekt alerjileri vb.) dermatolojiyle değişen derecelerde bağlantılıyken; bir bölümü ise, hepimizin bildiği gibi, hemen hemen tümüyle dermatoloji alanında yer almaktadır.

“Alerjik hastalıklar”, ülkemizde dermatologların ilgi duyduğu ve bilgi sahibi olmak istediği konuların başında gelmektedir. Biz de, her dermatoloji uzmanının en azından “dermatoalerji” alanındaki temel ve güncel bilgileri edinmesi gerektiğini düşünüyor ve bu amaca yönelik olarak kapsamlı bir kitap yazmayı uzun süredir istiyorduk. 2018 yılındaki Ulusal Dermatoloji Kongresi’nde yaptığımız Dermatoalerji Çalışma Grubu Toplantısı’nda bu dileğimizi gerçekleştirmek için çalışmalara başladık. Editörler, ana konular ve yazarlar tüm grup üyelerinin katkılarıyla belirlendi. Daha sonra ise dört editör olarak, değerlendirme için kendi aramızda konuları paylaştık. Diğer işlerimizin yoğunluğundan, yazıların iletilmesindeki gecikmelerden, belki biraz da düzeltmelerde fazla titiz davranmamızdan işler pek de planlandığı gibi gitmiyordu. Böylece 2020 yılına geldik ve COVID-19 salgını başladı...

Sonuçta, geç de olsa kitabın editöryal değerlendirmesini bitirerek basım için hazır duruma getirdik. Konuların en az bilimsel bilgi içeriği kadar, yazım kurallarına, dilbilgisi özelliklerine, Türkçe olmayan sözcüklerin yazımına ve terminolojik bütünlüğüne özen gösterdik. Gerektiğinde yazıları yazarlara göndererek düzeltme ve güncellemeler yapılmasını önerdik. Bu arada, bu tip çok yazarlı / çok bölümlü kitapların hazırlanması sürecinde belki de ilk kez, editörler tarafından yalnızca paylaşılan ve kendilerine gönderilen konular değil, tüm konular okundu; bununla da kalınmadı, okunan tüm bu yazılar internet üzerinden saatler süren toplantılarda dört editörce satır satır gözden geçirildi, tartışıldı ve düzeltmeler yapıldı. Bu yorucu süreçte, büyük bir özveriyle redaksiyonları gerçekleştiren; tablo, şekil ve fotoğrafları düzenleyen Dr. Rafet Koca belki de en ağır yükü üstlendi.

Biz, editörler olarak, ortaya çıkan bu yapıtın meslektaşlarımızın yararlanabileceği güzel bir kaynak kitap olduğunu düşünüyoruz. Tüm titizliğimize karşın gözümüzden kaçmış olabilecek hatalar, büyük ölçüde bizim sorumluluğumuzdadır. Kitabın bölümlerini yazan meslektaşlarımız ise yapıtın gerçek sahipleridir. Onların katkı ve özverileri olmadan bu proje gerçekleşemezdi.

İçindekiler

1. Derinin İmmünolojisi	1
Andaç SALMAN, Emel BÜLBÜL BAŞKAN	
2. Alerjik Hastalıkların Tarihçesi	15
Sibel ALPER	
3. Alerjik Hastalıklar ve Kaşıntı	23
Ekin ŞAVK	
4. Atopik Dermatit	31
4.1 Tanım ve Epidemiyoloji	33
Sibel ALPER	
4.2 Etiyopatogenez	37
Hayriye SARICAOĞLU	
4.3 Klinik Özellikler	45
Serap UTAŞ	
4.4 Tanı ve Ayırıcı Tanı	55
Işıl BULUR	
4.5 Tedavi	61
4.5.1 Topikal Tedavi	61
Murat BORLU	
4.5.2 Sistemik Tedavi	69
Ayşe AKMAN	
5. Ürtiker-Anjioödem	77
5.1 Akut Ürtiker	79
Emek KOCATÜRK GÖNCÜ	
5.2 Kronik Spontan Ürtiker	91
5.2.1 Tanım, Sınıflama ve Epidemiyoloji	91
Oktay TAŞKAPAN	
5.2.2 Etiyopatogenez	94
Rafet KOCA, Yıldız GÜRSEL ÜRÜN	
5.2.3 Klinik	113
Emel BÜLBÜL BAŞKAN	
5.2.4 Tanı Ve Ayırıcı Tanı	121
Şebnem AKTAN	

5.2.5 Tedavi	126
5.2.5.1 Genel Yaklaşım	126
Emek KOCATÜRK GÖNCÜ	
5.2.5.2 Antihistaminler	130
Yasemin ERDEM	
5.2.5.3 Lökotrien Reseptör Antagonistleri	135
Emin ÖZLÜ	
5.2.5.4 Siklosporin-A Tedavisi	137
Pelin KUTEYLA CAN	
5.2.5.5 Omalizumab	149
Emek Kocatürk GÖNCÜ	
5.2.5.6 Sistemik Steroidler ve Diğer Tedaviler	159
Ömer KUTLU	
5.2.5.7 Özel Durumlarda Tedavi	165
Zafer TÜRKOĞLU	
I. Çocuklarda Ürtiker Tedavisi	
II. Gebelik ve Emzirme Döneminde Ürtiker Tedavisi	
5.2.5.8 Ürtiker Prognozu	170
Zafer TÜRKOĞLU	
5.3 Kronik Uyarılabilir Ürtiker	173
5.3.1 Fiziksel Ürtikerler	173
5.3.1.1 Semptomatik Dermografizm	173
Teoman ERDEM	
5.3.1.2 Sıcak Ürtikeri	179
Teoman ERDEM	
5.3.1.3 Soğuk Ürtikeri	183
Şebnem AKTAN	
5.3.1.4 Solar Ürtiker	190
Şebnem AKTAN	
5.3.1.5 Geç Basınç Ürtikeri	197
Andaç SALMAN	
5.3.1.6 Titreşim Anjioödem	202
Andaç SALMAN	
5.3.2 Akuajenik Ürtiker	206
İlgen ERTAM SAĞDUYU	
5.3.3 Kolinerjik Ürtiker	209
Göksun KARAMAN	

5.3.4 Kontakt Ürtiker	213
İlgen ERTAM SAĞDUYU	
5.4 Ürtikeryal Sendromlar	219
Necmettin AKDENİZ	
5.5 Anjioödem	229
5.5.1 Herediter Anjioödem	229
Oktay TAŞKAPAN	
5.5.2 Edinsel Anjioödem	246
Özlem SU KÜÇÜK	
6. Kontakt Dermatit	259
6.1 Alerjik Kontakt Dermatit	261
Ayşe BOYVAT	
6.2 İritan Kontakt Dermatit	277
Ayşe BOYVAT	
6.3 Airborne Kontakt Dermatit	287
Ayşe BOYVAT	
6.4 Protein Kontakt Dermatit	295
Ayşe BOYVAT	
6.5 Sistemik Kontakt Dermatit	301
Yıldız GÜRSEL ÜRÜN	
6.6 Nonekzematöz Kontakt Dermatit	311
Evren ODYAKMAZ	
6.7 Fotoalerjik Kontakt Dermatit	319
Özlem SU KÜÇÜK	
6.8 Fotoiritan Kontakt Dermatit	329
Özlem SU KÜÇÜK	
7. Kronik Aktinik Dermatit	335
Kamer GÜNDÜZ	
8. Kutanöz İlaç Reaksiyonları	343
Özlem SU KÜÇÜK	

9. İlaç Reaksiyonlarında Tanısal Testler.....	375
Rafet KOCA	
10. İlaçlara Bağlı Fotosensitivite	391
Hayriye SARICAOĞLU	
11. Alerjik Deri Hastalıklarında Besinlerin Rolü.....	403
Oktay TAŞKAPAN	
12. Lateks Alerjisi	419
Evren ODYAKMAZ DEMİRSOY	
13. Böcek Alerjileri.....	429
Ayşe Anıl KARABULUT	
14. Mastositozlar.....	443
Ayşe AKMAN KARAKAŞ, Ayşe Serap KARADAĞ	
15. Alerjik Deri Hastalıklarında Tanısal Testler.....	459
Esen ÖZKAYA	
15.1 Delme Testi	461
15.2 Yama Testi.....	475
15.3 Atopi Yama Testi.....	495
15.4 Fotoyama Testi.....	503
16. Kozmetiklere Bağlı Reaksiyonlar	513
Zehra AŞİRAN SERDAR, Filiz CANPOLAT	
17. Meslek Dermatozları	525
17.1 Mesleksel Kontakt Dermatitler.....	527
Ülker GÜL	
17.2 Mesleksel Ürtiker ve Anjioödem	537
Zerrin ÖĞRETMEN	

Yazarlar

Prof. Dr. İlgen Ertan Sağduyu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
İzmir

Prof. Dr. Teoman Erdem

Serbest Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanı
Sakarya

Prof. Dr. Zafer Türkoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
İstanbul

Prof. Dr. Rafet Koca

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp
Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
Zonguldak

Prof. Dr. Oktay Taşkapan

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
İstanbul

Prof. Dr. Ayşe Akman

Serbest Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanı
İstanbul

Prof. Dr. Emel Bülbül Başkan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
Bursa

Prof. Dr. Sibel Alper

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Amerikan Hastanesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
İstanbul

Prof. Dr. Ayşe Serap Karadağ

İstanbul Arel Üniversitesi
Memorial Ataşehir ve Şişli Hastanesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Bölümü
İstanbul

Prof. Dr. Murat Borlu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
Kayseri

Prof. Dr. Kamer Gündüz

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp
Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
Manisa

Prof. Dr. Ülker Gül

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp
Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
Ankara

Prof. Dr. Hayriye Sarıcaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
Bursa

Prof. Dr. Evren Odyakmaz Demirsoy

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı
Kocaeli

Prof. Dr. Göksun Karaman

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp
Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi
Aydın

Dr. Öğretim Üyesi Yıldız Gürsel Ürün
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
Edirne

Prof. Dr. Zerrin Öğretmen
Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp
Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi
Çanakkale

Doç. Dr. Andaç Salman
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
İstanbul

Doç. Dr. Filiz Canpolat
Sağlık Bakanlığı Üniversitesi
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim
Dalı
Ankara

Prof. Dr. Necmettin Akdeniz
Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
İstanbul

Prof. Dr. Özlem Su Küçük
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
İstanbul

Prof. Dr. Ekin Bozkurt Şavk
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp
Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
Aydın

Prof. Dr. Ayşe Anıl Karabulut
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp
Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi - Serbest Hekim
Kırşehir

Dr. Öğretim Üyesi Yasemin Erdem
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
İstanbul

Prof. Dr. Zehra Aşiran Serdar
İstanbul Yeniüzyıl Üniversitesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
İstanbul

Prof. Dr. Ayşe Boyvat
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
Ankara

Prof. Dr. Esen Özkaya
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
İstanbul

Doç. Dr. Işıl Bulur
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
İstanbul

Doç. Dr. Ömer Kutlu
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp
Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
Tokat

Prof. Dr. Serap Utaş
Fulya Acıbadem Hastanesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Bölümü
İstanbul

Dr. Pelin Kuteyla Can

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
İstanbul

Prof. Dr. Emek Kocatürk Göncü

Koç Üniversitesi Hastanesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
İstanbul

Prof. Dr. Şebnem Aktan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
İzmir

Doç. Dr. Emin Özlü

Serbest Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanı
Düzce

1

Deri İmmünolojisi

Andaç SALMAN, Emel BÜLBÜL BAŞKAN

GİRİŞ

Deri, vücudumuzdaki en büyük organ olmasının yanı sıra, kişi ve çevre arasındaki ana bariyeri oluşturarak, çevresel tehditlere - patojenler, ekzojen kimyasallar ve güneş, rüzgar gibi fiziksel uyarılara- karşı koruma sağlar. Buna ek olarak vücut sıcaklığı, sıvı-elektrolit dengesi ve D vitamini üretiminin düzenlenmesinde önemli rol oynar.

Deri, kendini yenileyebilen epidermis, dermis ve hipodermisten (subkutan doku) oluşmaktadır. Kıl, tırnak, sebace bezler ve ter bezleri ise bu dokular arasında gömülü şekilde yer almaktadır. Epidermiste, buradaki hücrelerin yaklaşık %95'ini oluşturan keratinositler dışında, melanositler, nöroendokrin *Merkel* hücreleri, *Langerhans* hücreleri (LH) (özelleşmiş epidermal antijen sunan hücreler) de yer alır. Dermiste yer alan fibroblastlar, dermal matriks bileşenlerinin sentezi ve yıkımı arasındaki dengenin sağlanmasından sorumludur. Dermiste yer alan diğer hücreler ise mast hücreleri, doku makrofajları ve dendritik hücrelerdir (DH).¹ Hipodermis ise dermis altında yer alarak deriyi alttaki kas yapılarına bağlar, genellikle adipositlerden meydana gelir.

Derinin koruyucu fonksiyonları üç ana bariyer (fiziksel, farmakolojik ve immünolojik) yardımıyla sağlanır. Fiziksel bariyerin ana bileşenleri kıl ve stratum korneum, geçirgen olmayan hidrofobik bir yapı oluşturarak toksik kimyasal ve mikroorganizmaların deriyi girişini önler. Farmakolojik bariyer, epidermal hücreler tarafından sentezlenen detoksifiye edici ve tamir edici enzimlerden oluşur. İmmünolojik bariyer ise daha önce “deri ile ilişkili lenfoid doku” olarak da adlandırılan deriyeye özel hücre ve moleküllerden oluşmaktadır (Tablo 1).² Doğal ve edinsel immünitenin elemanlarını içerir. Lokal olarak etkilenmiş derideki koruyucu mekanizmaları güçlendirirken, sistemik olarak vücudun geri kalanını uyararak konak savunmasını genişletir.

DOĞAL İMMÜN YANIT VE DERİ

Doğal immün yanıt, immünolojik hafızasının yokluğu ile karakterizedir. Edinsel yanıtta göre daha hızlı ancak görece ilkel ve daha az kontrollü bir savunma sistemidir.^{3,4}

Patern Tanıma Reseptörleri

Mikrobiyal patojenler ve çevresel toksinleri hızlıca tanıyan epidermal keratinositler ilk doğal yanıt elemanı olarak rol oynarlar. Keratinositlerdeki patern tanıma reseptörleri (PRR: *Pattern Recognition Receptors*) mikrobiyal patojenler ve konak kaynaklı tehlike belirteçlerinin makromoleküler bileşenlerindeki yüksek oranda korunmuş sekansları tanır. PAMPs (*Pathogen Associated Molecular Patterns*) ve DAMPs'in (*Danger Associated Molecular Patterns*) tanınması bir dizi PRR ile gerçekleşir. Hücre membranına bağlı *Toll*-benzeri reseptörler (TLR) ve sitozolik nükleotid bağlayıcı alanı lösinden zengin tekrarlar içeren reseptörler (NLRs: *Nucleotide-binding*

Tablo 1. Deride immün fonksiyonu olan hücreler²³⁻²⁵

Hücre Tipi	Deride Yerleşim Yeri	Homeostaz	Enflamasyon
Keratinositler	Epidermis	Derinin bariyer fonksiyonuna katkı ve ilk savunma hattı	Hastalık, ozmotik stres ve irradyasyon varlığında enflamatuvar sitokin üretimi Patern tanıma reseptörleri ile (TLR, NLR) patojen tanıma Antimikrobiyal peptid üretimi (atopik dermatitte AMP-)
Langerhans hücreleri ve Dermal Dendritik Hücreler (dDC)	LH:Epidermis (stratum spinozum) dDC: Papiller dermis	Çevresel alerjenlerin örneklenmesi Lenf nodlarına göç ederek konak antijenlerine karşı tolerans gelişimi Deride kommensallere özgü T lenfositlerin kontrolü	Spesifik antijenlere karşı edinsel immün yanıtın uyarılması için lenf noduna göç T hücre yanıtlarının uyarılması Periferik immün hücrelerin toplanması için pro-enflamatuvar sitokin ve kemokin üretimi
Makrofaj ve Monositler¹⁸	Papiller ve retiküler dermis	Kıl folikülü rejenerasyonu ve idamesi Hücre sel debrisin fagositozu	Periferik immün hücrelerin toplanması için sitokin ve kemokin üretimi Enflamatuvar makrofajlar enflamatuvar sitokinleri üretir (IL-1 β , TNF- α , IL-6) Patojen ve nekrotik debrisin fagositozu, antijen sunumu Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ile nötrofillerin dolaşıma geçişinin uyarılması
Mast hücreleri ve Bazofiller¹⁹	Mast hücreleri, papiller ve retiküler dermiste, bazofiller dolaşımında	Tanımlanmamış	Th2 yanıt (Th2 hücre artışı ve yüksek IgE) Alerjik yanıt ve astımda görevli enflamatuvar mediyatörlerin üretimi Kontakt aşırı duyarlılık sırasında enflamatuvar sitokin üretimi ve histamin salgısı Mast hücre sine bağılı IgE'ye özgün antijen bağılandığında, Fc ϵ R1 aktivasyonu sonucu degranülasyon ve mediyatör (histamin, serotonin) salınımı Artmış vasküler geçirgenlik, bronkokonstriksiyon ve enflamatuvar yanıt Ürtiker ve anjiödem gibi erken tip alerjik reaksiyonların oluşumunda rol oynama

Tablo 1. Deride immün fonksiyonu olan hücreler²³⁻²⁵ (Devamı)

Hücre Tipi	Deride Yerleşim Yeri	Homeostaz	Enflamasyon
Eozinofiller ²⁰	Retiküler dermis	Tanımlanmamış	Parazitlere karşı savunma Degranülasyon: Majör bazik protein, eozinofilik katyonik protein, eozinofilik peroksidaz ve eozinofil kaynaklı nörotoksin salınımı Eozinofilik dermatozlarda deri infiltrasyonu
Nötrofiller	Retiküler dermis	Tanımlanmamış	Patojen fagositozu Nötrofilik ekstraselüler tuzaklarla (NET) patojen immobilizasyonu Enflame alanlara diğer nötrofillerin toplanması için kemoatraktan salınımı ^{21,22}
Fibroblastlar	Retiküler dermis	Yapısal bütünlüğün korunması için kolla- jen üretimi	
Lenfositler			
$\alpha\beta$ T lenfositler	CD8+: Epidermis CD4+: Epidermis ve papiller dermis	Diğer lenfositleri deriye toplayabilen nöbetçiler Kıl folikülleri etrafında lokalize	IFN- γ yoluyla antiviral etki
$\gamma\delta$ T lenfositler	Epidermis, papiller dermis	Keratinosit idamesi için KGF ve IGF-1 salgısı Stres altındaki keratinositlerin varlığında lenf nodlarına göç; antitümör immünite	Keratinositlerden b-defensin salınımı için IL-17 üretimi Kutanöz <i>S.aureus</i> enfeksiyonuna karşı koruyucu Psoriasis patogenezinde rol oynama
$\gamma\delta$ dışı T lenfositler	Papiller ve retiküler dermis	Tanımlanmamış	Hücre dışı patojenlere karşı savunma Sistemik lupusta otoreaktif hücre aktivitesinin baskılanması
B lenfositler	Retiküler dermis	Tanımlanmamış	Gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında rol oynama Otoantikör üretimi yoluyla kutanöz otoimmün hastalık gelişiminde rol oynama IL-10 üreten B _{reg} hücreler: Otoreaktif lenfosit aktivasyonunu baskılama

leucine-rich repeat receptors), epidermal ve lökosit hücre alt tiplerinde farklı şekilde ekspres edilirlir.⁵ İnsanda bulunan 10 farklı TLR keratinositler, melanositler ve DH'lerde ekspres edilir. Yine insan hücrelerinde bulunan 20'den fazla NLR'nin birçoğu keratinositlerde ekspres edilmektedir.⁶ TLR ligandları lipopolisakkarid (LPS), peptidoglikan ve nükleik asit gibi iyi korunmuş mikrobiyal ürünlerden kaynaklanır. Stres altındaki konak hücresinden kaynaklanan endojen DNA da TLR'ler tarafından tanınabilir. Tetiklenen TLR ve NLR grubu, ne türde immünomodülatör ya da enfamatuvar yanıtların ortaya çıkacağını da belirler. Klinikte TLR-7 agonisti topikal bir ajan olan imikimod, HPV ile indüklenen genital siğiller ve melanom dışı deri kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadır.

Keratinositler, DH ve monositler ayrıca dektin-1 isimli PRR'yi ekspres ederler. Dektin-1 çeşitli mantar türlerinin polisakkarit bir bileşeni olan β -glukanı tanır. Dektin-1 aktivasyonu IL-1 β , IL-6 ve IL-23 üretimi ile önemli bir antifungal efektör hücre olan Th17'lerin gelişimini sağlar. Dektin-1 olmayan kişilerde Th17 eksikliği ve sonucunda tekrarlayan vulvovajinal *Candida albicans* enfeksiyonları ve onikomikoz görülür.² Yine dektin-1 sinyal iletiminde görevli Card9'daki mutasyonlar kronik mukokutanöz kandidiyazis ile ilişkili Th17 eksikliğine yol açar.⁷

Sitokin ve Kemokin Türleri

Deri, immün yanıtın tip ve şiddetini belirleyen sitokin ve kemokinlerin zengin bir kaynağıdır.⁸ Sitokin ve kemokinler yara iyileşmesi, karsinogenez ve pigmentasyon gibi immünolojik olmayan süreçlerin yürütülmesinde de önemlidir.

Keratinositler, immün reaksiyonların farklı evrelerinde proenflamatuvar sitokinler, immünsupresif ve antiinflamatuvar sitokinler, koloni uyarıcı faktörler, immünmodulator sitokinler ve kemokinler gibi çeşitli immün mediyatörleri üretir. LH ve melanositler de çeşitli sitokin ve kemokinlerin üretimine katkıda bulunur (Tablo 2).

Deride Aktif Sitokin Sekresyon Fazları

İmmünolojik ve enflamatuvar uyarılara karşı keratinositler üç ardışık fazda immün mediyatörleri üretir: Başlangıç, güçlenme (amplifikasyon) ve gerileme.

Başlangıç: Keratinositler tarafından ilk salınan sitokinler IL-1, IL-6 ve TNF- α (*Tumor Necrosis Factor- α*) gibi proenflamatuvar özellikte olanlardır. Bunların inaktif, öncü formları keratinositlerde (pro-IL-1 α , pro-IL-1 β , pro-IL-18) hazır halde bulunmaktadır. DAMP varlığında hızla aktif formlara dönüştürülür.⁶ IL-1 β endotelial hücre aktivasyonunu güçlü bir şekilde uyararak lökosit ve T hücrelerinin dolaşımdan dermise geçişini sağlar. TNF- α , dermal endotelial hücre aktivasyonuna katkıda bulunurken, IL-6 ise IL-17 üreten Th-17 hücrelerin gelişimini yönlendirir.

Güçlenme: Aktive olan keratinositler, ilk dalga proenflamatuvar sitokinlere, ikinci bir sitokin ve kemokin salınımıyla yanıt verir. Otokrin ve parakrin etkiler-

Tablo 2. Deride üretilen başlıca sitokin ve kemokinler

Hücre tipi	Sitokin/Kemokin
Keratinosit	<ul style="list-style-type: none"> · Proenflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, IL-33 ve TNF-α) · İmmüsupresif ve antienflamatuvar sitokinler (IL-10, TGF-α ve IL-1 reseptör antagonist) · Koloni uyarıcı faktörler (<i>GM-CSF</i>, <i>G-CSF</i>, <i>M-CSF</i>) · İmmünmodulatör sitokinler (IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-19, IL-20 ve IL-23) · Kemokinler (<i>CXCL8/IL-8</i>, <i>CCL2/MCP-1</i>, <i>CCL20/MIP3α</i> ve <i>CCL5/RANTES</i>)
<i>Langerhans</i> hücresi	<ul style="list-style-type: none"> · IL-1$\alpha$$\beta$, IL-12, IL-23 · CCL3/MIP1α, CCL4/MIP1$\alpha$$\beta$, CCL5/RANTES
Melanosit	<ul style="list-style-type: none"> · IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-$\alpha$$\alpha$, tip 1 interferonlar (IFN-$\alpha$$\alpha$, IFN-$\beta$) · CCL2, CCL3, CCL5

(CCL: CC kemokin ligandı, CSF: koloni uyarıcı faktör, CXCL: CXC kemokin ligandı, IFN: interferon, IL: interleükin, MCP: Monosit kemoatraktan protein, MIP: Makrofaj enflamatuvar protein, RANTES: Aktivasyon ile regüle olan ekspres ve sekrete edilen normal T hücresi, TGF: Dönüştürücü büyüme faktörü, TNF: Tümör nekroz faktör).

le komşu keratinositler aktive edilerek proenflamatuvar sinyaller güçlendirilir. Bu sitokinler LH ve DH'nin aktive edilerek olgun antijen sunan hücelere dönüştürülmesi yoluyla edinsel immün yanıtın tetiklenmesinde kritik rol oynar. Keratinositlerden salınan IL-8, nötrofiller için güçlü bir kemoatraktanır. Lökositlerin akışı lokal immün yanıtı, enflamasyon ve ilişkili doku hasarını daha da güçlendirir.

Gerileme: Patojen eliminasyonu sonrası keratinositler, IL-6'ya yanıt olarak sitokin üretimini değiştirerek antienflamatuvar (IL-10, IL-1RA) sitokinler üretir. Bu fazda, toplanmış lökositler de IL-10 üretebilir. IL-10 edinsel ve enflamatuvar hücrel yanıtın güçlü bir inhibitörüyken, IL-1RA da IL-1 β 'nın aktivitesini engeller. Her iki etki de derinin normal dinlenme durumuna dönüşünü sağlar.

Antimikrobiyal Peptidler (AMP)

Deri, doğal immün yanıtın temel elemanlarından olan AMP'lerin üretimi için de önemlidir.⁹ Yirmiden fazla AMP, mikroorganizmaların stratum korneuma ulaştığı enfeksiyonun en erken dönemlerinde görev alır. En iyi tanımlanmış iki deri AMP'si katelisinler ve β -defensinlerdir. Keratinositler, epidermal sebace ve ekirin bez hücreleri ve dermal mast hücreleri tarafından sentezlenirler. Katelisinler dinlenme halindeki deride düşük miktarlarda bulunurken, epidermal bariyer hasarı ya da enfeksiyon sonrası seviyeleri yükselir. Hücre yüzey reseptörleri ile etkileşerek, lökosit migrasyonunu, sitokin/kemokin sekresyonunu ve anjiyogenezini uyarırlar.

Antimikrobiyal peptid üretimindeki anormallikler çeşitli immünolojik ve immünolojik olmayan deri hastalıklarının oluşumunda da suçlanmaktadır. Atopik dermatitteki viral ve bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık AMP düzeylerinin

düşük olmasıyla ilişkilendirilirken, tam aksine psoriasis hastalarında artmış AMP seviyeleri daha az sekonder enfeksiyon görülmesini sağlamaktadır.^{10,11} Rozaseada ise artmış katelisin miktarı enflamasyon ve anjiogenez ile ilişkilidir.¹² Ultraviyole B (UVB) radyasyon da AMP ekspresyonunu artırmaktadır, bu da immüsupresif etkilerine rağmen UVB ilişkili bakteriyel enfeksiyon görülmesini açıklamaktadır.¹³

EDİNSEL İMMÜN YANIT

Edinsel immun yanıtın gelişmesinde doğal immün sistem yardımcı role sahiptir ve özellikle bu yanıtın enfeksiyöz ajanı elimine etmede yetersiz kaldığı durumlarda, edinsel immün sistem kritik görev alır. Edinsel immün yanıtın en önemli fonksiyonu, özgül ve kendinden olmayan antijenleri kendinden olan antijenden ayırt etmek ve patojene özgü immünolojik efektör mekanizmaları üreterek bu özgül patojeni ya da patojenle enfekte hücreleri ortadan kaldırmak ve re-enfeksiyon gelişmesini engelleyecek immünolojik bir hafıza geliştirmektir.^{14,15} Edinsel immün sistemin hücreleri, antijen sunan hücreler tarafından aktifleşerek çoğalan antijene özgü T hücreleri ve plazma hücrelerine dönüşerek antikor üreten B hücreleridir. İmmün yanıtın iki kolunun karşılaştırılmalı özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Doğal ve edinsel immünitinin genel özellikleri¹⁴

	Doğal immün sistem	Edinsel immün sistem
Hücreler	Hematopoetik hücreler Makrofaj Dendritik hücre Mast hücresi Nötrofil Bazofil Eozinofil NK hücresi T hücresi Hematopoetik olmayan hücreler Epitelyal hücreler (deri, havayolu, gastrointestinal kanal)	Hematopoetik hücreler T hücresi B hücresi
Moleküller	Sitokin Kompleman Protein ve glikoprotein	Antikor Sitokin
Yanıt zamanı	Hemen	Saatler ve günler
İmmunolojik Bellek	Yok	Antijenle yinelenen karşılaşmalar sonrasında artan yanıt

T hücreleri

T hücreleri kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerden kaynaklanır ve timusta olgunlaşır. Yüzeylerinde T hücre reseptörü (TCR) adı verilen bir seri özgün antijen bağlayan reseptörler eksprese ederler. Her T hücresi tek tip TCR eksprese eder ve uygun sinyalleri bulduğunda hızla çoğalma ve farklılaşma kapasitesine sahiptir. T hücreleri özgül antijeni tanıyabilmek için antijen sunan hücrelerin etkinliğine ihtiyaç duyar. Antijen sunan hücreler endojen (hücre içi) peptidleri *Class-I* ve ekzojen (hücre dışı) peptidleri *Class-II MHC (Major Histocompatibility Complex)* molekülleri ile T hücrelerine sunar. Antijen sunum sürecinde T hücreleri sitotoksik (CD8+) veya yardımcı (CD4+) T hücrelerine farklılaşır. *Class-I MHC* moleküller ile sunum sonrası ortaya çıkan CD8+ T hücreleri virüsler tarafından enfekte olan hücrelerin ya da tümör hücrelerinin yıkımından sorumludur. *Class-II MHC* moleküller ile sunum sonrası ortaya çıkan CD4+ T hücreleri ise immün yanıtın oluşturulması ve çoğaltılmasında çok önemli role sahiptir. Sitotoksik veya fagositik aktiviteleri yoktur, doğrudan hücre ya da patojenleri ortadan kaldıramaz, ancak diğer hücreleri yönlendirerek immün cevabı aktifleştirir.^{16,17}

Antijen sunan hücreler Th1, Th2 ve Th17 başta olmak üzere çeşitli T hücre yanıtılarını tetikleyebilir. Th1 yanıtı IFN- γ üretimi ile karakterizedir, antibakteriyel ve antiviral bağışıklığı uyandırır. B hücrelerini de farklılaştırarak opsonizan antikorların yapımına katkıda bulunur. Th1 yanıtının bozuk olması halinde otoimmün hastalıklar gelişebilir. Th2 yanıtı, IL-4, 5 ve 13 gibi sitokinlerin salınımı ile karakterizedir; B hücrelerinin IgE tipi antikor üretimine, mast hücreleri ve eozinofillerin göçüne yol açar. Mast hücreleri ve eozinofiller, alerjik hastalıklardaki akut enflamatuar yanıtların başlanmasında önemli rol oynar. Th2 sitokin üretimindeki dengesizlik atopik (alerjik) durumların gelişimi ile ilişkilidir. Th17 hücreleri IL-17 ailesinden sitokinleri üretir, kronik enfeksiyon ve hastalıklarda enflamatuar yanıtın devamlılığı ile ilişkilidir. CD4+ T hücrelerinin bir alt grubu olan regülatör T hücreleri (Treg) immün yanıtta önemli rol oynar, immün yanıtı sınırlandırır ve baskılar. Böylece immün yanıtın kontrolsüz kalarak kendi antijenlerine yönelmesini ve otoimmün hastalıkların gelişimini engeller.^{15,16}

B hücreleri

B hücreleri kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerden kaynaklanır ve olgunlaşma süreci sonrası özgül antikor bağlayıcı reseptörü ile kemik iliğini terk eder. T hücrelerinden farklı olarak B hücreleri, antijen sunan hücrelere ihtiyaç duymadan doğrudan antijenleri tanır. B hücrelerinin başlıca fonksiyonu yabancı antijenlere karşı antikor üretmektir, bazı durumlarda antijen sunan hücre gibi hareket eder.

Yabancı antijenle reseptörü aracılığıyla aktifleştiginde B hücreleri çoğalarak antikor üreten veya hafıza B hücrelerine farklılaşır. Hafıza B hücreleri uzun süre hayatta kalarak antijen bağlayıcı reseptörlerini eksprese etmeye devam eder. Tekrar antijenle temas durumunda hızla antikor üretimini sağlar. Diğer taraftan plazma hücreleri kısa ömürlüdür ve immün yanıtı ortaya çıkan ajan ortadan kalktığında

Tablo 4. İnsan Ig antikorlarının başlıca rolleri²⁶

Ig antikoru	Fonksiyonu
IgM	B hücre gelişimi sırasında ilk eksprese edilen erken antikor Antijeni ortadan kaldırmak için opsonize eder Komplemanı fikse eder
IgG	İkincil immün yanıt sırasında ana Ig Plasental bariyeri geçebilen tek antikor Toksin ve virüslerin nötralizasyonu Antijeni ortadan kaldırmak için opsonize eder Komplemanı fikse eder
IgD	Fonksiyonu tam bilinmiyor, homeostazda rol alabilir
IgA	Mukozal yanıt: Mukozal yüzeyleri toksin, virüs ve bakterilerden doğrudan nötralizasyon veya mukozal yüzeye bağlanmalarını engelleyerek korur
IgE	Hipersensitivite ve alerjik reaksiyonlar ile ilişkili Parazitlere karşı immün yanıtta rol oynar

apoptozise uğrar. Hücre aracılı immün yanıt T hücreleri tarafından yönlendirilirken, B hücreleri humoral ve antikor aracılı immün yanıtta temel rol oynar. B hücreleri tarafından üretilen beş ana antikor türü ve görevleri Tablo 4'te özetlenmiştir.¹⁶

HİPERSENSİTİVİTE REAKSIYONLARI

Hipersensitivite reaksiyonları immün sistem tarafından üretilen istenmeyen yanıtlardır ve dört tipi vardır (Tablo 5). En sık karşılaşılan tip I hipersensitivite reaksiyonu olup, alerjen adı verilen özgül antijene tekrar maruziyet ile ortaya çıkan alerjik reaksiyon olarak tanımlanabilir. Normal immün yanıtta farklı olarak, tip I hipersensitivite yanıtı plazma hücrelerinden IgE sekresyonu ile karakterizedir (bakınız alt başlık). Tip II hipersensitivite reaksiyonları nadirdir ve 2-24 saat arasında ortaya çıkar. Bu tip reaksiyonlarda, IgG ve IgM antikorları kişinin kendi hücre yüzey moleküllerine bağlanarak kompleman sistemini aktive eden kompleksler oluşturur. Ardından opsonizasyon, eritrosit aglütinasyonu ve hücre lizisi ile ölüm gerçekleşir.

Tip III hipersensitivite reaksiyonunda IgG ve IgM antikorları çözünür proteinlerine bağlanarak dokularda birikir ve kompleman aktivasyonu, enflamasyon, nötrofil akışı ve mast hücre degranülasyonu görülür. Bu tip reaksiyonun gelişmesi günler hatta haftalar alabilir. Diğer hipersensitivite reaksiyonlarından farklı olarak tip IV reaksiyonlar hücre aracılı ve antikordan bağımsızdır. İkinci en sık hipersensitivite reaksiyonu olup genellikle 2-3 günde gelişir. Bu tip reaksiyonlar T hücreleri ve monosit/makrofajların aşırı uyarımı ile ortaya çıkar ve enflamasyona, hücre ölümü ve doku hasarına neden olan sitokinlerin salınımına yol açar.^{15,16}

Tablo 5. Hipersensitivite reaksiyonları tipleri¹⁶

Tip	Diğer adı	Örnek
I	Alerji (ani)	Atopi Anafilaksi Astım Alerjik rinit Anjioödem Gıda alerjisi
II	Sitotoksik, antikor bağımlı	Eritroblastosis fetalis Goodpasture sendromu Otoimmün anemiler, trombositopeniler
III	İmmün kompleks hastalığı	Sistemik lupus eritematozus Serum hastalığı Reaktif artrit Arthus reaksiyonu
IV	Gecikmiş tip hipersensitivite, hücre aracılı, antikor bağımsız	Kontakt dermatit Tüberküloz Kronik transplant rejeksiyonu

ALERJİK İMMÜN YANIT

Alerjik rinit, astım ve besin alerjisi gibi alerjik hastalıklar çevresel alerjenlere karşı IgE antikorunu üretimi ile karakterizedir. Alerjik hastalıkların gelişiminde hem genetik, hem de çevresel etkiler bulunur. IgE aracılı alerjik yanıtlar sıklıkla mast hücrelerinin bol bulunduğu mukozaya veya deri yüzeyinde ortaya çıkar. Genetik olarak yatkın bireyin düşük düzeyde alerjene maruz kalması ile antijen sunan hücre tarafından alınıp parçalandıktan sonra HLA ile yüzeyinde eksprese edilerek T hücrelerine sunulur. Bu etkileşim sonucu T hücreleri Th2 sitokin profilini oluşturan sitokinleri salgılar ve bu sitokinler sayesinde B hücreleri IgE sentez eder. Kemik iliğinde eozinofiller çoğalır, damar duvarında adhezyon molekülleri *upregulate* olur, eozinofil ve bazofil gibi dolaşan enflamatuvar hücreler dokuya geçer. Alerjene özgü IgE, mast hücresi ve bazofil yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE resptörlerine bağlanarak bu hücreleri duyarlandırır. Duyarlı mast hücreleri tekrar alerjen maruziyeti ile alerjik enflamatuvar yanıtta önemli rolü olan, başta histamin olmak üzere, bir seri mediyatörü salgılar. Bu senaryo alerjik enflamasyonun karakteristiği olsa da katkıda bulunan başka immün ve enflamatuvar tepkiler de vardır.

Atopi çevresel alerjenlere karşı IgE antikorunu üretme eğilimi olup toplumalarda değişik oranlarda görülür. IgE aslında paraziter enfeksiyonlara karşı bireyi korumak için üretilir, ancak günümüz pratiğinde daha çok alerjik enflamasyondaki rolüyle karşımıza çıkar. Hatta, IgE'yi engelleyen omalizumab gibi monoklonal antikorlar tedavi amaçlı kullanılmaktadır.¹⁷

IgE'nin yapısı: Günümüzde alerjik hastalıkların tanısında hemen her gün deride ve serumda IgE antikorlarını tespit etmek için testlere başvurduğumuz. IgE serumda diğer antikorlara nazaran düşük konsantrasyonda bulunur ve yarı ömrü iki gün gibi oldukça kısadır. Ancak mast hücrelerine bağlandığında aylarca kalabilir. Diğer immünoglobulin izotipleri gibi tetramerik yapıda iki ağır ve iki hafif zincirden oluşur. IgE antikorları, B hücreleri ve onların antikor üreten öncüsü plazma hücreleri tarafından iki aşamada üretilir: Kemik iliğinde B hücrelerinin antijeninden bağımsız üretimi ile antijenlere çeşitlilik gösteren B hücre havuzu elde edilir. Periferde antijen ve T hücre bağımlı ve IgE izotipinde antikorları oluşturacak B hücre klonları farklılaştırılır ve çoğaltılır. B hücrelerinde izotip değişimi sitokin sinyalleri ve aksesuar hücre yüzey molekülleri etkileşimi ile düzenlenir. IgE için aktif T hücreleri tarafından salınan IL-4 ve IL-13 ve T hücre yüzeyindeki CD40 ligandı bu süreci başlatır.

IgE biyolojik fonksiyonlarını FcεRI (yüksek afiniteli reseptör) ve FcεRII (düşük afiniteli reseptör, CD23) aracılığı ile gerçekleştirir. FcεRI mast hücresi ve bazofillerde tetramer formunda diğer hücre serilerinde trimerik formda bulunur. Reseptörün α zinciri IgE'ye bağlanır. Reseptöre bağlı IgE'nin polivalan alerjenle etkileşimi reseptör kümeleşmesine yol açar.

Mast hücresi

Mukozal yüzeylerde alerjen maruziyeti ile IgE aracılı alerjik cevabın oluşmasında mast hücreleri hayati öneme sahiptir. Yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin çapraz bağlanması ile sitoplazmik granüllerde depolanmış hazır mediyatörlerin (histamin, triptaz, TNF-α) salınımına, lipid mediyatörlerin (PGD₂ ve LTC₄) sentezine ve sitokin genlerinin transkripsiyonuna sebep olur. İnsan mast hücresi mediyatörleri, proteazları ve biyolojik etkileri Tablo 6'da özetlenmiştir. Mast hücre yanıtına en güzel klinik örnek, *prick* ya da intradermal testtir. Alerjenin deriye intradermal enjeksiyonu karakteristik üçlü yanıtı (*redness-flare-wheal*) tetikler. Histaminle sinirlerin uyarımı kaşıntıya da neden olur. Bu reaksiyon genellikle yaklaşık 30 dakika içinde geriler, bazen de geç faza evrilir ve 6-8 saatte en üst düzeye erişerek 24 saatte sonlanır.¹⁶

ALERJİK ENFLAMASYONDA BAŞLICA SİTOKİNLER

IL-4: IL-4'ün kaynağı bazofiller, NK T hücreleri, mast hücreleri, eozinofiller ve T helper lenfositlerdir. IgM'den IgE'ye izotip dönüşümüne yol açar. Lenfositlerin büyümesi, farklılaşması ve yaşamlarının sürmesinde önemli etkileri vardır. Naif T lenfositlerin Th2 fenotipine farklılaşmasını sağlar. Endotelial hücrelerde VCAM-1'in (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) ekspresyonunu tetikler. Mast hücrelerinde IgE reseptör ekspresyonunu uyarır.

IL-5: Eozinofil üretimini tetikler ve bazofil farklılaşmasını sağlar. Eozinofiller için kemotaktik olarak görev alır ve uygun eozinofillerin sitotoksik kabiliyetini art-

Tablo 6. İnsan mast hücresi otakoid mediatörleri, proteazları ve biyolojik etkileri¹⁶

Mediyatör	Aktivite
Histamin	Bronkokonstriksiyon, doku ödemi, vasküler permeabilite, mukus sekresyonu, fibroblast çoğalması, kollajen sentezi, endotelial hücre proliferasyonu, dendritik hücre farklılaşması ve aktivasyonu
Heparin	Antikoagulan, büyüme faktörlerinin salınımı, fibroblast aktivasyonu, endotelial hücre göçü
Triptaz	Alerjenlerin ve çapraz bağlı IgE'nin yıkımı, C3a ve bradikinin üretimi, nöropeptidlerin yıkımı, TGF- β aktivasyonu, bazal kalp hızında artış, fibroblast çoğalması, kollajen sentezi, epitelial ICAM-1 ekspresyonu, CXCL8 salınımı, mast hücrelerinin histamin salınımının artışı ve nötrofil toplanması
Kimaz	Mukus sekresyonu, Ekstraselüler matris yıkımı, anjiyotensin I anjiyotensin II dönüşümü, IL-1 β aktivasyonu IL-4 yıkımı
PGD ₂	Bronkokonstriksiyon, doku ödemi, mukus sekresyonu, dendritik hücre aktivasyonu, eozinofil, Th2 ve bazofil kemotaksisi,
LTC ₄ /LTD ₄	Bronkokonstriksiyon, doku ödemi, mukus sekresyonu, dendritik hücre maturasyonu ve toplanması, eozinofil IL-4 sekresyonu, mast hücre IL-5, IL-8 ve TNF- α sekresyonu, doku fibrozisi

tırır. Bir yandan dokuda birikimlerini sağlarken apoptozisi engelleyerek yaşam sürelerini uzatır.

IL-9: Mast hücre proteazları, enflamatuvar sitokin ve kemokinlerin üretimi uyararak mast hücre aracılı alerjik yanıtta katkıda bulunur. Mast hücrelerinin yüzeyinde Fc ϵ RI α ekspresyonunu artırarak, alerjene tepki vermelerine yardımcı olur. IL-4 ile sinerjik etki göstererek IgE oluşumu ve hafıza B hücrelerine farklılaşmayı sağlar.

IL-13: IL-4 ile homologdur ve onun birçok biyolojik aktivitesini gösterir.

IL-33: IL-1 üst ailesinin bir üyesidir. Dermal fibroblast, keratinosit, aktif dendritik hücre ve makrofajlarca eksprese edilebilir. Th2 hücrelerinden sitokin sekresyonunu artırır, IL-5 ve IL-13 sekresyonunu uyarır.

Timik stromal lenfopoietin (TSLP): Th2 yönünde immün deviasyonda önemli katkılar sağlar. Derinin epitelial hücrelerinde eksprese edilir ve atopik dermatitli hastaların keratinositlerinde yüksek miktarda bulunmuştur. TSLP reseptörleri dendritik hücreler dışında mast hücrelerinde de bulunur. Dendritik hücreleri etkileyerek Th2 benzeri sürece yönlendirir.

Kaynaklar

1. Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. Nat Rev Immunol 2004;4(3):211–22.
2. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. Nat Rev Immunol 2009;9(10):679–91.

3. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet* 2001;357(9270):1777–89.
4. Medzhitov R, Janeway C. Innate Immunity. *N Engl J Med* 2000;343(5):338–44.
5. Watanabe H, Gaide O, Pétrilli V, Martinon F, Contassot E, Roques S et al. Activation of the IL-1 β -Processing Inflammasome Is Involved in Contact Hypersensitivity. *J Invest Dermatol* 2007;127(8):1956–63.
6. Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga TS, Willment JA, van Spriël AB, Venselaar H, et al. Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections. *N Engl J Med* 2009;361(18):1760–7.
7. Saijo S, Ikeda S, Yamabe K, Kakuta S, Ishigame H, Akitsu A et al. Dectin-2 recognition of alpha-mannans and induction of Th17 cell differentiation is essential for host defense against *Candida albicans*. *Immunity* 2010;32(5):681–91.
8. Tan SY, Roediger B, Weninger W. The role of chemokines in cutaneous immunosurveillance. *Immunol Cell Biol* 2015;93(4):337–46.
9. Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(2):261–6.
10. Harder J, Schröder JM. Psoriatic scales: a promising source for the isolation of human skin-derived antimicrobial proteins. *J Leukoc Biol* 2005;77(4):476–86.
11. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347(15):1151–60.
12. Dorschner RA, Williams MR, Gallo RL. Rosacea, the face of innate immunity. *Br J Dermatol* 2014;171(6):1282–4.
13. Gläser R, Navid F, Schuller W, Jantschitsch C, Harder J, Schröder JM et al. UV-B radiation induces the expression of antimicrobial peptides in human keratinocytes in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(5):1117–23.
14. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125 (Suppl 2):S33–40.
15. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018, 14(Suppl 2):49
16. Oettgen, Hans & Broide, David. (2012). Introduction to mechanisms of allergic disease. *Allergy* 1-32 10.1016/B978-0-7234-3658-4.00005-6.
17. Terufumi Kubo, Hideaki Morita, Kazunari Sugita, Cezmi A. Akdis. Introduction to Mechanisms of Allergic Diseases. Editor(s): Robyn E. O’Hehir, Stephen T. Holgate, Aziz Sheikh, Middleton’s Allergy Essentials, Elsevier, 2017, Pages 1-27,
18. Aderem A, Underhill DM. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annu Rev Immunol* 1999;17:593–623.
19. Abraham SN, Arock M. Mast cells and basophils in innate immunity. *Semin Immunol* 1998;10(5):373–81.
20. Robinson DS, Kay AB, Wardlaw AJ. Eosinophils. *Clin Allergy Immunol* 2002;16:43–75.
21. von Andrian UH, Mackay CR. T-cell function and migration. Two sides of the same coin. *N Engl J Med* 2000;343(14):1020–34.
22. Nauseef WM, Borregaard N. Neutrophils at work. *Nat Immunol* 2014;15(7):602–11.
23. Nguyen AV, Soulika AM. The Dynamics of the Skin’s Immune System. *Int J Mol Sci* 2019;20(8):1811.
24. Kabashima K. Overview: Immunology of the Skin. *Immunology of the Skin, Basic and Clinical Sciences in Skin Immune Responses*. 1st ed. Tokyo: Springer Japan; 2016. p.1-15.
25. Xu H, Timares L, Elmetts CA. Host defenses in skin. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM, eds. 5th ed. China: Elsevier; 2019. p. 273-83.
26. Schroeder HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(Suppl 2):S41–52.



2

Alerjik Hastalıkların Tarihçesi

Sibel ALPER



Alerjik hastalıklar yüzyıllardan bu yana bilinmektedir ve astma, ekzema, ürtker gibi hastalıklara Çin, Mısır, Yunan tıp literatüründe rastlanmaktadır. Tarihte bilinen ilk alerjik kişi arı sokması sonrası hayatını kaybeden Mısırlı firavun Menses'tir (M.Ö 2641).¹ Atopik ilk aile ise astma, rinokonjonktivit ve atopik dermatitleri bulunan Augustus, Claudius ve Britannicus kraliyet ailelerine ait Julian-Claudian ailesidir. Roma imparatoru Claudius'un oğlu Brittanicus'un atlara alerjisi olduğu ve nereye gittiğini göremediği yazılmıştır.² Orta çağda, saman nezlesi benzeri semptomlarla seyreden "rose fever" bilinen bir klinik terimdir. Shakespeare'in yazdığına göre İngiltere kralı III. Richard'ın çilek alerjisi vardır. Lord William Hastings yanına gelmeden hemen önce akut ürtker geçirince, Hastings'in ona büyü yaptığını iddia ederek kafasının kesilmesine hükmetmiştir.¹ Klinik olarak ilk alerjik rinit 1819 yılında John Bostock tarafından tarif edilmiştir. Blackley ise ilk kez saman nezlesine polenin neden olduğunu deri ve provokasyon testleri ile kanıtlamıştır.¹ Alerji terimi 24 Temmuz 1906 yılında *Munich Medical Weekly* no. 30, sayfa 1457'de yayınlanmıştır.³ Von Pirquet alerjiyi organizmanın spesifik reaktivitesi olarak tanımlamıştır. Von Pirquet'in alerji tanımı sadece hipersensitivite reaksiyonlarını değil, azalmış immün reaktiviteyi de içine almaktadır. İmmün sistemin bazı maddelere tepki vermesi, ödem, döküntü, kırmızı gözler, burun akıntısı, solunum sıkıntısı gibi belirtiler ortaya çıkması, Çin, Roma, Mısır ve Yunan tarihi belgelerinde geçmektedir. Ancak alerji yeni olmasa da modern tanımlama yenidir. Ondokuzuncu yüzyıldaki bilimsel gelişmeler ışığında bile alerjinin anlaşılması yavaş olmuştur. İmmunolojideki büyük ilerlemeye rağmen alerji bulmacasının parçaları yerine oturmamıştır ancak bu 1900'lerde değişmeye başlar ve 1905 yılında Avusturyalı pediatrist Clemens von Pirquet, at serumu ile hazırlanan çiçek aşısı yapılanlarda ikinci doza yanıtın daha hızlı ve güçlü olduğunu fark eder. Pirquet serum hastalığı olarak tanımladığı durumun antijene karşı oluşan antikörlere ve serum içindeki yabancı maddeye bağlı olduğunu söylemiş ve 1906'da alerji adını vermiştir. İkinci dünya savaşından sonra alerji terimi birçok durum için kullanılmıştır. Bunlar arasında kozmetiklere ve gıdalara karşı reaksiyonlar da vardır. Birinci yüzyıla kadar uzanan yıllarda Romalı filozof Lucretius "Bir insan için gıda olan başkaları için zehirdir" diye belirtmiştir.⁴ Alerji tedavisinde kullanılan ilaçlar zamanla geliştirilmiş, 1948 yılında steroidler astma ataklarında enflamasyonu önlemek için başarıyla kullanılmıştır. Antialerjik ürünler ortaya çıkmış, gıdalarda potansiyel alerjiye karşı etiketleme başlamıştır. Alerjiyi anlama sürecimiz 1950'de mast hücrelerinin keşfi ile sıçrama yapmıştır. Ardından 1967 yılında araştırmacılar çoğu alerjik reaksiyondan sorumlu antikör olan IgE'yi tanımlamışlardır. Bunu IgE düzeyini saptayan kan testleri, anafilaksi tedavisinde kullanılan *EpiPen* ve 1982'de antijenle karşı astma ve enflamatuvar reaksiyona neden olan lökotrien çalışmaları ile 1982'de Tıp ve Fizyoloji Nobel ödülü alınması gibi daha fazla buluş izlemiştir.¹

Günümüzde astma ve alerjik hastalıklar 21. yüzyılın epidemisi olarak tanımlanmaktadır. Dünyaya bir göz gezdirecek olursak, Çin'de bitkisel ilaçların babası kabul edilen Shen Nong 5000 yıl önce astma benzeri semptomların tedavisinde efedra kullanan ilk kişidir. Efedranın bronkospazmı ve mukus sekresyonunu azalttığı bilinmektedir. Bitki, Çinliler tarafından Yunanistan'a getirilmiş ve oradan diğer uygarlıklara yayılmıştır. İnsanın en yaşamsal fonksiyonunun nefes almak olarak kabul edildiği Mısır'da, Ebers papiruslarında (M.Ö. 1550) astma için tedavi önerilerinden

söz edilir. Bu papirusa göre astma, vücuda ve akciğerlere hava dağıtan kanalların hastalığı olarak tarif edilir. Tedavi için ise tütüsü, sarı aşı boyası ve üzüm önerilir. Tıbbın babası kabul edilen Hipokrat (M.Ö. 460-377), astma ile ilgili olarak nefes alma zorluğuna dikkat çeker ve ergenlikten önce öksürük nedeniyle kamburlaşanların öleceğini belirtir ve solunum hastalığı ile çevrenin ilgisinden ilk bahseden kişi olmuştur. Hipokrat, tıp uygulamalarını doğa üstü güçlerden bilimin gerçeğine dönüştürmüştür. Vücutta kan, balgam, sarı safra ve siyah safra olmak üzere 4 sıvı olduğunu ve sağlığın bunlar arasındaki denge ile mümkün olduğunu söylemiştir. Astmanın ise balgamın beyinden başlayarak, hipofize, oradan burun boşluğuna ve akciğere akması ile ortaya çıktığını iddia etmiştir. Yunanlı doktor Kapadokyalı Aretaeus şimdi astma olarak bildiğimiz klinik antiteyi ilk kez tanımlamıştır, 1554 yılında tekrar keşfedilen yazısında astma için “*Koşmak, jimnastik gibi fiziksel aktiviteden sonra solunum zorlaşırsa buna astma denir*” ifadesini kullanmıştır. Bergama ve Roma’da ünlü bir doktor olan ve anatomi konusundaki çalışmaları ile bilinen Claudius Galen tanıma katkıda bulunarak solunum fonksiyonunun, nefesin kalbi ısıtması ile değil kaslar vasıtasıyla gerçekleştiğini bulmuştur.¹ Alerjinin modern çağı 1800’lerde başlamış, 1819’da Dr. John Bostock’un saman nezlesini tanımlamasıyla gelişmiştir. Bir bilim adamının deride çizik oluşturup, üzerine polen koyarak reaksiyon gözlemesi ile 1869 yılında ilk deri testi yapılmıştır. Enjeksiyon yoluyla bağışıklık sistemini etkilemeye dayanan immünoterapi ise ilk kez 1914 yılında uygulanmıştır. Antihistaminlerin tedavide kullanılması 1930 yılına dayanır, 1948’de ise astma ve alerjik reaksiyonların tedavisinde kortikosteroidler yer almaya başlar. Mast hücrelerinin 1953 yılında keşfi ile immün yanıt hakkında çok şey öğrenilir, 1963’te IgE antikörlerinin tanımlanması, alerjik reaksiyona yol açan histamin salınımına giden zincirleme olayları anlamamızı sağlamıştır.¹ Tarihi tip yayınlarına göre hastalık tanımlamaları ile ilgili gelişmeler Tablo1’de gösterilmiştir.¹

Ondokuzuncu yüzyıldan 20. yüzyıla girerken Louis Pasteur’ün liderliğini yaptığı, aralarında Paul Erlich, Jules Bordet, Elie Metchnikoff ve Emil A. Von Behring’in de bulunduğu bir grup bilim insanı, vücutta temel görevi zararlı mikroorganizmalara karşı savunma olan bir sistemin olduğunu tanımladılar ve bugün immün sistem olarak bildiğimiz tarihi keşfi gerçekleştirdiler. Ardından Clemens Freiherr von Pirquet adlı pediatri uzmanı Viyana Üniversitesinde çalışırken immün sistemin enfeksiyon hastalıklarının patofizyolojisinde temel rolü oynadığı sonucuna vardı. Nisan 1903’te von Pirquet ve meslektaşısı Bela Schick “*Zur Theorie der Infektionskrankheiten*” (On the Theory of Infectious Disease) başlıklı raporu kaleme aldılar. Daha sonra çocuklarda antiserumun ilk dozundan 8-12 gün sonra ortaya çıkan sistemik komplikasyonları araştırarak, serum hastalığı olarak bilinen klinik tabloyu ortaya koydular. Çalışmalarını sürdürerek 1906 yılında “*Allergie*” başlıklı makaleyi yayınladılar. Son çalışmasını 1911’de, reaktivitedeki değişimler, immün cevabın zamanla değişebileceği ve alerjinin sadece immünojik reaksiyonları içerdiği açıklamaları ile tamamladı. O yıllarda Charles Richet anafilaksi reaksiyonunu tanımlayarak von-Pirquet’in alerji terimini reddetti ve 1913 yılında bu konudaki çalışmaları ile Nobel ödülünü kazandı, ancak bu sırada bilim dünyasında alerji terimi de dikkat çekmeye başlamıştı. Terminolojideki bu karışıklık birkaç dekat devam etti. Hipersensitivite, iditosenkrazi, saman nezlesi, serum hastalığı ve kontakt dermatit gibi değişik ta-

Tablo 1. Tarihi tıp yayınlarına göre alerjik hastalıklar ile ilgili gelişmeler.¹

	Yazar	Hastalık
2641 (MÖ)	<i>Hieroglyphs</i>	Arı sokması sonucu ölüm (firavun Menes)
460 (MÖ)	<i>Hippocrates</i>	Keçi sütüne hipersensitivite
25 (MÖ)	<i>A. Celsus</i>	Astma tanımı
120-180	<i>Kapadokyalı Aretaeus</i>	Astma terimi
600	<i>Aetius of Amida</i>	Ekzema terimi
1135-1204	<i>Moses Maimonides</i>	Astma tedavi önerisi
1783	<i>Philipp Phoebus</i>	Saman nezlesi
1819	<i>J. Bostock</i>	Saman nezlesinin tanımı
1837	<i>J.L. Schoenlein</i>	Romatizmal purpura
1853	<i>J.M. Charcot</i>	Astmada balgamda kristaller
1886	<i>E. van Leyden</i>	Astmada balgamda kristaller
1868	<i>H.H. Salter</i>	Astmada farklı tetikleyiciler
1872	<i>H.I. Quincke</i>	Anjioödem
1872	<i>Wyman</i>	Sonbahar nezlesi (ragweed)

nımlamalar ortaya atıldı.⁵ İki tıp doktoru olan Arthur F. Coca ve Robert A. Cooke 1923-1926 arasında alerji yerine hipersensitivite reaksiyonu tanımını kullanarak birkaç makale yayınladılar. Bunun için gerekçeleri, alerji teriminin çelişkili durumlar için kullanıldığı, onun yerine hipersensitivitenin, biri normal (kontakt dermatit, serum hastalığı), diğeri anormal (anafilaksi ve enfeksiyona karşı duyarlılık) olarak ikiye ayrılarak kullanılmasının doğru olacağıydı. Ancak zamanla insanlardaki hipersensitivite reaksiyonları için alerji kelimesi olağan hale geldi.⁵ Alerjik hastalık araştırmalarındaki önemli tarihler Tablo 2’de özetlenmiştir.¹

Dermatoalerjiye odaklanacak olursak, 1933 yılında atopik dermatit adı verilmeden çok önce pruritik döküntüler dermatolojik problemler olarak tanınıyordu.⁶ Dermatolojik terminoloji yıllar içinde çok değişim gösterdiğinden atopik dermatitin tarihi başlangıcını anlamak için eski medikal yayınlardaki tanımlara, çizimlere, görüntülere bakmak gerekir. Dermatoloji ile ilgili en eski belgeler Ebers papiruslarıdır (Mısır, M.Ö. 1500) ve kaşıntıdan bahseder.⁷ İnfantil ekzemyı tarif eden bazı terimlere Çin’de rastlanmakta (nai hsien veya tai lien chung) ve çeşitli nemlendirici, antiinflamatuvar özelliklere sahip bitkisel ilaçlar önerilmektedir.⁸ Hipokrat dermatolojik problemlere katkı yapmış, M.Ö. 400 yılında, dahili humoral dengesizliklerin deri belirtilerini açıklamıştır.⁹ Romalılar atopik dermatite benzer durumlardan söz etmişlerdir, Celsus bazen nemli, bazen kuru deride, sertlik ve üzerinde püstüller tarif etmiştir.⁶ Şair Suetonius ise imparator

Tablo 2. Alerji araştırmalarında dönüm noktaları.¹

Yıl	Yazar	Tanımlama
1873	<i>Ch. Blackley</i>	Deri testleri ve provokasyon testi
1877	<i>P. Ehrlich</i>	Mast hresi
1895	<i>J. Jadassohn</i>	Yama testi
1902	<i>Ch. Richet, P. Portier</i>	Anafilaksi
1903	<i>M. Arthus</i>	Lokal anafilaksi
1905	<i>von Pirquet, B. Schick</i>	Serum hastalığı
1906	<i>von Pirquet</i>	Alerji
1910	<i>H. Dale, Laidlaw</i>	Histamin
1923	<i>A. Coca, R. Cooke</i>	Atopi
1927	<i>Th. Lewis</i>	3'l histamin yanıtı
1937	<i>Bovet/Staub</i>	Antihistaminler
1949	<i>P.L. Hench, E.C. Kendall</i>	Kortizon
1952	<i>Z. Ovary</i>	Pasif kutanz anafilaksi
1953	<i>J.F. Riley, G. West</i>	Mast hre granllerindeki histamin
1958	<i>F. Dixon</i>	İmmun kompleks reaksiyonu
1960	<i>B.B. Levine, A. de Weck</i>	Penisilin alerjisi
1963	<i>R.R.A. Coombs, P. Gell</i>	Tip I-IV sınıflaması
1966	<i>K. Ishizaka</i>	IgE
1967	<i>S.G.O. Johansson</i>	IgE
1969	<i>E.Macher, R. Chase</i>	Kontakt alerji kinetiği
1977	<i>B. Halpern</i>	Alerjide lkosit transformasyon testi
1978	<i>P. Kall'os</i>	Psdoalerji
1979	<i>B. Samuelsson</i>	Lkotrienler
1984	<i>H. Metzger</i>	IgE reseptr
1987	<i>T. Mossmann</i>	Th1 – Th2
1988	<i>V. Coffmann</i>	IL4
1987	<i>P. Piper</i>	Lkotrien antagonistleri
1996	<i>C. Heusser</i>	Tedavide Anti IgE

Agustus'ta atopik sendrom tarif etmiştir.⁶ Orta çağın öne çıkan doktorlarından olan İbn-i Sina (M.S. 980-1037) bugün atopik dermatit olarak bildiğimiz klinik tablo ve kuru deri ile ilgili durumlar tarif etmiş, tedavi önerilerinde bulunmuştur. İbn-i Sina ayrıca 1000 yıl sonra bile geçerli olan ellerde kuruluk ile kendini gösteren klinik antiteden söz etmiş ve banyolar önermiştir.^{6,10} İtalyan hekim Girolamo Mercurialis ilk dermatoloji metnini 1572 yılında yazmıştır (De morbis cutaneis). Mercurialis bebeklerin başlarında görülen sızıntılı, kaşıntılı klinik tabloyu tanımlamıştır.¹¹ Yaklaşık 150 yıl sonra Daniel Turner, ilk İngilizce dermatoloji yazısını yayınlamıştır. Yazısında "vücudun farklı bölgelerinde ama özellikle alın, kaşlar ve yüzde yerleşen, kaşıntılı, püstüler, krutlu" klinik tablodan söz etmiştir.⁶ Fransız dermatolog Jean-Louis Alibert 1806 yılında "teigne muqueuse" adını verdiği sızıntılı, şiddetli kaşıntı ile seyreden çocukluk çağı hastalığı tanımlamıştır.¹¹ On dokuzuncu yüzyıl başlarında dermatoloji alanında büyük değişimler gözlenmiştir. İngiliz doktorlar Willan ve Bateman deri hastalıklarını primer lezyona göre sınıflandırmayı önermişlerdir.^{12,13} Bu sistem dermatolojide modern morfolojik tanının temelini oluşturmuştur ancak her hastalığa özgü tek lezyon olacağı gibi yanlış bir kanıya da yol açmıştır. Willan ve Bateman Yunanca kabarma, taşma anlamına gelen ekzein kelimesinden yola çıkarak ekzema kelimesini ortaya koymuşlardır.^{6,12} Pierre Rayer ekzemanın kronik olabileceğini kavramını 1835 yılında sunmuştur.¹¹ Viyanalı dermatolog Ferdinand von Hebra 1860 yılında atopik dermatit benzeri bir klinik tablo tarif etmiştir. Hebra'nın prurigosu kronik, tekrarlayan, bebekte ortaya çıkan, ürtiker gibi başlayıp gövde ve ekstremitelerde kaşıntılı papüllerle devam eden bir klinik tablodur.¹¹ Erasmus Wilson gerçek anlamda infantil ekzema tanımlamıştır. Willan ve Bateman'ın sınıflanmasından uzaklaşarak, infantil ekzemada tek primer lezyon değil, eritem, liken, strofulus, impetigo, pitriyazis gibi farklı lezyonlar olabileceğini söylemiştir.^{6,11} Fransız doktor, Saint-Louis hastanesi medikal direktörü Ernest Besnier, 1892 yılında, bugünkü atopik dermatit anlayışının temelini oluşturan klinik tabloyu sunmuştur.¹² Besnier, klinik morfolojiden çok, en belirgin semptom olan pruritus odaklanmıştır.^{11,12} Diğer önemli özellik ise atopik durumu, astma ve saman nezlesi ile ilişkilendirmesidir.⁶ Fransız ekolünden olup günümüz atopik dermatit anlayışına katkıda bulunanlar 1891 yılında jeneralize nörodermatit terimini ortaya atan Brocq ve Jacquet'dir.¹³ Yirminci yüzyıl, atopik dermatit terminolojisi ve etiyopatogenezi konusunda dönüm noktası olmuştur. Wise ve Sulzberger 1933'de Coca ve Cook'un alerji konseptini "atopik dermatit" terimi ile bir adım ileri götürmüştür.^{13,14} Blackfan 1916 yılında ekzemalı hastalarda gıdalarla kutanöz testler yaparak sağlıklı kontrollere kıyasla hipersensitivite oranlarının daha yüksek olduğunu gösterdi.⁶ Daha sonra 1933 yılında, Wise ve Sulzberger değişik alerjenler ile deri testleri pozitifliğinin atopik dermatit için karakteristik olduğunu ve hastaların diyet ve çevrelerinden bu alerjenleri uzaklaştırmaları gerektiğini ortaya koymuşlardır.¹⁵ Bilim adamları, 1960'lı yıllarda, yüksek IgE düzeylerini saptamışlar, şiddetli AD ile korele olduğunu ve spesifik alerjenlere karşı IgE antikorunun varlığını göstermişlerdir.^{16,17,18} Hanifin ve Rajka 1980 yılında AD tanısı için kriterleri tanımlamışlardır, bunu 1994 yılında Williams ve arkadaşlarının kriterleri modifiye ederek UK Working Party kriterlerini geliştirmesi izlemiştir.^{19,20}

Kaynaklar

1. Ring J. Clinical Manifestation and Classification of Allergic Diseases. *Allergy in Practice*. 1st ed. Berlin: Springer; 2005. p.1-7.
2. Ring J. Erstbeschreibung einer "atopischen Familien-Anamnese" im Julisch-Claudischen Kaiserhaus: Augustus, Claudius, Britannicus. *Hautarzt* 1985; 36: 470 –474.
3. Pirquet C von. Allergie. *Münch Med Wochenschr* 1906; 30:1457.
4. Bergmann KC, Ring J. History of Allergy. *Chem Immunol Allergy*. Basel, Karger; 2014 (100): 109–119.
5. Igea JM. The history of the idea of allergy. *J M Allergy* 2013; 68: 966–973.
6. Bhattacharya T, Strom MA, Lio PA. Historical Perspectives on Atopic Dermatitis: Eczema Through the Ages. *Pediatric Dermatology* 2016 Jul; 33 (4): 375–379.
7. Ali FR, Finlayson AE. Pharaonic trichology: the Ebers Papyrus. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 920.
8. Tan EK, Millington GW, Levell NJ. Acupuncture in dermatology: an historical perspective. *Int J Dermatol* 2009;48:648–652.
9. Liddell K. Choosing a dermatological hero for the millennium. *Hippocrates of Cos (460–377 BC)*. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:86–88.
10. Hajar RMD. The air of history (part V) Ibn Sina (Avicenna): the great physician and philosopher. *Heart Views* 2013;14:196–201.
11. Taieb A, Wallach D, Tilles G. The history of atopic eczema/dermatitis. In: Ring J, Przybilla B, Ruzicka T, eds. *Handbook of Atopic Eczema*. Berlin, Springer, 2006:10–20.
12. Altchek D, Rudikoff D. The History of Eczema and Atopic Dermatitis. In: Rudikoff D, Cohen SR, Scheinfeld N eds. *Atopic Dermatitis and Eczematous Disorders*. 1st ed. London: CRC Press; 2014.p. 1-14.
13. Wise F, Sulzberger MG. *Year Book of Dermatology and Syphilology*. 1st ed. Chicago: Year Book Publishers;1933. p. 38–39.
14. Wüntrich B, Grendelmeier G. Definition and Diagnosis of Intrinsic Versus Extrinsic Atopic Dermatitis. In: Bieber T, Leung DYM eds. *Atopic Dermatitis*. 1st ed. New York: Marcel Dekker Inc; 2002.p.1-21.
15. Halbert AR, Weston WL, Morelli JG. Atopic dermatitis: is it an allergic disease? *J Am Acad Dermatol* 1995;33:1008–1018.
16. Ogawa M, Berger PA, McIntyre OR et al. IgE in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1971;103:575–580.
17. Wuthrich B. Serum IgE in atopic dermatitis: relationship to severity of cutaneous involvement and course of disease as well as coexistence of atopic respiratory diseases. *Clin Allergy* 1978;8:241–248.
18. Hoffman DR, Yamamoto FY, Geller B et al. Specific IgE antibodies in atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1975;55:256–267.
19. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1980;92:44–47.
20. Williams HC, Burney PG, Hay RJ et al. The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131:383–396.

3

Alerjik Hastalıklar ve Kaşıntı

Ekin ŞAVK

Alerjik deri hastalıklarının olmazsa olmaz semptomu pruritusdur.¹ Hoşa gitmeyen ve kaşıma davranışını tetikleyen, deri ve mukozalara özgü bir duyum olarak tanımlanan pruritusun, alerji ile yakın ilişkisi sadece atopik dermatit (AD), kontakt dermatit ve ürtiker gibi alerjik dermatozlar listesinde yer alan hastalıklar ile sınırlı değildir. Alerjik riniti olan hastalarda gözlenen burun ucu ve içi kaşıntısı, alerjik konjunktivitteki gözde yanma, batma ve kaşıntı ile oral alerji sendromu ya da polen-besin alerjisi sendromu isimleriyle bilinen tablodaki dudak, dil, yanak, damak ve farenks mukozasındaki şiddetli kaşıntı da bu semptomun alerji kavramı ile olan güçlü bağının göstergeleridir.²⁻⁴ Alerjik hastalıklar ve kaşıntı birlikteliği o kadar belirgindir ki, pek çok hasta ve hatta hekimler bile tüm kaşıntılı durumlarda mutlaka bir alerjik zemin olması gerektiğini düşünür ve muayeneler ile yapılan incelemeler bu yönde ilerler. Oysa her pruritik tablo bir alerjik reaksiyon sonucu değildir. Birbirinden çok farklı klinik görünümünün ortak yakınması olabilen pruritusu ortaya çıkaran mekanizmalar tümüyle aydınlatılmış olmamakla beraber, sinirbilim ve immünoloji alanındaki çalışmalar ışığında anahatları ile pruritus yolağı keşfedilmiştir.^{5,6} Bu yolda işlevi olan çeşitli tetikleyiciler, mediyatörler ve reseptörler de saptanmaya devam etmektedir. Bu yazıda güncel literatür eşliğinde, temel alerjik dermatozlar olan ürtiker, AD ve alerjik kontakt dermatitteki (AKD) pruritus irdelenecektir.

PRURİTUS YOLAĞI VE MEDIYATÖRLERİ

Pruritus duyumunu başlatan adım pruritogen bir tetikleyicinin bir veya daha fazla sayıda mediyatör molekülünün salınımına yol açmasıdır. Sonrasında bu mediyatörler dermoepidermal bileşke ve epidermisteki serbest sinir uçlarında yerleşmiş pruritus reseptörlerini uyararak 0.5m/sn gibi yavaş ileti hızına sahip ince myelinsiz C fibrilleri boyunca ilerleyen pruritik bir sinyal başlatırlar.^{7,8} Aksiyon potansiyeli şeklindeki bu sinyal spinal arka boynuz ve trigeminal gangliyonda sekonder duysal nöronlara aktarılır. Devamında pruritik sinyalin yolu talamus üzerinden primer ve sekonder somatosensoriyal korteks ile singulat kortekse uzanır. Pruritus şiddeti ile bu kortikal bölgelerde gözlenen elektrofizyolojik değişikliklerin orantılı olduğu gösterilmiştir. Duysal korteksin etkilenmesini takiben aktivite gösteren motor alanlar olan suplementer motor korteks, premotor korteks, primer motor korteks ve mid-singulat korteksin de kaşıma davranışını gerçekleştirmede görev üstlendikleri kabul edilir.^{5,6,9} Yalnız kaşıntı duyumunun iletilmesi için böyle ayrı bir yolağın olduğunu savunan teori “özgüllük hipotezi” olarak adlandırılır. Buna karşın kaşıntının yanma, sızlama gibi ağrıya yakın bazı özellikler gösterdiği anjioödem (AE), ürtikeryal vas-külit, AD, pemfigoid gibi dermatozlarda ağrı iletisinde görev üstlenen yolağın uyarın şiddetine göre ağrıdan kaşıntıya değişebilen bir duyuma yol açabileceği teorisi ise “intensite hipotezi” olarak bilinir.¹⁰

Patogenezleri farklı çeşitli dermatozların ortak bileşeni olabilen pruritusun ortaya çıkışında farklı mekanizma ve/veya mediyatörlerin görev üstlendiği öngörülmektedir. Pruritus mediyatörü olarak saptanmış moleküllerin başında histamin gelir. Diğerleri serotonin, proteazlar, bradikinin, asetil kolin, interlökinler, P maddesi,

kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP), sinir büyüme faktörü (NGF), beyin natriüretikpeptidi (BNP), glutamat, gastrin salan peptid (GRP), opioidpeptidler, araşidonik asit metabolitleri olan eikozanoidler ve kanabinoidler ile trombosit aktive edici faktör (PAF) olarak sıralanabilir.¹¹⁻¹³ Buna göre, bir taraftan “bütün yollar pruritusu çıkar” denilebilecek olduğu gibi, “herkesin pruritusu kendine” sözünde de gerçeklik payı vardır.

ÜRTİKERDE KAŞINTI

Ödemli papüller ve plaklar ile seyreden ürtikerde hem lezyonların oluşumuna neden olan vazodilatasyon, permeabilite artışı ve ödemin, hem de ürtikerin tanı koydurucu özelliği olan kaşıntının nedeni mast hücrelerinin degranülasyonu ile salınan proenflamatuvar mediyatörlerdir. Bunların en başında histamin gelir. Spontan ya da uyarılabilir tüm ürtiker formlarındaki şiddetli kaşıntıyı başlatan histaminin mast hücreleri yanında bazofillerden de salındığı gösterilmiştir.¹² Histaminin dört farklı reseptöründen pruritus iletiminde etkin rol üstlenenleri H1 reseptörleri olup, H4 reseptörlerinin de bir miktar katkısı olduğunu gösteren bazı rodent çalışmaları bulunmaktadır.¹¹ Ürtikerin tipinden bağımsız olarak gerçekleşen histamin salınımı “son ortak yol” olarak nitelendirilir ve tüm kronik ürtiker formlarında antihistaminlerin ilk basamak sağaltım seçeneği olmasının da sebebidir. Ancak degranülasyon nedenleri farklılık gösterebilmektedir. Fiziksel ürtiker formlarında sıcak soğuk ya da titreşim gibi etmenlerin mast hücresi membranı üzerindeki direkt etkisi ile degranülasyon gerçekleşir. Otoimmünite ilişkili olgularda mast hücresi ve/ bazofillerdeki degranülasyon ise; otoalerjenlere karşı reaktivite gösteren IgE antikorları ya da IgE’ye, yüksek afiniteli IgE reseptörlerine (FcεRI) ya da IgE’nin bizzat kendisine karşı oluşmuş IgG yapılı antikorların aracılık etmesi sonucudur.¹⁴

Farklı ürtiker formlardaki pruritusun farklılık gösterip göstermediği ise fazla araştırılmış değildir. Ürtikerdeki pruritusun klinik özelliklerinin detaylı irdelendiği ilk çalışmalardan birinde *Yosipovitch* ve ark. 100 kronik ürtikerli hastanın yanıtladığı kapsamlı bir kaşıntı anketinin sonucunda olguların %68’inin kaşıntısız gün geçirmediklerini, %83’ünün akşam ve gece saatlerinde kaşındığını, %62’sinde de pruritusun uykuya dalmayı güçleştirdiğini saptamışlardır.¹⁵ Aynı ankete verilen yanıtlarda pruritusun tüm vücut alanlarında ortaya çıkabilmekle beraber ürtiker hastalarında en sıklıkla kollar (%86), sırt (%78) ve bacaklarda (%75) belirdiği gözlenmiştir. Önemli bir başka veri pruritus olguların yarıya yakınında sıcaklık hissi ve %15 olguda da terlemenin eşlik etmesidir. Hastaların dörtte bir kadarı pruritusu yanıcı batıcı ve gıdıklayıcı özellikte tariflemiş, %66’sı rahatsızlık verici bir semptom olduğunu ifade ederken %14 kadarı da depresyondan yakınmıştır. Pruritus şiddeti en yoğun olduğu dönemde sivrisinek ısırığına bağlı olan pruritusun iki katından fazla olarak ifade edilmiş, depresyon tarifleyen olgulardaki pruritus şiddeti diğerlerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuş, çalışmacılar pruritusun duyuşsal ve affektif komponentleri arasındaki anlamlı korelasyonun bu semptomun önemli bir özelliği olduğuna vurguda bulunmuşlardır.

Brenaut ve ark. 2013'te pruritusun çeşitli klinik özelliklerinin sorgulandığı *Brest* anketini uyguladıkları çeşitli pruritik dermatozu olan 150 hastadan ürtikeri olanlarda ekzema, psoriasis, ve skabiyes olanlara kıyasla lezyonal deride sıcaklık hissini hastaların tamama yakınınca ifade edildiğini, ayrıca yanma ve batmadan da sıklıkla yakındıklarını saptamışlardır.¹⁶ Ekskoryasyon yalnızca ürtiker hastalarında gözlenmemiştir. Tüm pruritik dermatozların ortak özelliği olarak hem geceleri hem de stres, kuruluk ve sıcak su gibi tetikleyiciler ile semptomun şiddetinde artış, soğuk su teması ile de yatışma olduğu belirtilmiştir.

Genel kanının aksine histamin tüm pruritik olayların aracısı değildir. Temelde *Lewis*'in üçlü yanıtında ve ürtikerde olduğu gibi eritem ve ödemin eşlik ettiği akut pruritusun mediyatörüdür.¹¹⁻¹³ Nitekim H1 reseptörünü bloke eden ve antihistaminler olarak adlandırılan ilaçların ruhsatlı dermatolojik endikasyonları ürtiker ve diğer allerjik deri hastalıkları olarak listelenir. Çeşitli etyolojilere bağlı olarak ortaya çıkabilen kronik pruritus varlığında ise sıklıkla histamin dışındaki mediyatörler sorumlu tutulur. Ancak 2018 tarihli bir çalışma ile histamin salınımı ile elde edilen ürtikeryanıtının tahmin edileceği gibi ürtiker hastalarında en şiddetli olmadığı gösterilmiştir. Histamin enjeksiyonunu takiben gelişen eritem ve urtikerin büyüklükleri ile kaşıntı şiddetinin vizüel analog skalası (VAS) kullanılarak ölçümleri sonucunda her üç parametrede de ürtikeri diğer pruritik dermatozlardan ayırdedici bir özellik saptanmaz iken, ürtiker çapının erkeklerde pruritus şiddetinin ise kadınlarda daha fazla olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada multifaktöriyel nedenli kronik pruritusu olan olgularda beliren pruritusun ürtiker ve AD'li hastalara kıyasla daha şiddetli olduğu verisinden hareketle, kronik pruritusu olan hastalarda histamine bağlı oluşan ürtiker yanıtının cinsiyet ve pruritus etyolojisine göre farklılıklar gösterdiği sonucuna varılmıştır.¹⁷

ATOPIK DERMATİTTE KAŞINTI

Kaşıntı dermatozun kardinal bulgusu olup, hastalık şiddetinin skorlanmasında da pruritus şiddetinin kaydı önemli yer tutar. AD döküntüye bağlı kaşıntı değil de, kaşıntıya bağlı döküntünün gözlendiği dermatozdur. Kaşıntının ortaya çıkış mekanizması ürtikere kıyasla çok daha karmaşık olup çok sayıda mediyatör ve farklı yolaklar içerir.¹⁸⁻¹⁹

İmmün sistemin sinyal molekülleri olan interlökinlerinden IL-31'in atopik dermatitli fare modelinde önemli bir pruritus mediyatörü olduğunun ortaya çıkarılmasını takiben, bu sitokinin engellenmesi ile AD'nin enflamatuvar bulgularında gerileme olmaksızın pruritusun ortadan kalkması, bu sitokin ile ilişkili olarak geliştirilecek antipruritik sağaltım ajanları açısından ümit vericidir.^{5,20,21} Yine AD'li bazı hastalarda IL-4/IL-13 yolağının inhibisyonu ile antipruritik etkinin gözlenmesinin bu sitokinlerin enflamatuvar etkilerinin baskılanması yanında serbest sinir uçlarındaki IL-4 reseptörlerinin blokajına da bağlı olabileceğini düşündürmüştür.⁵ Sinir hücrelerinin büyümesi, farklılaşması ve yaşamını sürdürmesi yönünde destekleyici görev üstlenmiş moleküller olan nörotrofinlerden NGF'nin AD lezyonlarında has-

talık şiddeti ile orantılı olarak artmış olduğu bildirilmiştir.²² Araşidonik asit oksidasyon ürünlerinden pruritus ile özellikle ilişkilendirilen lökotrien B4'tür (LTB4). AD lezyonlarında LTB4 düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir.^{20,22} Keratinosit kökenli sitokinler olan IL-25 ve IL-33 ile timik stromal lenfopoietinin (TSLP) AD'de pruritusu duyarlı nöronları direkt olarak uyardıkları in vivo olarak gösterilmiştir.²³

Normal şartlarda pruritusu neden olmayacak özellikte uyaranlar ile pruritusun ortaya çıkması hiperkinezis, pruritik uyarana abartılı pruritus yanıtı ise allokinenezis olarak adlandırılır.²⁴ AD'li hastaların yünlü teması sonrası kaşıntı duymaları hiperkinezise örnek oluşturur. İntrakutan histamin enjekte edilen AD'li hastalardaki pruritusun, sağlıklı kontrollere kıyasla çok daha şiddetli olarak tariflenmesi de allokinenezis ile açıklanır. Normalde ağrıya yol açan ve pruritusu engellediği bilinen mekanik, termal, elektriksel ve kimyasal (düşük pH) uyaranların atopik dermatitli hastalarda pruritusu tetikleyebildikleri gösterilmiştir.²⁵ Bu hastalarda kaşıma davranışı ile yatışması gereken pruritusun artarak devam etmesi, yani kaşındıkça kaşınmaları da sensitizasyon modeli ile açıklanabilir.

Genetik zemin, immünolojik bozukluklar ve derinin bariyer fonksiyonundaki yetmezlik yanında, yakın zamanda AD patogenezinde santral sinir sisteminin rolü üzerinde de çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Nitekim hafıza ile ilişkili olan mediyal paryetal korteksin AD'li hastalarda pruritik uyaranlarca daha fazla uyarıldığı gözlenmiştir. Geçmişteki şiddetli kaşıntılı durumların hatırlanması sonucunda hissedilen olumsuz duyguların kaşıntı algısını daha abartılı hale sokabileceği düşüncesi kaşıntının emosyonel durum ile ilişkisine bir örnek oluşturur.¹⁹ Pruritus ile ilişkili görsel ya da işitsel uyaranlara maruz bırakılan bireyde pruritusun belirmesi "kaşıntının bulaşıcılığı" olarak isimlendirilir. Bu bulaşıcılığın AD'li bireylerde sağlıklı kişilere kıyasla daha bariz olması da dermatozun patogenezindeki psişik komponente işaret eder.²⁶ Uykusuzluğun da sirkadyen ritmi bozarak AD'de pruritusu arttırdığı gösterilmiştir.²⁶ AD'li hastalarda plazma β enkefalin düzeyi ile ter bezleri komşuluğundaki duyuşal nöronların temel nörotransmitteri olan asetil kolinin dokudaki miktarı artmıştır. Her iki bulgu da AD pruritusunda sinir sisteminin rolüne işaret eder.¹⁸ Ayrıca ter bezlerinin yakınındaki nöronların da uyarılmaları sonucu ter sekresyonunda artış olması AD'de tariflenen pruritusun yakıcı/ısıyıcı özelliğini açıklamaya yardımcıdır. Deri üzerinde biriken terin pruritusu artırdığı da gösterilmiştir.²⁶ Gece saatlerinde AD kaşıntısındaki artış, sirkadyen ritme bağlı olarak bu saatlerde artan transepidermal su kaybına bağlı belirginleşen kserozis ve deri yüzey sıcaklığındaki yükselme ile de ilişkilendirilmiştir.²⁶

ALERJİK KONTAKT DERMATİTTE KAŞINTI

Alerjik kontakt dermatitte pruritus enflamatuvar değişikliklere eşlik ettiği gibi, giderilmesi de ancak enflamasyonun gerilemesi ile olabilmektedir. Dermatiti ortadan kaldırmadan antipruritik etkinlik gösterebilen bir sağaltım seçeneği henüz bulunmamaktadır.¹⁸ Skuarik asit dibütül ester ile deneysel olarak AKD oluşturulan deneklerde pruritusun enflamasyon bulguları ile eş zamanlı belirdiği, 48. saatte en şiddetli olduğu, alerjen maruziyetinin sonlanmasından bir hafta kadar sonra kaybolduğu ve

bazı olgularda pruritus şiddetinde olmamakla beraber yanma, batma, sızlama gibi noziseptif duyuların da eşlik ettiği gösterilmiştir.²⁷ İritan kontakt dermatit (İKD) ve AKD'deki pruritus ve diğer noziseptif duyuların karşılaştırıldığı bir hayvan deneyinde, AKD oluşturulan farelerdeki kaşıma ve ağrıyı giderici yalama davranışının İKD'lilerdekine kıyasla daha belirgin olduğu gözlenmiştir.²⁸ Aynı çalışmada ayrıca mekanik ve termal uyaranlara karşı allodini ve hiperaljezi yanıtı da sadece AKD'li farelerce sergilenmiştir. Her iki grupta da enflamatuvar mediyatörler IL-1 β ve TNF- α ile kemokin reseptörü CXCR3 ekspresyonu artmış bulunurken, monositer hücre kemotaksisi ile T lenfositlerin endotelial adhezyonundan sorumlu kemokin olan CXCL10'un yalnızca AKD'de arttığı saptanmıştır. İki kontakt dermatit formu arasındaki mediyatör spektrumundaki bu farklılık AKD'de enflamasyonun İKD'den daha belirgin, pruritusun da daha şiddetli olmasının nedeni olabilir.

Özetle alerjik dermatozların diğer klinik özelliklerindeki farklılıklar yanında bu hastalıklardaki pruritusun hem ortaya çıkış mekanizmalarında hem de klinik özelliklerinde de farklılıklar bulunduğu unutulmamalıdır. Uygun antipruritik stratejilerin geliştirilebilmesi ancak pruritus patomekanizmalarının aydınlatılması ile mümkün olabilecektir. Ortak özellik, pruritusun tüm alerjik dermatozlarda yaşam kalitesini belirgin olarak olumsuz etkilemesi ve önemli bir hastalık yüküne yol açmasıdır.²⁹

Kaynaklar

1. Katayama I, Izuhara K. Itch: Its perception and involvement in allergy. *Allergol Int* 2017; 66(1):1-2.
2. Small P, Keith PK, Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14 (Suppl 2):51.
3. Kuruvilla M, Kalangara J, Lee FEE. Neuropathic pain and itch mechanisms underlying allergic conjunctivitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2019;29(5):349-56.
4. Price A, Ramachandran S, Smith GP, Stevenson ML, Pomeranz MK, Cohen DE. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis* 2015; 26(2):78-88.
5. Lerner EA. Pathophysiology of Itch. *Dermatol Clin* 2018;36(3):175-7.
6. Şavk E. Pruritus nörofizyolojisi. Şavk E, editör. *Pruritus*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.1-5.
7. Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjörk HE. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 1997;17(20):8003-8.
8. Namer B, Carr R, Johaneck LM, Schmelz M, Handwerker HO, Ringkamp M. Separate peripheral pathways for pruritus in man. *J Neurophysiol* 2008;100(4):2062-9.
9. Akiyama T, Carstens E. Neural processing of itch. In: Misery L, Ständer S eds. *Pruritus*. 2nd ed. London; Springer, 2016. p 3-12
10. Andersen HH, LoVecchio S, Elberling J, Yosipovitch G, Arendt-Nielsen L. UVB and NGF-induced cutaneous sensitization in humans selectively augments cowhage and histamine-induced pain and evokes mechanical hyperknesis. *Exp Dermatol* 2018;27(3):258-67.
11. Lerner EA. Pruriceptors. In: Misery L, Ständer S eds. *Pruritus*. 2nd ed. London: Springer; 2016. P.13-20
12. Shim WS, Oh U. Histamine-induced itch and its relationship with pain. *Mol Pain* 2008 31;4:29.
13. Steinhoff M, Buddenkotte J, Lerner EA. Role of mast cells and basophils in pruritus. *Immunol Rev* 2018;282(1):248-64.
14. Beck LA, Bernstein JA, Maurer M. A Review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 2017;97(2):149-58.

15. Yosipovitch G, Ansari N, Goon A, Chan YH, Goh CL. Clinical characteristics of pruritus in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2002;147(1):32-6.
16. Brenaut E, Garlantezec R, Talour K, Misery L. Itch characteristics in five dermatoses: non-atopic eczema, atopic dermatitis, urticaria, psoriasis and scabies. *Acta Derm Venereol* 2013;93(5):573-4.
17. Tsianakas A, Nippe N, Hamper CM, Cordes AF, Zeidler C, Schmelz M, Ständer S. exploratory study of intracutaneous histamine stimulation in patient populations with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2019;99(3):291-7.
18. Olek-Hrab K, Hrab M, Szyfter-Harris J, Adamski Z. Pruritus in selected dermatoses. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(17):3628-41.
19. Mochizuki H, Schut C, Nattkemper LA, Yosipovitch G. Brain mechanism of itch in atopic dermatitis and its possible alteration through non-invasive treatments. *Allergol Int* 2017; 66(1):14-21.
20. Lerner EA. Is the nervous system more important than the immune system in itch and atopic dermatitis? *J Investig Dermatol Symp Proc* 2018;19(2):S94.
21. Patel JM, Dao H Jr. Chronic pruritus: a review of neurophysiology and associated immune neuro-modulatory treatments. *Skin Therapy Letter* 2018; 23(5):5-9.
22. Song J, Xian D, Yang L, Xiong X, Lai R, Zhong J. Pruritus: progress toward pathogenesis and treatment. *Biomed Res Int* 2018;2018:9625936.
23. Yang TB, Kim BS. Pruritus in allergy and immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144(2):353-60.
24. Andersen HH, Akiyama T, Nattkemper LA, vanLaarhoven A, Elberling J, Yosipovitch G, Arendt-Nielsen L. Alloeknesis and hyperknesis-mechanisms, assessment methodology, and clinical implications of itch sensitization. *Pain* 2018;159(7):1185-97.
25. Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Miyachi Y, Handwerker H, Schmelz M. Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus. *Neurology* 2004; 62 (2) 212-7.
26. Murota H, Katayama I. Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis. *Allergol Int* 2017; 66(1):8-13.
27. LaMotte RH. Allergic Contact Dermatitis: A model of inflammatory itch and pain in human and mouse. *Adv Exp Med Biol* 2016;904:23-32.
28. Zhang Z, Malewicz NM, Xu X, Pan J, Kumowski N, Zhu T et al. Differences in itch and pain behaviors accompanying the irritant and allergic contact dermatitis produced by a contact allergen in mice. *Pain Rep* 2019;4(5):e781.
29. Steinke S, Zeidler C, Riepe C, Bruland P, Soto-Rey I, Storck M, Humanistic burden of chronic pruritus in patients with inflammatory dermatoses: Results of the European Academy of Dermatology and Venereology Network on assessment of severity and burden of pruritus (PruNet) cross-sectional trial. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79(3):457-63.

4

Atopik Dermatit

4.1	Tanım ve Epidemiyoloji.....	33
4.2	Etiyopatogenez.....	37
4.3	Klinik Özellikler.....	45
4.4	Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	55
4.5	Tedavi	61

4.1

Tanım ve Epidemiyoloji

Sibel ALPER

Atopik dermatit (AD), kronik, atak ve gerileme dönemleri ile seyreden, kaşıntılı bir deri hastalığıdır. Atopi, Yunancada atopos kelimesinden gelir; yer anlamına gelen topos kelimesinden türemiştir. A-topos yersiz, yurtsuz, sınıflandırılmayan anlamına gelmektedir. Tıbbi literatüre yirminci yüzyılda girmesine rağmen, atopik dermatitin tarihsel öncüleri en az milattan sonra 69 ile 140 yıllarına kadar uzanmaktadır. İlk olarak *Besnier* 1892 yılında atopik dermatitin, alerjik rinit ve astma ile birlikteliğini tanımlamıştır. Sonraki yıllarda bu birliktelik uzmanlar tarafından da kabul görmüştür. Daha sonra, 1930'lu yıllarda "atopik dermatit" terminolojisi kullanılmaya başlanmıştır. *Besnier*'in prurigo tanımından bu yana AD, atopik ekzema, intrinsik alerjik dermatit, nörodermit konstitüsyonalis, endojen ekzema, ekzema fleksurarum, astma-ekzema ve saman nezlesi gibi birçok isimlere sahip olmuştur. Bin dokuz yüz seksenlerde Hanifin ve Rajka tarafından hastalığın majör ve minör bulguları tanımlanmıştır.^{1,4} Bin dokuz yüz doksan dörtte Büyük Britanya Çalışma Grubu *Hanifin ve Rajka* kriterlerini epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaya daha uygun olacak şekilde modifiye etmişlerdir.⁴ Atopik dermatit tanısı, farklı morfolojik görünümleri ve tekrarlayıcı olması dolayısıyla zordur. Çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiştir ancak esas olarak klinik bulguların varlığında diğer hastalıkların dışlanmasıyla konulur. Bazı yazarlar immünoglobülin E (Ig E) yüksekliği ve spesifik Ig E varlığı ile seyreden hastalığı ekstrinsik AD, Ig E ilişkili olmayan tabloyu ise intrinsik AD ya da atopiform dermatitler olarak ayırmaktadırlar. Ancak bu ayırım tartışmalı olup aynı klinik tablonun farklı aşamaları olduğu da düşünülmektedir.³ Hastalık tanısında Hanifin ve Rajka tarafından ortaya konmuş kriterler kullanılmaktadır.^{1,4} Başlıca "Score in Atopic Dermatitis" (SCORAD) indeksine ya da "Eczema Area and Severity Index" yani EASI'ye göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmaktadır.¹⁻³ Atopik dermatit, atopik eğilimi olan kişilerde görülen, çocukların %20-25'ini, erişkinlerin ise %2-3'ünü etkileyen, kronik, kaşıntılı ve inflamatuvar bir dermatozdur.^{5,6} Atopik eğilim kişisel veya ailesel tip 1 alerji, bronşial astma, alerjik rinit ve konjunktivit ve/veya AD öyküsü ve/veya IgE antikorlarının aşırı üretimine eğilim olarak tanımlanır.^{6,7} Atopik dermatit en sık 3-6 ay arasında, bebeklik döneminde başlar. Hastaların çoğu ergenlik döneminde iyileşirken, %10-30'luk bir hasta grubunda iyileşme görülmez. Daha küçük oranda bir hasta grubunda ise ilk bulgular erişkin dönemde başlayabilir.⁸ Çocukluk çağının en sık rastlanan kronik deri hastalığı olan atopik dermatitin görülme sıklığı ikinci dünya

savaşından sonra artış göstermiştir. Sanayileşme, kentleşme ve iklim değişiklikleri hastalığın görülme oranını etkilemektedir.⁹ Atopik dermatit sıklığı yıllar içinde artış göstermektedir. Sanayileşmiş ülkelerde çocuklarda %15-30 oranında, erişkinlerde %2-10 oranında görülmektedir.¹⁰ Hastaların yaklaşık üçte birinde görülme oranı 2 yaş civarındadır, kalan olguların çoğu ise 5 yaşın altındadır. Hastaların %80'inde iki yaşından 26 yaşına kadar semptomlar devam etmekte veya semptomları kontrol altına almak için topikal tedaviler kullanılmaktadır. Kuzey ülkelerinde yaşamak, atopik bir aile üyesinin varlığı, yün, polen, evcil hayvanlar, sigara, bazı yiyecek ve içecekler, sabun/deterjanlar ve dumana maruziyet ile tekrarlayıcı semptomlar ilişkili bulunmuştur.^{11,12}

Ülkemizde atopik dermatit sıklığı, 6-13 yaş arası çocuklarda %4,3, 10-11 yaş arası çocuklarda ise %8,1 oranında bulunmuştur.^{10,11} Hastalık anksiyete, depresyon gelişimine yol açmakta ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.¹³ Çalışmalarda kadınlarda erkeklere göre görülme oranı daha yüksek bulunmuştur. Atopik dermatitli hastaların %60-70'inde aile öyküsü bulunur ve beraberinde atopi öyküsü vardır. Atopik dermatitli çocukların %20-30 kadarında ise hastalık erişkin dönemde de devam eder.¹⁴ Hastalık çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu gelişmektedir. Ebeveynlerden özellikle annedeki atopi öyküsü hastalık gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür.¹ Hastalığın görülme oranı ebeveynlerden birinde atopi öyküsü varlığında iki katına, her iki ebeveynde hastalık öyküsü var ise üç katına çıkmaktadır.¹⁵ Hastalığın gelişme mekanizmasıyla ilişkili yapılan çalışmalar AD alevlenmelerinde ev tozu akarlarının önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda AD'li bazı çocuklarda besin alerjilerine rastlanmıştır. Ancak bu testler henüz sorumlu gıdaların tanımlanması veya tedavi amaçlı diyetten çıkarılması için güvenilir değildir.¹⁶ Gdalevich ve çalışma arkadaşlarının yaptığı meta-analizde emzirmenin AD'e genetik yatkınlığı olan çocuklarda da önemli koruyucu etki sağladığı gösterilmiştir.¹⁷ Strachan'ın ileri sürdüğü hijyen teorisine göre erken çocukluk çağında çeşitli alerjen ve enfeksiyon ajanları ile karşılaşmayı sağlayan hijyenik olmayan ortamlarda regülatör T lenfositler aracılığıyla immün tolerans gelişmekte ve atopi görülme sıklığı azalmaktadır.¹⁸ Tüylü evcil hayvanların AD üzerine etkisi tartışmalıdır. Geçmiş çalışmalarda evcil hayvan beslemenin en azından yatkın olan bebekler için riskli olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır.¹⁹ Öte yandan, son zamanlarda yapılan çalışmalarda belirli bir alerjen yükünün önleyici etkisinin olabileceği tartışılmaktadır.²⁰ Çiftlikte büyümenin alerjik duyarlanma ve solunum alerjilerinin sıklığını azalttığına dair çeşitli çalışmalardan güçlü veriler elde edilmiştir.²¹ Atopik dermatitte enflamasyonu arttırıcı faktörlerde iritanlar alerjenlerden daha önemlidir.²² Düşük nem, sabunlara ve suya aşırı maruziyet duyarlanmaya veya doğrudan kimyasal tahrişe yatkınlık yaratan faktörlerdir. Atopik dermatitte görülen kuru ve hasarlı deride kolayca kolonize olan Staphylococcus aureus doğrudan ikincil ve ayrıca superantijen oluşumu yoluyla yaygın enflamasyona neden olur.²³ Çevresel tüten dumanı maruziyeti ile AD görülme sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Dört yüz yirmi bir okul öncesi çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada hamilelik ve emzirme döneminde anne sigara içmiş ise AD görülme riskinin iki kattan fazla artış gösterdiği saptanmıştır.²⁴ Godfrey'in yaptığı bir derlemede AD vakalarının

büyük çoğunluğunun yaşamın ilk yılında görülmesinden dolayı in utero veya erken bebeklik döneminde faaliyet gösteren çevresel etkilerin hastalık gelişmesinde kritik öneme sahip olabileceğini bildiren yayınlara yer verilmiştir. Bazı çalışmalar artan doğum kilosuyla AD arasında zayıf bir bağlantı olabileceğini öne sürerken son çalışmalarda orantısız fetal büyüme ve yetişkin IgE konsantrasyonu arasında ilişki bulunmuştur. Diğer çalışmalar ileri anne yaşı ve kontraseptif kullanımının AD ile bağlantılı olabileceğini ileri sürmüştür.²⁵ Erişkin dönemde kuru cilt, çocukluk çağında yaygın dermatit, allerjik rinit veya bronşiyal astmanın eşlik etmesi, aile öyküsü, erken başlangıç yaşı, kadın cinsiyet, tek çocuk olmak, yüksek IgE düzeyleri kötü prognoz ile ilişkilidir.^{26,27}

Kaynaklar

1. Kang K, Polster AM, Nedorost ST, Stevens SR, Cooper KD. Atopic dermatitis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*. 1st ed. Spain: Mosby; 2008. p.181-95.
2. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:317-28.
3. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2010;22:125-37.
4. Ertam İ, Su Ö, Alper S, Sarıcaoğlu H, ve ark. Türkiye atopik dermatit tanı ve tedavi kılavuzu-2018. *Turkderm* 2018;52(1):6-23.
5. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109-22.
6. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:338-51.
7. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, et al. Japanese Guideline for Atopic Dermatitis 2014. *Allergol Int* 2014;63:377-98.
8. Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Semin Cutan Med Surg* 2012;31:S18-22.
9. Wollenberg A, Bieber T. Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions. *Allergy* 2000;55:205-213.
10. Williams HC, Pembroke AC, Forsdyke H, Boodoo G, Hay RJ, Burney PG. London-born black Caribbean children are at increased risk of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(2 Pt 1):212-7.
11. Margolis JS, Abuabara K, Bilker W, Hoffstad O, Margolis DJ. Persistence of Mild to Moderate Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2014; Jun;150(6):593-600.
12. Silverberg JI. Persistence of Childhood Eczema Into Adulthood. *JAMA Dermatol* 2014; Jun;150(6):591-2.
13. Kalyoncu AF, Cöplü L, Selçuk ZT, Emri AS, Kolaçan B, Kocabaş A, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy* 1995;50:451-5.
14. Ring J, Darsow U. Atopic Dermatitis. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, eds. *Braun-Falco's Dermatology*. 3rd ed.. Heidelberg: Springer; 2009. p. 409-424.
15. Civelek E, Sahiner UM, Yüksel H, Boz AB, Orhan F, Uner A. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10-11 years: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:270-7.
16. David TJ, Patel L, Ewing CI, Stanton RHJ. Dietary factors in established atopic dermatitis. In: Williams HC, ed. *Atopic Dermatitis*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 193-204.

17. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:520–527.
18. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J* 1989; 299: 1259–60.
19. Suoniemi I, Bjorksten F, Haahtela T. Dependence of immediate hypersensitivity in the adolescent period on factors encountered in infancy. *Allergy* 1981;36:263–268.
20. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752–756.
21. Marks G. What should we tell allergic families about pets? *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:500–502.
22. Williams HC. Atopic dermatitis. In: Williams HC, Strachan DP, eds. *The Challenge of Dermato-Epidemiology*. Boca Raton: CRC Press Inc; 1997. p. 125–144.
23. Stalder JF, Fleury M, Sourisse M, Rostin M, Pheline F, Litoux P. Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 131: 536–40.
24. Schäfer T, Dirschedl P, Kunz B, Ring J, Überla K. Maternal smoking during pregnancy and lactation increases the risk for atopic eczema in the offspring. *J Am Acad Derm* 1997;36:550–556.
25. Godfrey K. Fetal and perinatal origins of atopic dermatitis. In: Williams HC, ed. *Atopic Dermatitis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 125–38.
26. Rystedt I. Prognostic factors in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1985;65:206–213.
27. Wüthrich B. Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:464–470.

4.2

Etiyopatogenez

Hayriye SARICAOĞLU

Atopik Dermatit (AD), erken infantil dönemde başlayan, bazen erişkinde de devam eden veya erişkinde başlayan, tekrarlayıcı enflamatuvar bir hastalıktır. İnfantil dönemde başlayan ekzemanın “atopik yürüyüş” olarak adlandırılan besin alerjisi, astım ve alerjik rinite öncülük edebilmesi sebebiyle, AD sistemik bir bozukluğun kutanöz belirtisi olarak kabul edilebilir.¹

Atopik Dermatit patogenezindeki temel özellikler; deri bariyer fonksiyon bozukluğu, doğal ve edinsel immün cevap disregülasyonu, deri mikrobiyal florasında değişikliklerdir.²⁻⁵ Derideki enflamasyonun deri bariyer disfonksiyonuyla mı yoksa immün disregülasyonla mı (disfonksiyonu veya immün regülasyonla mı) başladığı halen tartışmalıdır.⁶ “Dıştan-ıçe” teorisine göre, epidermal bariyer disfonksiyonu hastalığı provoke eder, immünolojik değişiklikler de bunu izler. Buna karşın “içten-dışa” hipotezi immün disregülasyonun hastalığı başlattığını, bariyer değişikliğinin ise ikincil olduğunu savunmaktadır.⁷ Genetik yapı; epidermal ve immünolojik gen mutasyonlarına yol açarak patogenezde rol oynadığı için, AD’den korunabilmek kolay olmaz. AD’nin görülme sıklığındaki artış, gen havuzundaki olası değişikliklerden daha fazladır. Bu nedenle deri mikrobiotası gibi çevresel faktörler de önem taşımaktadır.^{8,9}

DERİ BARIYER FONKSİYON BOZUKLUĞU

Derinin bariyer fonksiyonunda öncelikli role sahip olan epidermis; immün cevabı tetikleyen çevresel iritanlar, alerjenler ve mikroorganizmaların vücuda girişini engellediği gibi, transepidermal su kaybını (*TEWL*) da önler.¹⁰ AD’li hastalarda genetik olarak deri bariyer fonksiyonundaki azalma sonucunda, *TEWL*’de artış olduğu uzun süreden beri bilinmektedir.¹¹ Doğumda deri kuruluşu olması ilk yaşta AD gelişeceğinin habercisidir; ayrıca sağlam deride *TEWL*’nin fazla olması da şiddetli AD belirticidir.^{12,13} Epidermisteki en önemli bariyerin ilki stratum korneum, diğeri stratum granulosum keratinositleri arasındaki sıkı bağlantılardır.^{9,14} Stratum korneum, filagrin (FLG) yıkım ürünlerinden oluşan matrikste, keratin filamentle çevrili çekirdeksiz korneositlerden oluşur¹⁰. Korneosit tabakaları, aynı zamanda seramidler, kolesterol ve serbest yağ asitleriyle dolu ekstrasellüler matrikste yer alır. Lipitler normal deride stratum korneumun %10’unu oluşturur. AD’te ekstrasellü-

ler seramid ve seramid/kolesterol oranı azaldığı için epidermisten aşırı su kaybı olur.^{9,15}

Keratinositlerin terminal farklılaşması sırasında oluşan bir protein olan FLG, keratin filamentlerin bir arada kümelenmesini sağlayarak deri bariyer oluşumunda önemli rol oynar. FLG, granüler tabaka keratinositlerindeki sitoplazmik granüllerde bulunan pro-FLG defosforilasyonu ile oluşur. FLG yıkımı sonucunda ortaya çıkan higroskopik serbest aminoasitler ve pirolidon karboksilik asit, *urocanic* asit gibi deriveleri doğal nemlendirici faktörün (NMF) en önemli komponentidir; NMF azaldığında *TEWL* artar.^{16,17} FLG yıkım ürünleri asidik yapısıyla, derinin asit pH'sına katkıda bulunur, AD'de deri pH'sı alkaliye kayar.¹⁸ FLG kodlayan 70'ten fazla gen mutasyonuna bağlı FLG eksikliği, bariyer fonksiyon defektinin en önemli sebebi olup; AD'in erken başlaması ve şiddetli seyretmesi, alerjik duyarlanmada artış ve enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur.^{4,16,19,20}

Deri bariyer bozukluğuna sebep olan diğer faktörler; kallikrein (KLK 5/7), stratum korneum kimotriptik enzim (*SCCE*) gibi stratum korneum proteazları ve antiproteaz aktivite (lenfoepitelyal Kazal tip tripsin: *LEKTI* gibi) arasındaki dengesizlik, stratum granulosum "sıkı bağlantı" anormallikleri, mikrobiyal kolonizasyon ve proenflamatuvar sitokin salgılanmasıdır.^{1,21}

Stratum granulosum hücreleri arasındaki sıkı bağlantı alanında bulunan *claudin*ler, *junctional* adezyon molekülü (*JAM*)-A, *occludin* ve *tricellulin* gibi önemli transmembran proteinleri, epidermal permeabilite düzenleyiciler olup AD'te azalmıştır.¹⁸ Kaşıma ile oluşan lezyonlar ve enflamasyon da bariyer hasarını artırır.

Bozulmuş epidermal bariyer, AD'li deride iritanlar, alerjenler ve mikroplar gibi çevresel faktörlerin penetrasyonunu kolaylaştırır: Böylece bariyer disfonksiyonu sadece transepidermal su kaybı yoluyla değil, Th2-aracılı immün yanıtların uyarılması ile de patogeneze rol oynar.⁵

İMMÜNOLOJİ

Atopik Dermatit patogenezinde hem doğal immün sistem, hem de edinsel immün sistem disregülasyonu söz konusudur.

Doğal İmmün Cevap

Mikrobiyal invazyonu önlemeye karşı ilk hızlı cevabı doğal immün sistem oluşturur. Dört komponenti vardır: Fiziksel bariyer (stratum korneum ve hücrelerarası bağlantılar), antimikrobiyal peptitler (*AMPs*), sitokinler ve kemokinler, antijen sunan hücreler, keratinositler, mast hücreleri ve lökositler.²²

Deri bariyeri bozulduğunda, doğal immün sistem diğer mekanizmalarla mikrobiyal invazyonu önler. Derideki keratinosit ve antijen sunan hücrelerin (*APC*) üzerlerinde, *toll-like* reseptörler (*TLR*) gibi doğal immün reseptörler bulunur. Doku hasarı veya mikroorganizmaların etkisiyle uyarılan *TLR*'ler enflamatuvar mediyatörlerin (*AMP*'ler, sitokin, kemokin) salgılanmasına sebep olur ve sıkı bağ-

lantı bölgesinin, mikroorganizma ve alerjenlerin penetrasyonuna direncini artırır.²³ *TLR*'ler ayrıca edinisel immün sistemin gücünü belirleyen dendritik hücrelerin maturasyonunu da sağlar.^{9,24}

Atopik dermatitli hastalarda *TLR2* ve *TLR9* fonksiyonlarının azaldığı gösterilmiştir.^{13,24} Bu doğal immün aracılı epidermal bariyer onarım defekti, stafilokok kolonize olmuş AD hastalarında olduğu gibi, deri mikrobiyomunda değişikliklere ve daha şiddetli enflamasyona yol açar.²⁵

Son genom çalışmalarında, otoimmün regülasyonla korele lokusların gösterilmesi AD'nin diğer otoimmün ve enflamatuvar hastalıklarla ilişkisini açıklamaktadır.²⁶

Edinsel Immün Cevap

Deri bariyeri bozukluğunda artan alerjen penetrasyonunun Th2 ortamı oluşturması, AD'li hastalardaki primer bariyer defekti ile Th2 polarizasyonu arasında kritik ilişki olarak ileri sürülmüştür.²⁷ Alerjen veya protein yapılı antijenlerin topikal uygulanmasıyla oluşan IgE aracılı immün yanıt, AD'deki karakteristik deri değişikliklerini ortaya çıkarır.⁶

Atopik Dermatitin akut evre lezyonlarında Th2, Th22, ve Th17 sitokinleri artmıştır. Th2 ve Th22, terminal keratinosit farklılaşma genleri (FLG, involukrin, loricrin) ekspresyonunu baskılayarak, AMP sentezini azaltır ve epidermal hiperplaziyi indükler.^{28,29} Th22, AD'nin kronik deri lezyonlarında yoğunlaşmış olup, şiddetli hastalığın da bir göstergesidir.^{30,31} Th17 doğal immün sistemin düzenlenmesinde önemlidir ve hem akut hem de kronik lezyonlarda bulunur. IL-17'nin keratinositlerden enflamatuvar sitokin salınmasını artırıcı; FLG ve diğer epidermal bariyer gen ekspresyonunu azaltıcı rolü olduğu gösterilmiştir.^{5,9} Kronik deri lezyonlarında bazı dendritik hücrelerin de arttığı gösterilmiştir. AD'de fosfodiesteraz aktivitesindeki artış son zamanlarda fosfodiesteraz inhibisyonu şeklindeki tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmiştir.^{9,32}

Timik stromal lenfopöietin (TSLP), IL-7 benzeri sitokin olup, Th2 immün cevabını artırır. Alerjenler, viral enfeksiyon, travma ve diğer sitokinler; keratinositler, fibroblastlar ve mast hücrelerinden TSLP yapımını tetikler. TSLP polimorfizmi hastalık şiddet göstergesi olarak ileri sürülmektedir. Akut ve kronik AD lezyonlarında çok miktarda bulunur ama lezyonsuz deride bulunmaz.^{5,6,33}

IL-4 ve IL-13 de Th2 hücre farklılaşması, IgE yapımı ve eozinofil yanıtı artışında anahtar rol oynar. Bu sitokinleri hedefleyen dupilumab FDA onayı almıştır.^{5,34}

GENETİK

Atopinin kalıtımla ilişkisi eskiden beri bilinmesine karşın, bu geçiş net olarak tanımlanmamıştır. Deri bariyer fonksiyonu, keratinosit farklılaşması, doğal ve edinisel immün sistem cevabı ve sitokin/kemokinlerle ilişkili çeşitli gen mutasyonları AD riskini arttırmaktadır.^{9,26} Literatürde AD'de doğal ve edinisel immünite ile iliş-

kili 80'den fazla olası gen saptanmış ama son birkaç dekatta deri bariyer fonksiyonu genlerine ilgi artmıştır.^{24,35}

Genetik predispozisyonu değerlendirmek amacıyla ikizlerde yapılan bir çalışmada dizigotik ikiz eşinde %15 olan AD görülme oranı, monozigotik ikiz eşinde %77 bulunmuştur³⁶. Erken başlangıçlı AD'de genetik faktörler %90 etkilidir.³⁷ Hastaların ailelerinde AD öyküsü olduğunda, solunum sistemi alerjisinden çok AD gelişmesi, gen spesifik bir yatkınlık olduğunu düşündürmektedir.⁵

Metaanalizlerde kromozom 1q21' in epidermal farklılaşma kompleksinde yer alan FLG genindeki fonksiyon kaybı mutasyonları, AD'de de deri bariyer bozukluğu ile ilişkili majör risk faktörü olarak bulunmuştur.^{4,5,37,39} FLG ve metabolitleri heterozigot mutasyonlarda azalır, homozigot mutasyonlarda tam kayıp söz konusudur.⁸ Avrupa ve Asya'daki orta- şiddetli AD'li çocukların %20-50'sinde en az bir FLG mutasyonu olduğu bildirilmiştir.¹⁷ İktiyozis vulgariste saptanan R501X ve 2282del4 mutasyonlarından biri veya ikisini taşıyanlarda taşıyıcı olmayanlara göre AD riskinin dört katı artmış olduğu gösterilmiştir.^{38,39} Vaka kontrollü bir çalışmada FLG mutasyonlarının sekiz yaşından önce başlayan AD'li çocuklarda olup, daha geç veya erişkinde başlayan AD'de rolü olmadığı bildirilmektedir.⁴⁰ AD öyküsü olan hastalarda homozigot FLG mutasyonlarının olması, erişkin dönemde el- ayak ekzeması prevalansında artış ve olguların inatçı olmasıyla ilişkili bulunmuştur.⁴¹ FLG hakkındaki bilgiler ekzemanın atopik yürüyüş riskini nasıl arttırabildiği hakkında da bilgi vermektedir.⁸

AD ile ilişkili diğer önemli gen olan serin proteaz inhibitör Kazal-tip 5 (*SPINK5*), lenfoepitelyal Kazal-tip-ilişkili inhibitörü (*LEKTI*) kodlar. *LEKTI*'in *Netherton* sendromuna neden olan fonksiyon kaybı mutasyonları biliniyorken, AD patogenezinde de *LEKTI* eksikliğinin rolünü gösteren çalışmalar yapılmıştır.^{30,42,43} *LEKTI* Pro-filagrin-FLG sürecinde rol oynayarak normal deri bariyeri oluşumunu düzenler.^{9,44} *LEKTI* aynı zamanda stratum korneum kimotriptik enzimi (*SCCE*) inhibe eder. *SCCE* keratinizasyon sürecinde korneositler arasındaki ayrışmayı sağlar. *LEKTI* eksikliğinde *SCCE* fonksiyonu artacağından hücrelerarası bağlantılar ayrışır, korneosit kohezyonu azalır, bariyer bozulur.⁴⁵

DERİ MİKROBİYOMU

Mikrobiyal ajanlar özellikle *Staphylococcus (S.) aureus*, AD hastalarının %90'dan fazlasında deride kolonize olmaktadır. *S. aureus*'a bu yatkınlık asit manto defekti, antimikrobiyal peptitlerin (katelisidin, defensin gibi) azalması ve deri sitokinlerindeki değişiklik ile ilişkili olabilir.⁵ Floradaki *S. epidermidis*; AMP ve proteaz üreterek koruyucu olmaktadır. AD'li hastalarda floradaki ortalama mikrobiyal dağılımın azaldığı, bu nedenle *S. aureus* ve diğer patojen mikroorganizmaların kolayca kolonize olabildiği gösterilmiştir.⁴⁶ Deri mikrobiyom değişikliği deri temizliği ve topikal antiinflamatuvar kullanımı ile ilişkilidir. Derideki mikroorganizmalar protein, karbohidrat ve glikolipitleri yabancı antijen olarak sunulabilir; ekzotoksinleri (örn: stafilokokkal enterotoksinler) süperantijenik özellikleri ile Th2 hücrelerinin aktivitesini arttırarak AD'yi alevlendirebilir.^{5,6,47} *S. aureus* delta-toksinleri de mast

Tablo 1. Atopik dermatiti tetikleyen faktörler

Non-spesifik provokasyon faktörleri	Spesifik alerjenler
· Fiziksel (mekanik), kimyasal, biyolojik	· Besin alerjenleri
· Ortam kuruluğu	· Psikolojik stres
· Deriyi kurutan sıcak ve sık banyo yapmak, · Alkali sabun kullanmak	· Ev tozu akarları, polen, hayvan (özellikle kedi) epiteli
· Hava kirliliği (Sigara dumanı, uçucu organik bileşikler) alkol, besin katkı maddeleri/ vazoaktif aminler	· Kontakt alerjenler

hücrelerini ve Th2 enflamasyonunu uyarmaktadır.^{5,48} Sonuç olarak, *S. aureus*'a yönelik topikal antibiyotik kullanımı AD tedavisinde yararlı olmaktadır. Sistemik antibiyotikler, sekonder enfeksiyon dışında, AD'de yararı gösterilmemiştir ve barsak mikrobiyotasını bozabileceği için önerilmemektedir.^{1,5,8,9}

Atopik Dermatit hastaları viral (herpes simpleks virus, molluskum contagiosum ve insan papilloma virus) ve yüzeysel fungal (*Candida* ve *Malassezia* türleri) deri enfeksiyonlarına da yatkındırlar.⁸

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Çocukluk ve yetişkin AD hastalarının %70'inde solunum yolu alerjisi bulunur. En sık alerjenler ev tozu akarları, polenler, hayvan atıkları ve tüyleridir. Hastaların %85'ten fazlası ev tozu akarlarına duyarlıdır. Bununla birlikte, inhalan alerjenlerin patogeneizde kesin rolü tartışmalıdır.⁹ Besin alerjisi özellikle orta-ağır AD'li infant ve çocuklarda (dirençli hastalığı olan infantlarda %40'a kadar) görülmektedir.⁴⁹ İnek sütü, yumurta, yer fıstığı, soya ve buğday en sık rastlanan besin alerjenleridir. Yumurta AD alevlenmeleri ile en çok ilişkili bulunan besindir. Yer fıstığı, çam fıstığı, balık ve kabuklu deniz ürünlerine karşı duyarlılık kalıcı olmaya eğilimindedir.⁵⁰ FLG mutasyonu olanlarda yer fıstığı alerjisi riskinin arttığı gösterilmiştir.⁵⁰

Bütün bu patogenetik mekanizmaların ışığında AD lezyonlarını tetikleyen faktörler Tablo 1'de sunulmaktadır.^{1,8,9,51,52}

Kaynaklar

1. Egava G, Weninger W. Pathogenesis of atopic dermatitis: A short review. *Cogent Biology* 2015;1:1103459.
2. Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(2):266-78.

3. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011;242(1):233-46.
4. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365(14):1315-27.
5. Mc Aleer MA, O'Regan GM, Irvine AD. Atopic Dermatitis. In; Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. Fourth ed. China:Elsevier;2015.p.208-227.
6. Weston WL, Howe W. Atopic Dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. <https://www.uptodate.com> May 2019.
7. Leung DY. Clinical implications of new mechanistic insights into atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 2016;28(4):456-62.
8. McPherson T. Current understanding in pathogenesis of atopic dermatitis. *Indian J Dermatol* 2016;61(6):649-655.
9. Malik K, Kerry D, Heitmiller BA, Czarnowicki T. An update on the pathophysiology of atopic dermatitis. *Dermatol Clin* 2017;35(3):317-326.
10. Elias PM, Wakefield JS. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(4):781-91.
11. Werner Y, Lindberg M. Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis. *Acta der Venereol* 1985;65:102-5.
12. Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JO, Murray D, Campbell LE, McLean WH, et al. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predict atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(4):930-5.
13. Elias PM, Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:265-72.
14. Brandner JM, Zorn -Kruppa M, Yoshida T, Moll I, Beck LA, de Benedetto A. Epidermal tight junctions in health and disease. *Tissue Barriers* 2015 3(1-2):e 974451.
15. Elias PM, Wakefield JS. Moisturizers versus current and next-generation barrier repair therapy for the management of atopic dermatitis. *Skin Pharmacol Physiol* 2019;32:1-7. DOI:10.1159/000493641
16. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci* 2009;122(Pt9):1285-94.
17. Irvine AD, McLean WHI, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365(14):1315-27.
18. De Benedetto A, Rafaels NM, Mc Girt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):773-86.
19. Szegedi A. Filaggrin mutations in early-and late-onset atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2015;172:320-1.
20. Flohr C, England K, Radulovic S, McLean WH, Campel LE, Barker J, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol* 2010;163(6):1333-6.
21. Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int* 2013;62(2):151-61.
22. Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(2) 266-78.
23. Kuo IH, Carpender- Mendini A, Yoshida T, et al. Activation of epidermal toll-like receptor 2 enhances tight junction function: implications for atopic dermatitis and skin barrier repair. *J Invest Dermatol* 2013;133988-98.
24. De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, Bankova LG, Beck LA. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol* 2009; 129(1):14-30.
25. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;22(5):850-9.

26. Paternoster L, Standl M, Waage J, Baurecht H, Hotze M, Strachan DP, et al. Multi-ancestry genome-wide associatin study of 21.000 cases and 95.000controls identifies new risk loci for atopik dermatitis. *Nat Genet* 2015;47(12):1449-56.
27. Boguniewicz M, Leung DY. Atopik dermatitis:a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011;242(1):233-46.
28. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopik dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(4):769-79.
29. Howell MD, Fairchild HR, Kim BE, Bin L, Boguniewicz M, Redzic JS, et al. Th2 cytokines act on S100/A11 to downregulate keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol* 2008;128:2248-58.
30. Kato A, Fukai K, Oiso N, Hosomi N, Murakami T, Ishii M. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopik dermatitis in the Japanese population. *Br J Dermatol* 2003;148(4):665-9.
31. Gittler JK, Shemer A, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopik dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(6):1344-54.
32. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi K, Selvakumar TA, McPherson T, Taylor S, et al. IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp Dermatol* 2012;21:104-10.
33. Oyoshi MK, Larson RP, Ziegler SF, Geha RS. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells yo elicit a Th2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoitein expression. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:976-84.
34. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopik dermatitis. *N Engl J Med* 2014;371(2):130-9.
35. Barnes KC. An update on the genetics of atopik dermatitis:Scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(16):29.e1-11
36. Schultz Larsen F. Atopik dermatitis a genetic epidemiologic study in a population- based twin sample. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(5):719-23.
37. Bataille V, Lens M, Spector TD. The use of twin model to investigate the genetics and epigenetics of skin diseases with genomic, transcriptomic and methylation data. *J Eur Acad Dermatol Vene-reol* 2012;26:1067-73.
38. Rodriguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ, Cordell H J, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopik disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(6):1361-70.
39. van den OOrd RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders:systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b2433.
40. Rupnik H, Rijavec M, Korosec P.Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopik dermatitis that develops in late childhood or adulthood. *Br J Dermatol* 2015;172(2):455-61.
41. Heede NG Thyssen JP, Thuesen BH, Linneberg A, Johansen JD. Anatomical patterns of dermatitis in adult filaggrin mutations carriers. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(3) 440-8.
42. Hovnanian A. Netherton syndrome: skin inflammation and allergy by loss of protease inhibition. *Cell tissue Res* 2013;351(2):289-300.
43. Lan CC, Tu HP, Wu CS, Ko YC, Yu HS, Lu YW, et al. Distinct SPINK5 and IL- 31 polymorphisms are associated with atopik eczema and non-atopik hand dermatitis in Taiwanese nursing populati-on. *Exp Dermatol* 2011;20(12):975-9.
44. Walley AJ, Chavanas S, Moffatt MF, Esnouf RM, Ubhi B, Lawrence R,et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopik disease. *Nat Genet* 2001;29(2):175-8.
45. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, Mac Gowan A, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopik dermatitis:gene- environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(1):3-21.
46. Williams MR, Gallo RL. The role of skin microbiome in atopik dermatitis. *Curr Allergy Asthma* 2015;15(11):65.

47. Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, Chan SM, Munoz- Planillo R, Hasegawa M, et al. Staphylococcus delta-toxin induces allergic disease by activating mast cells. *Nature* 2013;503(7476):397-401.
48. Brauweiler AM, Bin L, Kim BE, Goleva E, et al. Filaggrin- dependent secretion of sphingomyelinase protects against staphylococcal alpha-toxin-induced keratinocyte death. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(2):421-7.
49. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:114-22.
50. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:661-7.
51. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109-22.
52. Totri CR, Diaz L, Eichenfield LF. 2014 update on atopic dermatitis in children. *Curr Opin Pediatr* 2014;26:466-71.

4.3

Klinik Özellikler

Serap UTAŞ

Atopik dermatit (AD), kronik seyirli, enflamatuvar, kaşıntılı bir deri hastalığıdır.¹ Sıklığı giderek artmakta olup, özellikle gelişmiş ülkelerde çocukların %10-20'si etkilenmektedir. Doğumda hastalığa ait lezyonlar bulunmaz. Hastalığın belirtileri sıklıkla infantil dönemde başlar ve çocukluk çağında da devam eder. Her iki cinsi eşit olarak etkiler. Olguların %90'dan fazlasında belirtiler beş yaşından önce görülür.^{1,2,3}

KLİNİK

Kesin olarak tanı koyduracak patognomonik bulguları olmadığı için AD tanısı, öyküye ve fizik muayene bulgularına göre klinik olarak konur.^{1,2,3,4,5} Tanı için değişik kriterler tanımlanmışsa da kaşıntı ile birlikte kişisel ve/veya ailevi atopi öyküsü olması, lezyonların iki yaşından önce başlaması, kuru deri ve fleksural dermatit varlığı veya öyküsünün olması gibi temel bulgulardan üçünün olması AD tanısını akla getirmelidir.^{1,5}

Klinik belirtilerin çeşitliliğine rağmen AD'li hastaların çoğu yaşla ilişkili tipik bulgulara sahiptir. Hastalığın infantil dönem, çocukluk çağı ve erişkin dönem atopik dermatiti olarak üç farklı klinik dönemi vardır. AD, bazı hastalarda çok hafif seyrederken bazı hastalarda günlük yaşamı etkileyecek kadar şiddetli seyir gösterebilir. Hastalığın değişmez bulguları; kuru deri ve kaşıntı ile beraber lezyonların sık tekrarlaması veya kronik seyir izleme eğilimidir. Kuru deri hastaların %73-98'inde görülen bir bulgudur. Vücudun belirli bölgelerine sınırlı olabilirse de sıklıkla yaygındır.^{3,6}

İnfantil Dönem AD

İnfantil dönem, iki yaşından önceki dönemi kapsar. AD hastaların çoğunda ilk altı ay içerisinde genellikle de üçüncü aydan sonra başlar. İnfantlarda yüz (Resim 1) ve ekstremitelerin ekstensör yüzlerinin tutulumu karakteristiktir (Resim 2). Başlangıç lokalizasyonu sıklıkla yüz ve saçlı deridir. Tipik olarak eritemli maküller şeklinde başlayan lezyonlar, sulantı ve kabuklanma eğilimi olan küçük papüloveziküler lez-



Resim 1. Yanaklarda eritemli, skuamli, hafif sulantılı ve yüzeysel erode plaklar. Yüzün orta hattında deri lezyonu yok.



Resim 2. Yanak, çene ve kolların dış kısımlarında eritemli skuamli lezyonlar

yonlara veya infiltrate plaklara dönüşürler. Yanaklarda psödoveziküler veya sulantılı akut ekzema görünümü vardır. Bu görünüm sıklıkla impetigo ile karıştırılır. Dış çıkarma ve katı gıdalara geçiş dönemlerinde salya ve gıdaların kronik iritasyonuna bağlı olarak yanaklarda kalıcı parlak kırmızı plaklar gelişebilir. Sekonder enfeksiyon görülebilir (Resim 3). Burun ve nazolabial kıvrımda lezyonlar görülmez. Dermatit yayılırsa gövdenin üst kısmı, kollar ve bacaklar da etkilenir (Resim 4, 5). Gövdedeki lezyonlar genellikle yaygınken ekstremitelerde lokalize plaklar daha belirgindir. İnfantlarda sıklıkla bez bölgesinin korunduğu daha yaygın tutulum da görülebilir. Saçlı deri dermatiti olağandır (Resim 6) ve bu yerleşimde deri tutulumu çok az olsa bile lineer ekskoriasyonlar sıktır.^{1,2,5,6} Kaba giysiler, yaka ve giysi etiketlerinin yaptığı iritasyon veya sürtünme, parmak emme gibi nedenler deri lezyonlarının yerleşimine katkıda bulunabilir. Bez bölgesi nadiren etkilenir.⁶

Hastalığın yayılım şekli 1-2 yaşlara kadar benzer şekilde devam eder. Olguların çoğunda dalgalı veya kronik tekrarlayıcı bir seyir izler. Zamanla eksudatif karakteri



Resim 3. Yanak ve çenede impetijinize olmuş eritemli, skuamli, sulantılı, yer yer yüzeyel erode alanlar.



Resim 4. Yüz, kollar ve gövdede yaygın eritemli skuamli papül ve plaklar.



Resim 5. Alt ekstremitelerde yaygın kserozis ve ekzematizasyon.



Resim 6. Saçlı deride eritem, skuam ve ekskoriyasyonlar.

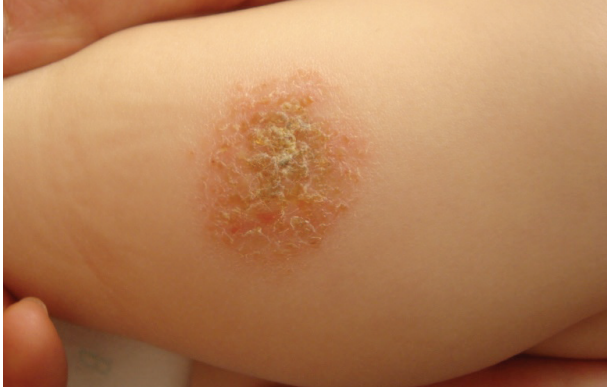
kaybolur. Primer lezyonlar giderek değişmeye başlar ve papüller, keskin sınırlı olmayan skuamli yamalar gelişmeye başlar, bunlara çizgisel ekskoriyasyonlar, noktasal erozyonlar ve hemorajik krutlar eşlik eder.^{5,6}

Çocukluk Dönemi AD

Bu dönem iki yaş ile puberte arası dönemi kapsar. Çocukluk döneminde, değişik lokalizasyonlarda farklı tip lezyonlarla birlikte polimorf bir tablo görmek çoğu zaman olağandır. Kronik tutulumun olduğu yerlerde kaşıntıdan dolayı deride likenifikasyon olarak adlandırılan tipik kalınlaşma oluşur. Likenifikasyon, üzerinde deri çizgilerinin belirgin olduğu infiltrate eritemli plaklar şeklinde tanımlanabilir. Bu tip lezyonlar uzun süreli AD'de hemen hemen değişmez şekilde bulunur. Alevlenmeler sırasında akut olarak eritem, plak şeklinde infiltrasyonlar, sulantı ve eroziv deri lezyonları gelişebilir. Yaş ilerledikçe çocuklarda antekübital ve popliteal fossada yerleşen klasik fleksural yamalar ve plaklar görülmeye başlar (Resim 7). Bu tipik fleksural tutulum ilk bakışta bile AD tanısı konmasını sağlayabilir. El ve ayak plantar dermatiti de çocukluk çağına oldukça sık görülür. Daha şiddetli olgularda el, ayak ve dirseklerin dorsal yüzlerinde kalın likenifiye plaklar görülebilir. Derisi koyu olan çocuklarda daha çok ekstremitelerin ekstensör yüzlerinde belirgin olan perifoliküler hiperpigmente veya hipopigmente 1-2 mm'lik papüllerin birleşmesi ile oluşan geniş, yayılan plaklar görülebilir. Bu deride düzensiz bir görünüme veya "çakıl taşı" görünümüne neden olur. Bu varyant papüller ekzema olarak adlandırılır. Numuler varyant ise ekstremitelerde para şeklinde yuvarlak, kurutlu veya eksudatif plaklar şeklinde görülür (Resim 8). Çocukluk çağında yüz tutulumu daha az belirgindir. Tutulum varsa bu tipik olarak periorbital ve perioral bölgeye lokalizedir^{1,2,5,6}



Resim 7. Popliteal fossada eritemli ekskoriye lezyonlar.



Resim 8. İmpetijinize numuler ekzema.

Gluteal bölge de sık etkilenir. Tipik olarak bacak ve gluteal geçiş bölgesinde infiltrate veya likenifiye plaklar, sulantılı erode alanlar dikkati çeker. Klozet oturma yerlerini temizlemek için kullanılan dezenfektan gibi iritan faktörlerde bu tür lezyonları artırır.⁶

Etraftaki deri sıklıkla kuru ve kepekli. Daha büyük çocuklarda bacaklarda iktiyoz benzeri görünüm olabilir. Geçmiş lezyonların yerinde postenflamatuvar hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon görülebilir. Bu koyu tenli ve bronzlaşmış çocuklarda daha belirgindir. Kaşıntı şiddetlidir ve kaşıma sonucu ekskoriyasyonlar, erozyonlar ve likenifikasyon görülebilir.^{1,5,6} Uyku esnasındaki kaşınmalar uyku kalitesini bozar ve kronik yorgunluğa neden olur. Dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu ile çocukluk çağı AD arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Hem AD'nin şiddeti hem de uyku bozukluğu artmış dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu için

bağımsız risk faktörleri olup sinerjistik etki gösterirler.^{3,7-10} Ayrıca AD'nin şiddeti çocuklarda artmış vücut kitle indeksi ile de ilişkilidir.^{5,7}

Süperenfeksiyon özellikle AD'si şiddetli olan çocuklarda daha sıktır. Periauriküler ekzematöz plakların üzerindeki erozyonlar ve fissürler stafilokokkal kolonizasyonun veya enfeksiyonun belirtisi olabilir. İzole veya bitişik püstüller görülebilir. Kalın pürülan kabuklar, perioküler tutulum veya zımba ile delinmiş gibi ülserler sıklıkla streptokok enfeksiyonlarında görülür. Ateşle birlikte veya ateş olmaksızın ekzematöz plakların üzerinde görülen monomorfik zımba gibi delinmiş ülserler veya vezikülopüstüller üste eklenmiş bir Herpes simpleks virüs enfeksiyonunun (ekzema herpetikum) göstergesidir.¹

Adölesan dönemde fleksural likenifiye ekzema tablosu vardır. El ve ayak bilekleri (Resim 9), boyun (Resim 10) ve göz kapakları bu yaşlarda diğer sık etkilenen bölgelerdir. Göz kapağı ekzeması, infraauriküler, retrauriküler ve infrnazal fissürler, parmak ucu ekzeması ve atopik kış ayağı, paronişyal ekzema, keilitis, meme başı ekzeması, vulvar ekzema gibi tablolar AD'nin lokalize varyantları olabilir.⁶



Resim 9. El bileklerinde eritemli, skuamli papül ve plaklar.



Resim 10. Adölesan dönemde boyunda eritemli, eksksoriye krutlu lezyonlar.

Erişkin Dönem AD

Erişkin dönem AD puberte ile başlar ve devam eder. Bu dönemde lezyonların dağılımı esas olarak fleksuraldır. Bu tutulumun yanı sıra yüz, boyun ve ekstremitelerin distal kısımları da etkilenir. Yüz ve boyun tutulumu erişkin AD de siktir ve baş-boyun dermatiti olarak bilinir. Yüzde hem göz kapakları hem de dudaklar etkilenir. Genç kadınlarda kronik atopik keilitis siktir. Uzun süreli kronik olgularda boyundaki hiperpigmente ve likenifiye alanlar “kirli boyun” görünümüne neden olurlar. Daha yaşlı erişkinlerde klasik yerleşim olmayabilir, eller, meme başı veya göz kapağı gibi lokalize alanlarda tutulum olabilir. Erişkinlerdeki kronik el ekzemalarında AD mutlaka akla gelmelidir.^{5,11}

Erişkin AD’de karakteristik lezyonlar simetrik, kuru, skuamli papül veya plaklardır. Likenifikasyon ve ekskoriyasyona bağıli sekonder değişiklikler görülür. Prurigo nodularis de bu dönemde oldukça sık görülür.⁵

Yaşlılarda görülen AD, son zamanlarda ayrı bir grup olarak kabul edilmektedir. Lezyonlar daha çok likenifiye ekzema görünümündedir. Yaşlı hastalarda kaşıntıya ve deri kuruluğuna yol açabilecek komorbiditelerin fazla olması ve çoklu ilaç kullanımları AD tanısını zorlaştırmaktadır. Bu hastalarda lezyonların değerlendirilmesi ve kutanöz T hücreli lenfoma, alerjik kontakt dermatit, ilaç reaksiyonları ve eritrodermi gibi karışabilecek durumların dışlanması ile tanı yaklaşık 6 ay sonra konulmaktadır¹².

ATOPIK DERMATİTİN KLİNİK VARYANTLARI

Daha nadir olarak AD lokalize veya bölgeye özgün hastalık veya farklı morfolojik varyantlar şeklinde karşımıza çıkabilir. Meme başı ekzeması, parmak ucu veya el ekzeması, göz kapağı dermatiti, infraauriküler veya intranasal fissürler, keilit, yalama şeklinde görülen perioral dermatit ve genital dermatit lokalize varyantlardır. Bunlar tipik AD lezyonları ile birlikte veya tek başına AD belirtisi olarak görülebilir. Morfolojik varyantlar foliküler, papüler-likenoid, prurigo benzeri, numuler ve eritrodermi şeklinde görülebilir.^{5,13}

EŞLİK EDEN KLİNİK BELİRTİLER

Bazı fizik muayene bulguları da AD tanısını destekleyebilir. Bunlar AD’ye özgü değildir, izole olarak veya diğer atopik hastalıklarda da görülebilirler. Sık eşlik eden bulgulardan birisi keratozis pilaristis. Sıklıkla kolların üst dış kısımlarında ve yanaklarda yerleşirse de omuzlarda, sırtta ve ekstremitelerde de yaygın olarak görülebilir. İktiyozis vulgaris hastaların yaklaşık %25’inde görülür ve sıklıkla avuç içi lineer çizgilerde artışla beraberdir. Pitriyazis alba genellikle yüz, boyun ve gövde üst kısımlarda lokalizedir. AD’li hastalarda oküler kaşıntı ve fotofobi ile birlikte alerjik keratokonjunktivit, keratokonus, anterior subkapsüler katarakt gibi göz bulguları da görülür. Eşlik eden alerjik rinit nedeniyle burun ucunun sürekli ovuşturulma-

sına bağılı belirginleşmiş lineer nazal katlantılar (alerjik selam) AD'li hastalarda sık görülür.^{1,5}

Kuru deri, avuç içi ve ayak tabanındaki çizgilerde artış, alt göz kapaklarındaki ödem ve likenifikasyondan kaynaklanan infraorbital kıvrımlar (*Dennie-Morgan* çizgileri), beyaz dermografizm, yüzde solukluk, periorbital pigmentasyon, kaşların dış üçte bir kısmının seyrelmesi veya dökülmesi (*Hertoghe* belirtisi) ve kronik saçlı deri pullanması da AD'nin belirtileri olarak kabul edilmektedir.^{5,6}

KOMORBİDİTELER

Atopik dermatit, atopik diyatezin bir parçası olarak astım ve mevsimsel alerjilerle birlikte görülür. AD genellikle astım ve alerjik rinit gelişimine öncülük eder ve atopik yürüyüşün ilk basamağı olarak düşünülür. Ekzematılı çocuklarda daha sonraki yıllarda astım ve alerjik rinit gelişim riski 2-3 katı artmıştır.^{1,3}

Enfeksiyonlar, kaşıntı, uyku bozuklukları ve tedavi için gereken süre ve maliyet hem hastalar hem de ebeveynlerde ciddi sorunlara neden olmaktadır. Okul başarısında azalma ve özsaygı eksikliği de AD'li çocuklarda sıktır. Ayrıca hastalarda anksiyete ve depresyon riskinde artış dikkati çeker. Bu yaşlı ve kadın hastalarda daha fazladır. Son yıllarda çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu ile AD birlikteliği de dikkat çekmektedir.^{2,3,7-10}

KOMPLİKASYONLAR

AD'nin en sık görülen komplikasyonu bozulmuş epidermal bariyer ve değişmiş immün sistem sonucu olarak görülen sekonder enfeksiyonlardır. AD'li çocuklarda *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) kolonizasyonu sağlıklı yaşlılarına göre daha fazladır. Aşkar süperenfeksiyon olmasa bile stafilokokların bir süperantijen gibi davrandıkları ve hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterdikleri bilinmektedir. Hastalarda gerçek yumuşak doku enfeksiyonları da görülür, bunların bir kısmı metisilline dirençli *S.aureus* enfeksiyonlarıdır. Streptokoksik süperenfeksiyonlar da atopiklerde giderek artan bir problemdir. Ekzema herpetikum da korkulan bir komplikasyondur ve bazı hastalarda intravenöz antiviral tedavi gerekebilir. Hastaların önemli bir kısmında enfeksiyon tekrarlayabilir. Herpetik keratit görülebilir ve kalıcı göz hasarına neden olabilir. Molluskum contagiosum AD'li çocuklarda daha yaygın ve şiddetli olarak görülebilir.^{1,2,3}

Kaynaklar

1. Wolter S, Price HN. Atopic dermatitis. *Pediatr Clin N Am* 2014;61:241-260.
2. Lyons JL, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children. Clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015;35:161-183.
3. Waldman AR, Ahluwalia J, Udokoff J, Borok JF, Eichenfield LF. Atopic Dermatitis. *Pediatr Rev* 2018;39:180-193.

4. Deleuran M, Vestergaard C. Clinical heterogeneity and differential diagnosis of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2014;170 (suppl.s1) pp 2-6.
5. Ahn C, Huang W. Clinical presentation of atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol* 2017;1027:39-46.
6. Kunz BIF, Ring J. Clinical features and diagnostic criteria of atopic dermatitis. In: Harper J, Oranje A, Prose N, eds. *Textbook of pediatric dermatology*. 2nd ed. New Jersey: Blackwell Publishing; 2006. p. 227-244.
7. Kusari A, Han AM, Schairer D, Eichenfield LF. Atopic Dermatitis: New developments. *Dermatol Clin* 2019;37:11-20.
8. Totri CR, Diaz L, Eichenfield LF. 2014 update on atopic dermatitis. *Curr Op Pediatr* 2014;26:466-471.
9. Eichenfield LF, Totri C. Optimizing outcomes for paediatric atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2014;170 Suppl 1:31-37.
10. Strom MA, Fishbein AB, Paller AS, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children and adults. *Br J Dermatol* 2016;175:920-929.
11. Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic dermatitis in adults: A diagnostic challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017;27:78-88.
12. Williamson S, Merritt J, De Benedetto A. Atopic dermatitis in the elderly: A review of clinical and pathophysiology hallmarks. *Br J Dermatol* 2019 Mar 21. doi: 10.1111/bjd.17896. [Epub ahead of print] Review.
13. Silverberg NB. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2017;35:354-359.

4.4

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Işıl BULUR

Atopik dermatit (AD) tanısı, hasta öyküsü, semptomları ve karakteristik klinik bulgular ile konulmakta olup, spesifik tanı testi yoktur.¹⁻⁴ AD tanısı için tanı kriterleri *Hanifin ve Rajka* tarafından 1980’de tanımlanmıştır.⁵ (Tablo 1) Bu tanı kriterlerine göre atopik dermatit tanısı için dört major kriterden üçünün ve 23 minör kriterden üçünün pozitifliği gerekmektedir.⁶ İngiliz çalışma grubu 1994’de orijinal *Hanifin ve Rajka* tanı kriterlerinin modifiye şekli olarak yeni AD tanı kriterlerini tanımlanmıştır.⁷ Ancak 2003’de Amerikan Dermatoloji Akademisi yayınladığı AD tanı kriterlerinin kullanılmasının hastalık tanısında daha uygun olduğunu belirtmiştir.^{3,8} (Tablo 2) Amerikan Dermatoloji Akademisi tanı kriterlerine göre kaşıntı, kronik tekrarlayıcı ekzema atakları, tipik morfoloji ve yaş ile ilişkili spesifik tutulum tanıda zorunlu özelliklerdir. Erken yaşta başlayan hastalık öyküsü, kişisel ve ailevi atopi öyküsü, IgE reaktivitesi ve kserozis ise tanı için önemli özellikler arasında yer alır.^{3,8} (Tablo 2) Ka-

Tablo 1. *Hanifin ve Rajka*’nın atopik dermatit tanı kriterleri¹

Majör kriterler	Minör kriterler	
· Pruritus	Kserozis	Dennie-Morgan çizgileri
· Tipik morfoloji ve dağılım	İktiyozis	Keratokonus
o Çocuk: Yüz ve ekstansör ekstremitte tutulumu	Keratozis pilaris	Anterior subkapsüler katarakt
o Erişkin: Fleksüral ekstremitte tutulumu, likenifikasyon	Tip I deri testi pozitifliği	Orbital siyahlık
· Kronik ve tekrarlayan dermatit	Serum IgE’de yükselme	Fasyal eritem
· Aile öyküsü	Erken yaşta başlama	Pityriasis alba
· Atopi öyküsü (kişisel)	Deri enfeksiyonlarına yatkınlık (<i>S. aureus</i> , <i>Herpes simplex</i>)	Yün intoleransı
· Pruritus	El – ayak dermatiti	Yiyecek intoleransı
	Meme başı ekzeması	Terleme ile kaşıntı
	Keilitis	Beyaz dermografizm
	Konjunktivitis	Perifoliküler yerleşim
		Çevresel faktörler veya emosyonel stres ile tetiklenme

Tablo 2. Hanifin ve Rajka'nın revize atopik dermatit tanı kriterleri³

<p>Zorunlu Özellikler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pruritus • Ekzema (Akut, subakut ve kronik) <ul style="list-style-type: none"> - Tipik morfoloji ve yaş ilişkili spesifik tutulum - Kronik ve tekrarlayıcı öykü <p>Önemli Özellikler: Olguların çoğunda görülen ve tanıyı destekleyen bulgular</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erken yaşta başlayan hastalık öyküsü • Atopi <ul style="list-style-type: none"> - Kişisel ve/veya ailevi atopi öyküsü - IgE reaktivitesi • Kserozis <p>İlişkili Özellikler: Tanıyı desteklemek için gerekli olan ancak spesifik olmayan özellikler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atipik vasküler cevap • Keratozis pilaris/ pityriasis alba/ palmar hiperlinearite/ iktiyozis • Oküler-periorbital değişim • Diğer bulgular: perioral, periaurikular lezyonlar • Perifolliküler belirginleşme, likenifikasyon, prurigo lezyonları <p>Tanı için aşağıdaki hastalıkların dışlanması gerekmektedir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skabiyez • Seboreik dermatit • Kontakt dermatit • İktiyoz • Kutanöz T hücreli lenfoma • Psoriasis • Fotosensitif dermatozlar • İmmün yetmezlik hastalıkları • Eritrodermanın diğer nedenleri

şıntı yaştan bağımsız olarak AD tanısı için en önemli kriterdir. Tüm gün boyunca devam eden kaşıntı, akşamları daha da belirginleşir. Tanı için gerekli klinik bulgular ise hastanın yaşına göre değişmektedir. Bebeklerde saç, yüz, boyun, gövde ve ekstremitte ekstensörleri tutulur ve bez bölgesi ise sıklıkla korunmuştur. Çocuklarda ekstremitte fleksörleri, diz ve dirsek iç yüzleri, boyun, el bilekleri ve ayak bilekleri tutulurken, ergenlerde ve yetişkinlerde ise ekstremitte fleksörleri, el ve ayak sıklıkla etkilenir.¹

Enflamatuvar deri hastalıkları, immün yetmezlik ilişkili hastalıklar, maliniteler, genetik ve enfeksiyöz hastalıklar şiddetli seyreden veya tedaviye dirençli AD tanımlı hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bebeklik döneminde seboreik dermatit özellikle AD'den ayırt edilmelidir.⁹ Seboreik dermatit bebeklerde sıklıkla saçlı deri ve bebek bezi bölge tutulumu ile giderken, erişkinlerde saç ve yüz (kaş, burun kenarları, dış kulak) tutulumu ön plandadır.¹⁰ İnfantil dönemde şiddetli sistemik enfeksiyon, kulak enfeksiyonu ve deri enfeksiyonları ile seyreden şiddetli ve dirençli AD olgularında konjenital immün yetmezlikler dışlanmalıdır.^{11,12} Yetişkin dönemde nikel alerjisi ve mesleksi kontakt dermatit, çocukluk döneminde de alerjik ve iritan kontakt dermatit AD ile sıklıkla karışabilmektedir.¹¹ HIV enfeksiyonu, otoimmün konnektif doku hastalıkları, otoimmün büllöz hastalıklar, *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis* (Churg Strauss sendromu) ve paraneoplastik hastalıklar da özellikle erişkin dönemde dirençli AD ayırıcı tanısında yer alan hastalıklardır.¹³ Tablo 3'de AD ayırıcı tanısına giren hastalıklar sıralanmıştır.^{10,13}

Tablo 3. Atopik dermatit ayrıncı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar^{10, 12, 13}

Dermatitler	Yaş Grubu	Sıklık	Klinik özellikler
Seboreik dermatit	İnfant Erişkin	Sık Sık	Sıklıkla yaşamın ilk altı hafta içinde saçlı deri ve bez bölgesinde eritemli zeminde yağlı skuamalar ile karakterize. Saçlı deri, yüz ve göğüs ön yüzü başta olmak üzere seboreik alanlarda eritemli zeminde sarı-beyaz yağlı skuamalar ile karakterize.
Numuler dermatit	Çocuk-Erişkin	Sık	Sıklıkla alt ekstremitede görülen para şeklinde eritemli skuamalı yamalar
İritan kontakt dermatit	Çocuk-Erişkin	Sık	İritan maddenin temas yerinde sınırlı akut veya kronik ekzematöz lezyonlar
Alerjik kontakt dermatit	Çocuk-Erişkin	Sık	Sıklıkla temas yerinde nadiren yaygın ekzematöz lezyon, alerjen ile temas öyküsü
Liken simpleks kronikus	Erişkin	Nadir	Kaşıntıya sekonder gelişen likenifiye plak
Asteotatik ekzema	Erişkin	Nadir	Sıklıkla alt ekstremitede, kserozisin eşlik ettiği skuamalı fissüre plaklar
Psoriasis	Çocuk-Erişkin	Sık	Bilateral ekstremitelerde ekstensör yüzlerinde, saçlı deride eritemli skuamalı plaklar, tırnak tutulumu
Enfeksiyonlar	Yaş Grubu	Sıklık	Klinik özellikler
Dermatofit enfeksiyonu	Çocuk-Erişkin	Sık	Çevresi kabarık, eritemli, skuamalı, ortası soluk plak
İmpetigo	Çocuk	Sık	Bal rengi sarı krutlu eritemli plak
Skabiyes	Çocuk	Sık	Eliçi ve ayak tabanında kaşıntılı papüloveziküller, tünel oluşumu
HIV enfeksiyonu	Erişkin	Nadir	Tedaviye dirençli dermatit
Sifiliz	Erişkin	Nadir	Tedaviye dirençli dermatit

devam ediyor

Tablo 3. Atopik dermatit ayrıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar^{10,12,13} (Devamı)

Konjenital immün yetmezlikler	Yaş Grubu	Sıklık	Klinik özellikler
Hiper-IgE sendromu	İnfant	Nadir	Yaşamın ilk haftalarında olan püstüller ve ekzematöz lezyonlar, yüksek IgE düzeyi, eozinofili, deri-sinüs ve akciğerin stafylokokal enfeksiyonları
<i>Wiskott -Aldrich</i> sendromu	İnfant	Oldukça nadir	Yaşamın ilk haftalarında erkek çocuklarda AD benzeri döküntü, mikrotrombositopeni
<i>Omenn</i> sendromu	İnfant	Oldukça nadir	Erken başlangıçlı eritrodermi, difüz skuamli eritem, kronik diyare
<i>IPEX</i> sendromu	İnfant	Oldukça nadir	Dermatit, poliendozinopati
Keratinizasyon Bozuklukları	Yaş Grubu	Sıklık	Klinik özellikler
İktiyozis vulgaris	İnfant-Erişkin	Oldukça nadir	Özellikle alt karın bölgesi ve ekstremitelerde ekzematöz lezyonlar, ince skuam, kuru cilt; perifoliküler belirginleşme, palmar hiperlineareite; (FLG mutasyonları) nadirdir; sık sık AD ile birlikte bulunur
<i>Netherton</i> sendromu	İnfant-Erişkin	Oldukça nadir	Ekzematöz lezyonlar, kıl şaftı anomalileri (bambu kılları), IgE düzeyinde artış, eozinofili
Metabolik ve nutrisyonel nedenler	Yaş Grubu	Sıklık	Klinik özellikler
Çinko eksikliği	Çocuk	Nadir	Sıklıkla ağız ve anüs çevresinde görülen eritemli minimal skuamli plaklar, ishal ve alopesi
Biotin eksikliği	İnfant-Çocuk	Oldukça Nadir	Dermatit, alopesi, gelişme geriliği, nörolojik bulgular
Esansiyel yağ asidi eksikliği	İnfant-Çocuk	Oldukça Nadir	Kuru cilt, dermatit, deri enfeksiyonlarına yatkınlık, nörolojik bulgular

Tablo 3. Atopik dermatit ayrıncı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar^{10, 12, 13} (Devamı)

Metabolik ve nütrisyonel nedenler	Yaş Grubu	Sıklık	Klinik özellikler
Organik asidüri	İnfant-Çocuk	Oldukça Nadir	Dermatit, hepatosplenomegali, nörolojik, kardiyak ve respiratuar bulgular
Fenilketonüri	İnfant-Çocuk	Oldukça Nadir	Hipopigmentasyon, dermatit, nörolojik bulgular
Prolidaz eksikliği	İnfant-Çocuk	Oldukça Nadir	Dermatit, deri ülserleri, diyare, kusma, hepatosplenomegali, hipertelorizm, <i>micrognathia</i>
Multiple karboksilaz eksikliği	İnfant-Çocuk	Oldukça Nadir	Dermatit, alopesi, gelişme geriliği, nörolojik bulgular
Otoimmün büllöz hastalıklar	Yaş Grubu	Sıklık	Klinik özellikler
Büllöz pemfigoid, Dermatit herpetiformis	Erişkin	Nadir	Eritem, papülovezikül ve krut oluşumu
Neoplastik Hastalıklar	Yaş Grubu	Sıklık	Klinik özellikler
Kutanöz T hücreli lenfoma	Erişkin	Nadir	Erken evrede kaşıntının eşlik ettiği minimal skuamli plaklar
Paraneoplastik dermatit (sıklıkla <i>Hodgkin dışı lenfoma</i>)	Erişkin	Nadir	Asteotatik ekzema benzeri cilt tutulumu
Konnektif doku hastalıkları	Erişkin	Nadir	Menekşe rengi lezyonlar, sistemik bulgular

Atopik dermatit tanısı için laboratuvar testleri, deri alerji testleri ve deri biyopsisinin rutin değerlendirmede yeri olmamakla beraber, ayırıcı tanı için kullanılmaktadır. *Wiskott-Aldrich* Sendromu ve lenfoma ayırıcı tanısında tam kan sayımı, yaygın ekzematöz lezyonlar ve tekrarlayan stafilokokal enfeksiyonları olan hastalarda ise hiper-IgE sendromu açısından serum IgE düzeyi değerlendirilmelidir.¹¹⁻¹⁴ AD'yi taklit eden *Churg Strauss* sendromu tanısında anti-nötrofilik sitoplazmik antikor, sistemik lupus eritematozus ve otoimmün hastalıkların tanısında ise anti-nükleer antikor, kompleman düzeyleri, eritrosit sedimentasyon düzeyi ve diğer otoantikolar değerlendirilmelidir.¹³ AD benzeri deri döküntüleri ile seyreden HIV enfeksiyonu ve sifiliz için serolojik değerlendirme yapılmalıdır.¹³

Deri yama testi alerjik kontakt dermatitin AD'den ayırımı için ergen ve yetişkinlerde özellikle fleksüral ekstremitte tutulumu olan olgularda yapılmalıdır.¹³ Tedaviye dirençli AD tanısı konulan olgularda mikozis fungoidesin dışlanması için deri punch biyopsisinin yapılması önemlidir.¹⁴ AD'nin akut lezyonları epidermiste intraselüler ödem (spongioz), dermiste primer T hücrelerinden oluşan perivasküler mononükleer infiltrasyon ve artmış eozinofiller ile karakterizedir. Kronik dönem lezyonlarında ise hiperkeratozis, epidermal hiperplazi, retelerde düzensiz uzama, spongioz ve dermal eozinofiller görülür. Ancak bu histopatolojik bulgular AD diğer ekzematöz hastalıklardan örneğin alerjik ve iritan kontakt dermatitten ayırmak için yeterli değildir. Direkt immün floresan inceleme ise dermatitis herpetiformis ve büllöz pemfigoid gibi otoimmün büllöz hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılmalıdır.¹³

Kaynaklar

1. Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;12(Suppl 2):52.
2. Sidbury R, Kodama S. Atopic dermatitis guidelines: Diagnosis, systemic therapy, and adjunctive care. *Clin Dermatol* 2018;36(5):648-52.
3. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(2):338-51.
4. Reynolds M, Gorelick J, Bruno M. Atopic Dermatitis: A Review of Current Diagnostic Criteria and a Proposed Update to Management. *J Drugs Dermatol* 2020;19(3):244-48.
5. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic eczema. *Acta Dermato-Venereol* 1980;92:44-7.
6. Andersen RM, Thyssen JP, Maibach HI. Qualitative vs. quantitative atopic dermatitis criteria: in historical and present perspectives. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(4):604-18.
7. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131(3):383-96.
8. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1088-95.
9. Brown S, Reynolds NJ. Atopic and non-atopic eczema. *BMJ* 2006;332(7541):584-8.
10. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387(10023):1109-22.
11. Ardern-Jones MR, Flohr C, Reynolds NJ, Holden CA. Atopic Eczema. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 9th ed. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons; 2016.p.41.1-41.34.
12. Simpson E.L, Leung D.Y.M, Eichenfeld L.F, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis. In: Kang S, Amagai M, Bruckner A.L, Enk A.L, Margolis D.J, McMichael A.J, Orringer J.S, eds. *Fitzpatrick's Dermatology*, 9th ed. United States: Mc Graw-Hill Education; 2019.p.363-385.
13. Silverberg JI. Adult-Onset Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(1):28-33.
14. Maliyar K, Sibbald C, Pope E, Gary Sibbald R. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis: A Review. *Adv Skin Wound Care* 2018;31(12):538-50.

4.5

Tedavi

4.5.1. TOPIKAL TEDAVİ

Murat BORLU

GİRİŞ

Atopik dermatit (AD) yoğun kaşıntının eşlik ettiği, tekrarlayan ekzematöz lezyonlarla karakterize kronik bir enflamatuvar deri hastalığıdır. En sık bebeklik döneminde başlar, çocukluk döneminde her on çocuktan ikisini etkiler.¹ Sanılanın aksine yetişkinlik döneminde de oldukça sık rastlanmaktadır.^{1,2} Yaşam kalitesini oldukça kötü yönde etkilemektedir. Kronik seyirli bir hastalık olması ve sağaltıcı bir tedavisi olmaması nedeniyle hastalar uzun süreli tedavi almaktadır; bu da ilaçlara bağlı yan etkilerin görülme sıklığını ve maliyeti artırabilmektedir. Hastalığı tetikleyici bazı faktörler bulunmaktadır; ev tozu akarları, stres, iklim, hormonlar, aeroalerjenler, tahriş edici maddeler bunlardan bazılarıdır. Tedavide ele alınması gereken üç temel özellik vardır:

1. Tetikleyici faktörlerin tespit edilip önlem alınması.
2. Uygun deri bakımı ile deri işlev bozukluğunun giderilmesi
3. Farmakoterapi.³

Atopik dermatitte tedavinin temelini topikal ajanlar oluşturmaktadır. Sistemik tedavi gereksinimi olan daha ciddi vakalarda bile, genellikle topikal tedaviler ile kombinasyon gerekmektedir. Topikal tedavi, esas olarak nemlendiricilerle deri bakımına ek olarak steroidler ve kalsinörin inhibitörü ile enflamasyon kontrolünü içermektedir. Akut dönemde enflamasyonu kontrol etmek için temel tedavi topikal steroidlerden oluşmasına rağmen, topikal kalsinörin inhibitörleri veya topikal steroidlerin bir nemlendirici ile birlikte aralıklı olarak kullanılması remisyon döneminde atakların engellenmesi açısından yararlıdır. Bu yöntem, topikal tedavinin sadece döküntü kötüleştiğinde uygulandığı reaktif tedavinin aksine proaktif tedavi olarak adlandırılmaktadır ve tedavi maliyetini de azaltmaktadır.⁴

Topikal tedavide etkinliği belirleyen en önemli Şey hastanın uyumudur. Bu nedenle hastaya en uygun topikal tedavi Őeçilmeli ve hastaya gerekli zaman ayrılarak tedavinin kullanımını aşıından gerekli bilgi verilmelidir.

NEMLENDİRİCİLER

Atopik dermatitte genel deri kuruluğu ve epidermal bariyer bozukluğu temel sorun olarak karşıımıza çıkmaktadır. Öncelikle deri kuruluğunun giderilmesi gerekmektedir. Bu amaçla nemlendiricilerin hastalar tarafından sık ve bol kullanılması teşvik edilmelidir.⁵ Kullanım miktarı olarak bir fikir birliği olmasa da Atopik Dermatit Avrupa Görev Gücü (*European Task Force on Atopic Dermatitis: ETFAD*) / Avrupa Dermatoloji ve Venereoloji Akademisi (*European Academy of Dermatology and Venereology: EADV*) tarafından çocuklarda haftada 150-200g, yetişkinlerde 500g miktarında önerilmiştir.⁶ Nemlendiriciler eritem, kaşıntı, fisür, likenifikasyon gibi semptom ve bulguları da azaltmaktadır, hafif formlarda ise tek başlarına tedavi edici özellikleri vardır.^{7,10} Klasik nemlendiriciler içerik olarak emolyent, okluziv ve/veya humektan içermektedirler. Emolyentler (glidikol, gliseril stearat, soya sterollerini gibi) deriyi yumuşatırken okluziv ajanlar (vazelin, dimetikon, mineral yağlar gibi) tabaka oluşturarak suyun kaybını engellerler. Gliserol, laktik asit, üre gibi humektanlar ise suyu çekerek hapsederler.^{10,11} Son zamanlarda piyasaya sürülen nemlendiricilerde bulunan seramidler, serbest yağ asitleri ve kolesterol epiderminin doğal yapısında da bulunmaktadır. Bu nemlendiricilerin diğer nemlendiricilere göre üstün olduğunu söyleyebilecek yeterli veri bulunmamaktadır.^{1,10} Hafif ve orta Şiddette AD'li 39 kişide yapılan bir çalışmada, gliserhethinik asit içeren hidrolipid krem; seramid, kolesterol, serbest yağ asitleri içeren krem ve reğetesiz satılan vazelin bazlı deri koruyucu nemlendirici arasında üç hafta boyunca kullanıldığında etkinlik farkı saptanamamıştır.¹² Bu nedenle, nemlendirici ajan seçimi büyük ölçüde bireysel tercihe bağlıdır. İdeal ajan güvenli, etkili, ucuz olmalı ve katkı maddesi, koku, parfüm ve diğer potansiyel olarak duyarlandırıcı maddeler içermemelidir.¹⁰ Nemlendirici seçiminde hastanın yaşı da önemlidir. Çocuk hastalarda üre içeren nemlendiriciler uygun değildir.¹ Ayrıca iki yaşın altındaki hastalarda iritasyon riski nedeniyle propilen glidikol içeren nemlendirici kullanımından kaçınılmalıdır.¹³

Nemlendiricilerin uygulanma sıklığı ile ilgili net bir sayı olmamakla birlikte, kuruluğun giderilmesini sağlayacak Şekilde günde minimum 2-3 kez önerilir.⁵ Banyo sonrası transepidermal su kaybı artmaktadır ve deri hidrasyonunu artırmak için nemlendirici kullanımı önerilmektedir.¹⁴ Banyodan çıktıktan hemen sonraki beş dakika içinde, fazla su bir havluyla silindikten sonra nemlendirme yapılmalıdır. Ayrıca nemlendirici ile birlikte başka bir topikal ilaç kullanılıyorsa, nemlendirici ajanın diğer ilacı dilüe etmemesi için birlikte sürülmemelidir.¹⁵

TOPIKAL KORTİKOSTEROİDLER

Son yıllarda birçok farklı tedavi yöntemi kullanılabilmesine rağmen topikal kortikosteroid (TKS)'ler hala AD'de hem atakların baskılanmasında hem de remisyonun uzun vadeli sağlanmasında ilk tercih edilen ajanlar olmaya devam etmektedir. Hücreye girdikten sonra ısı şoku proteini (HSP90) ile kompleks bulunan steroid reseptörlerine bağlanıp çekirdek içine göç eder, burada steroid duyarlı genleri aktive ederek antienflamatuvar, antialerjik ve immünsüpresif etkilerini ortaya çıkarırlar.¹⁶ TKS tedavisinde hastanın uyumsuzluğu nedeniyle tedavi başarısızlığı yaygındır ve bu genelde kortikosteroidlerle ilgili yetersiz bilgi ve gerçek dışı korkulara bağlıdır.¹⁷ AD'li 200 hastada yapılan bir ankette, hastaların %72,5'inin TCS'in kendi veya çocuklarının cildinde kullanılması konusunda endişe duyduğu ve %24'ünün bu endişelerin bir sonucu olarak tedaviye yeterince uyum sağlayamadığı belirlenmiştir.¹⁸ Bu nedenle, doktorlar hastalığı ve tedavisini açıklamak ve rejimi hastaya özel ve uygun hale getirmek için yeterli zaman harcamalıdır. Kortikosteroid kullanımında dikkat edilmesi gereken en önemli nokta doğru güçte ve uygun taşıyıcıda ajanın lezyonun özelliği, lokalizasyonu ve hasta yaşı gibi faktörler göz önünde tutularak tercih edilmesidir. Yüz, göz kapakları, genital bölge, boyun, intertrijnoz alanlar gibi daha hassas bölgelerde lokal yan etki açısından; bebekler ve çocuklarda hem lokal hem de sistemik yan etkiler açısından dikkatli olunmalı ve çok güçlü steroidlerin kullanımından kaçınılmalıdır.^{3,10} TKS'ler günde iki kez uygulanmaktadır fakat yapılan çalışmalarda özellikle potent olan TKS'lerde günde bir kez uygulamanın etkinlik açısından farkı olmadığı gösterilmiştir. Güçlü bir topikal steroidin başlangıçta günde iki kez uygulanması ve lezyonun remisyonundan sonra günde bir kez uygulamaya geçilmesi, hastanın uyumunun artırılması ve yan etkilerin azaltılması için önerilmektedir.¹⁹ İlacın uygulama miktarı olarak 'parmak ucu ünitesi' kullanılır. Yetişkin işaret parmağında, distal interfalangeal eklemden parmak ucuna kadar olan kısım parmak ucu ünitesi olarak adlandırılır. Bu miktar yaklaşık olarak 0,5 mg'a denk gelmektedir. Bir parmak ucu ünitesi kadar topikal steroid iki yetişkin el ayası genişliğindeki alana yedirilmelidir.¹⁰ TKS'ler ıslak sargı (*wet wrap*) yöntemiyle dirençli atakların tedavisinde hem daha etkili hem de güvenilir olarak kullanılabilir.¹⁰ TKS tedavisi sırasında akneiform döküntüler, rozase, deride atrofi, stria, yara iyileşmesinde gecikme, hipertrikoz, telenjiyektazi, purpura oluşumu, hipopigmentasyon, gluteal granülom, kontakt dermatit (koruyucu veya diğer baz malzemelerin bir bileşeninden kaynaklanabilir), deri enfeksiyonlarında şiddetlenme gibi lokal komplikasyonlar gözlenebilir.²⁰ Klinik düzelme elde edildikten sonra daha düşük güçteki bir başka ilaca geçilmesi, aralıklı kullanım (haftanın 2-3 günü) veya steroid dışı diğer ilaçlarla kombinasyon tedavileri bu tür yan etkileri minimuma indirmek için izlenebilecek yollar arasındadır.

TOPIKAL KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ

Takrolimus ve pimekrolimus yaklaşık 20 yıldır AD tedavisinde kullanılan topikal kalsinörin inhibitörleridir (TKI). Bunlar sitoplazmik bir enzim olan kalsinörin fosfatı inhibe ederek T hücrelerinde, keratinositlerde ve *Langerhans* hücrelerinde enflamatuvar sitokinlerin sentezini baskılayarak etki gösterirler.^{10,21} Topikal kalsinörin inhibitörlerinin önemli bir özellikleri steroid olmayan immünomodulatorler olmaları ve sonuç olarak TKS'lerle ilişkili lokal yan etkilere neden olmamalarıdır.²² TKS uygulamasının yan etkilere neden olma riski en yüksek olduğu deri kıvrımları ve yüz gibi son derece hassas alanlarda özellikle yararlıdır. Takrolimusun orta ve ciddi AD'de 2-16 yaş arasındaki hastalar için %0,03'lük formu, 16 yaş üzerindeki tüm hastalar için %0,1'lik formu mevcuttur. Pimekrolimus ise %1 krem şeklinde iki yaş ve üzeri, hafif ve orta düzeydeki AD'li hastalarda kullanım için uygundur. Her iki ajanın da iki yaşın altında kullanım onayı yoktur.^{10,23} Zaman içerisinde nadir de olsa tedavi sırasında bazı hastalara deri kanseri ve lenfoma tanısı konması nedeniyle takrolimus merhem ve pimekrolimus kreminin güvenliği ile ilgili endişeler oluşmuştur. FDA 2006 yılında ürün etiketlerine uyarı koymuştur.¹⁵ Bununla birlikte, greft reddini önlemek için kullanılan oral kalsinörin inhibitörlerinin aksine, büyük vücut yüzey alanlarına uygulandığında bile topikal takrolimus ve pimekrolimusun sistemik absorpsiyonu ihmal edilebilir düzeydedir. Sonrasında yapılan 10 yıllık takip çalışmalarında malignite-TKI ilişkisi desteklenmemiştir.²⁴ TKI tedavisine günde iki kez başlanır, bulgular geriledikten sonra lezyonların sık tekrarladığı alanlara haftada 2-3 kez devam edilebilir.^{10,15} Karsinojenite riskini artırmamak için uygulama sonrası ultraviyole maruziyetinden kaçınılmalı, fototerapi ile birlikte kullanılmamalıdır.³ Eritrodermili hastalarda ve oklüzyon ile uygulamalarda emilim artabileceği için tercih edilmemelidir. Bu ajanlara bağlı en sık görülen yan etkiler kaşıntı, karıncalanma ve yanma gibi hafif bölgesel yan etkilere, birkaç gün içinde gerilemesi beklense de tolere edilemeyen durumlarda tedavi uygulanmadan önce bir nemlendirici kullanılarak veya kısa bir süre için bir topikal steroid ile kombinasyon halinde kullanılarak süreç yönetilebilir.³ Ayrıca hasta bu konuda bilgilendirilmelidir.

JANUS KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ

Janus kinazlar (JAK), esas olarak hematopoietik hücrelerde bulunan JAK1, JAK2, JAK3 ve tirozin kinaz 2'yi içeren bir grup tirozin kinazdır. Psoriasis ve AD gibi enflamatuvar deri hastalıklarının patogeneğinde yer alan bazı sitokinler (IL-4, IL-12, IL-23, timik stromal lenfopoietin ve interferon-P) tarafından başlatılan sinyal için JAK'ler gereklidir. Ruxolitinib, JAK1 / JAK2'nin seçici inhibitörüken, tofasitinib ise JAK1'e ve daha az ölçüde JAK2'ye karşı aktiviteye sahip güçlü bir JAK3 inhibitörüdür.^{25,26} Son zamanlarda JAK inhibitörlerinin AD'de topikal ve sistemik kullanımının etkinlik ve güvenilirliği incelenmektedir. Yapılan bir çalışmada AD tedavisinde topikal tofasitinibin ekzema alan ve şiddet endeksini azaltmada plaseboya üstün olduğu ayrıca tedavinin dördüncü haftasında kaşıntıda belirgin bir iyileşme gösterdiği bulunmuştur.²⁷ Ruxolitinibin AD'de topikal uygulanmasının etkinliği ile ilgili faz 2 çalışmaları devam etmektedir.²⁸

FOSFODİESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

Krizaborol birçok immün ve enflamatuvar yolu modüle eden küçük molekül, bor bazlı bir benzoksaborol fosfodiesteraz-4 (PDE-4) inhibitörüdür.²⁹ Düşük molekül ağırlığı olması, mükemmel deri penetrasyonuna izin verir ve in vitro incelemeler krizaborolun IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-5 ve IL-10 dahil olmak üzere birçok sitokinin üretimini inhibe etme yeteneği olduğunu göstermiştir.^{29,30} Krizaborol sistemik dolaşıma geçtiğinde aktif olmayan metabolitlere hızla metabolize olur ve böylece sistemik etkisi minimaldir.³¹ Yanma, kaşıntı gibi lokal bulgular dışında, faz 1b ve faz 2 klinik çalışmaların da gösterdiği üzere 2 yaş üzerinde kullanımında güvenilir bir profile sahiptir.^{32,33}

Selektif PDE-4 inhibitorü ajanlardan E6005 (RVT-501), OPA-15406, DRM02, roflumilast'ın AD tedavisinde etkinlik çalışmaları devam etmektedir.²⁸

Benvitimod

Benvitimod, proenflamatuvar sitokinlerin üretimini ve T hücrelerinin göçünü azaltan, spesifik olarak IFN- γ , IL-2 ve TNF- α benzeri sitokinlerin ekspresyonunu inhibe eden nonsteroidal antiinflamatuvar ajandır. AD üzerinde etkinliğini gösteren faz 2 çalışmaları mevcuttur. Günde iki kez uygulanan %0,5 ve %1'lik formları plaseboya üstün bulunmuştur. *Benvitimod* tedavisi ile ilgili en yaygın yan etkiler folikülit, kontakt dermatit ve baş ağrısı olarak bildirilse de, genel olarak, erişkin AD popülasyonunda iyi tolere edilebilir ve etkili olduğu bildirilmiştir.³⁴

TOPIKAL ANTİMİKROBİYALLER, ANTİSEPTİKLER

Atopik bireyler bozulmuş antimikrobiyal peptit üretimi ve yetersiz fiziksel bariyer nedeniyle deri enfeksiyonlarına yatkındır. *Staphylococcus aureus* bu hastalarda klinik enfeksiyonlarda karşımıza çıkan en önemli etkindir. Süperantijen olarak hareket eden toksinler üretmesi ve ekzojen proteaz inhibitörlerinin epidermal bariyeri hasarlayarak alerjen penetrasyonunu artırması nedeniyle klinik enfeksiyona yol açmadan sadece kolonize olması bile AD'li hastalarda enflamasyonu tetiklemektedir.¹⁰ Yirmi altı çalışmanın ele alındığı bir derlemede enfekte olmayan hastalarda anti-stafilokok müdahalelerinin ya da topikal antimikrobiyal ajanların tedaviye eklenmesinin yararına ait ilişki ortaya konmamıştır, fakat bu tür uygulamalar süperenfeksiyon olan bireylerde fayda sağlayabilmektedir.³⁵ Bu nedenle ilaç direnci oluşturmamak amacıyla antimikrobiyallerin rutin olarak kullanımı AD tedavisinde önerilmemektedir.¹⁰ Son zamanlarda yarım bardak (120 ml) %6'luk çamaşır suyu tam doldurulmuş (150 litre) küvet içinde %0,005 konsantrasyonda olacak şekilde dilüe edilerek yapılan banyolar önerilmektedir. Uygulama sırasında yüz ve boyun korunarak küvetin içinde 5-10 dakika kalınması ve haftada iki kez tekrarlanması yeterlidir.³⁶ Bu uygulamaya intranazal olarak uygulanan mupirosin kremi antiinflamatuvar bir ajan ve nemlendiriciyle birlikte eklenmesi özellikle

stafilokokkal deri enfeksiyonlarının sık görüldüğü hastalarda iyi bir tedavi rejimi olarak bildirilmektedir.³⁷

TOPIKAL ANTIHİSTAMİNLER

Topikal antihistaminler AD tedavisi için denenmiş ancak faydalarının çok az olduğu gösterilmiştir ve tedavide önerilmemektedir.¹⁰ Topikal doksepinin araştırıldığı çalışmalar, bazı vakalarda kaşıntıda kısa süreli bir azalma olduğunu göstermiştir, ancak hastalık şiddetinde veya kontrolünde önemli bir azalma görülmemiştir. Yanma, batma gibi lokal yan etkilere sahiptir ve sedasyona neden olabilir.^{38,39} AD için topikal difenhidramin kullanımı konusunda kontrollü bir çalışma yoktur. Ayrıca alerjik veya fotoalerjik kontakt dermatite neden olabilir.⁴⁰ Özellikle çocuklarda toksik psikoz (halüsinasyonlar, deliryum) gibi sistemik toksisite riski nedeniyle yaygın uygulama, hasarlı deride kullanım ve oral difenhidramin ile kombine kullanım önerilmemektedir.⁴¹

Kaynaklar

1. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109-22.
2. Borlu M, Öksüm Solak E. Erişkin başlangıçlı atopik dermatitte tanı ve hastalık yönetimi. Su Küçük Ö, editör. *Atopik Dermatit*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri;2020.p.71-4.
3. Katayama I, Aihara M, Ohya Y et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergology International* 2017;66(2):230-247.
4. Healy E, Bentley A, Fidler C, Chambers C. Cost-effectiveness of tacrolimus ointment in adults and children with moderate and severe atopic dermatitis: twice-weekly maintenance treatment vs. standard twice-daily reactive treatment of exacerbations from a third party payer (U.K. National Health Service) perspective. *Br J Dermatol* 2011 Feb;164(2):387-95.
5. Ng JP, Liew HM, Ang SB. Use of emollients in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 May;29(5):854-7.
6. Darsow U, Wollenberg A, Simon D et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 317– 328.
7. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F. Study Investigators' Group: The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology* 2007;214:61-7.
8. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003;326:1367.
9. Lucky AW, Leach AD, Laskarzewski P, Wenck H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 1997;14:321-4.
10. Eichenfield IF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014;71:116-32.
11. Odyakmaz Demirsoy E. Atopik dermatitte topikal tedavi. Su Küçük Ö, editör. *Atopik Dermatit*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.38-43.
12. Miller DW, Koch SB, Yentzer BA, et al. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial. *J Drugs Dermatol* 2011 May;10(5):531-7.10.

13. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, et al. Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, polish Society of Allergology, and the Allergology Section, polish Society of Dermatology. *postepy dermatologii i alergologii* 2015;32: 239-49.
14. Voegeli D. The effect of washing and drying practices on skin barrier function. *J Wound Ostomy Contenance Nurs* 2008;35:84– 90.
15. Simpson EL. Atopic dermatitis: a review of topical treatment options. *Curr Med Res Opin* 2010;26:633-40.
16. Barnes PJ. Molecular mechanisms and cellular effects of glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25(3):451-68.
17. Aubert –Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol* 2011;165(4):808-14.
18. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000;142(5):931-6.
19. Williams HC. Established corticosteroid creams should be applied only once daily in patients with atopic eczema. *BMJ* 2007;334(7606):1272.
20. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER et al. Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 1996;35(4):615-9.
21. Mayba JN, Gooderham MJ. Review of Atopic Dermatitis and Topical Therapies. *J Cutan Med Surg* 2017;21(3):227-236.
22. Lebowohl MG, Del Rosso JQ, Abramovits W. Pathways to managing atopic dermatitis: consensus from the experts. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6(7): 2-18.
23. Chia BK, Tey HL. Systematic review on the efficacy, safety, and cost-effectiveness of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Dermatitis* 2015;26:122-32.
24. Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol* 2011;165:465-73
25. Gooderham M. Small molecules: an overview of emerging therapeutic options in the treatment of psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2013;18(7):1-4.
26. Fridman JS, Scherle PA, Collins R. Preclinical evaluation of local JAK1 and JAK2 inhibition in cutaneous inflammation. *J Invest Dermatol* 2011;131(9):1838-1844.
27. Fukuyama T, Ehling S, Cook E, Bäumer W. Topically administered Janus-kinase inhibitors tofacitinib and oclacitinib display impressive antipruritic and anti-inflammatory responses in a model of allergic dermatitis. *J Pharmacol Exp Ther* 2015;354(3):394-405.
28. Nygaard U, Deleuran M, Vestergaard C. Emerging Treatment Options in Atopic Dermatitis: Topical Therapies. *Dermatology* 2017;233:333-43.
29. Zane LT, Chanda S, Jarnagin K, Nelson DB, Spelman L, Gold LS. Crisaborole and its potential role in treating atopic dermatitis: overview of early clinical studies. *Immunotherapy* 2016;8(8):853-866.
30. Freund YR, Akama T, Alley MRK. Boron-based phosphodiesterase inhibitors show novel binding of boron to PDE4 bimetal center. *FEBS Lett* 2012;586(19):3410-3414.
31. Jarnagin K, Chanda S, Coronado D. Crisaborole topical ointment, 2%: a nonsteroidal, topical, anti-inflammatory phosphodiesterase inhibitor in clinical development for the treatment of atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2016;15(4):390-396.
32. Zane LT, Kircik L, Call R. Crisaborole topical ointment, 2%in patients ages 2 to 17 years with atopic dermatitis: a phase 1b, open-label, maximal-use systemic exposure study. *Pediatr Dermatol* 2016;33(4):330-337.
33. Murrell D, Gebauer K, Spelman L, Zane LT. Crisaborole topical ointment, 2%in adults with atopic dermatitis: a phase 2a, vehicle-controlled, proof-of-concept study. *J Drugs Dermatol* 2015;14(10):1108-1112.
34. Bissonnette R, Poulin Y, Zhou Y. Efficacy and safety of topical WBI-1001 in patients with mild to severe atopic dermatitis: results from a 12-week, multicentre, randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Br J Dermatol* 2012;166(4):853-860.
35. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol* 2010 Jul;163(1):12-26.

36. Tollefson MM, Bruckner AL. Section On Dermatology: Atopic dermatitis: skin-directed management. *Pediatrics* 2014;134:1735-44.
37. Ong PY. Recurrent MRSA skin infections in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:396-9.
38. Berberian BJ, Breneman DL, Drake LA, et al. The addition of topical doxepin to corticosteroid therapy: an improved treatment regimen for atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1999;Feb;38(2):145-8.
39. Drake LA, Fallon JD, Sober A. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. The Doxepin Study Group. *J Am Acad Dermatol* 1994 Oct;31(4):613-6.
40. Horio T. Allergic and photoallergic dermatitis from diphenhydramine. *Arch Dermatol* 1976 Aug;112(8):1124-6.
41. Food and Drug Administration, HHS. Labeling of diphenhydramine-containing drug products for over-the-counter human use. Final rule. *Fed Regist* 2002;67(235):72555-9.

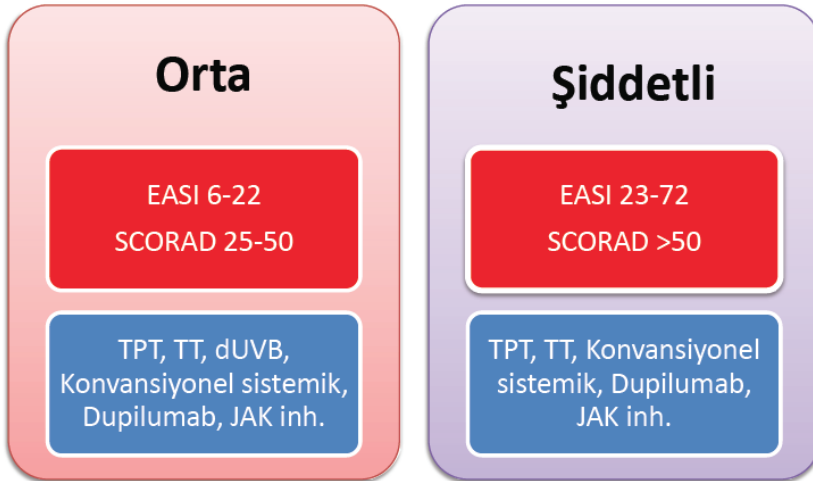
4.5.2. SİSTEMİK TEDAVİ

Ayşe AKMAN KARAKAŞ

Atopik dermatit (AD) tedavisinde, şiddete göre orta ve şiddetli formlarda genel topikal tedavi yaklaşımları, fototerapi uygulamalarının yapılamadığı veya yanıt alınmadığı durumlar söz konusu olduğunda sistemik tedaviler önerilmektedir. Sistemik tedavi uygulanırken de hasta ve yakınlarının eğitimi, nemlendirme, tetikleyen faktörlerden kaçınma ve enfeksiyon varsa tedavi edilmesi gibi genel yaklaşımlar önerilmektedir. Ülkeler arasında geri ödeme durumundaki farklılıklar göz önüne alınarak kullanım sırası değişmekle birlikte sistemik tedavide genellikle dupilumab, JAK inhibitörleri ve konvansiyonel sistemik tedaviler ve gerektiğinde sistemik antimikrobiyaller kullanılmaktadır.¹⁻⁵ Şekil 1’ de şiddete göre tedavi yaklaşımı özetlenmiştir.

DUPİLUMAB

Dupilumab, IL-4 ve IL-13 reseptörlerinin ortak alfa zincirlerini bloke eden insan monoklonal antikorudur. Bu yolla IL-4 ve IL-13 sinyallerini önleyerek Th2 enflamasyonunu önler. AD’li hastaların bulgularında hızlı ve belirgin bir iyileşmeye neden olmaktadır.⁶ Topikal tedaviler ile yeterince kontrol altına alınamayan orta ve ağır AD’li erişkinlerin tedavisi için Mart 2017’ de FDA, Eylül 2017’ de de Avrupa onayı almıştır.



Şekil 1. Orta ve şiddetli atopik dermatit tedavi algoritması.

TPT: Topikal tedavi (topikal reaktif ve proaktif tedaviler, kortikosteroid ve kalsinörin inhibitörlerinin topikal kullanımı) **TT:** Tedavinin temeli; hasta ve yakınlarının eğitimi, nemlendirme, tetikleyen faktörlerden kaçınma ve enfeksiyon varsa tedavi edilmesi.

Erişkinlerde ilk doz subkutan 600 mg devamında iki haftada 300 mg olarak sürdürülür. *Worn* ve arkadaşları. 422 yetişkin AD'li farklı doz rejimleri karşılaştırdığında 36 haftalık çalışma sonucunda, 300 mg iki haftada bir dozu önermişlerdir, daha uzun aralıklarda etkinliğin azaldığı bildirilmiştir.⁷ *Siegels* ve arkadaşları da yaptığı metaanaliz çalışmasında erişkinlerde bir yıla kadar etkinlik ve güvenirliliğini vurgulamışlardır.⁸ *Wollenberg* ve arkadaşlarının 16 haftalık iki (SOLO 1 ve SOLO 2) ve 52 haftalık bir (*CHRONOS*) randomize, kontrollü toplam 1376 orta ve şiddetli AD'li olgudan oluşan Faz III çalışmaların laboratuvar sonuçlarını değerlendirdiği çalışmasında, bazal değerlere göre anlamlı bir değişim saptanmadığını ve dupilumab tedavisinin laboratuvar takip gerekmediğini bildirmişlerdir.⁹ *Simpson* ve arkadaşlarının yaptığı Faz III çalışmada, topikal tedaviye dirençli veya kullanamayan 251 orta ve şiddetli AD' li adölesan ve yetişkin olguda, 16 haftalık dupilumab tedavi sonrasında plaseboya göre AD bulgularında ve yaşam kalitesi değerlerinde düzelme görülmüş ve güvenli bulunduğu bildirilmiştir.¹⁰ *Pallor* ve arkadaşlarının 367 şiddetli AD' li 6-11 yaşındaki çocuk olgularda yaptığı randomize kontrollü, 16 haftalık faz III çalışma sonuçlarında dupilumabın bulgularında ve yaşam kalitesinde anlamlı derecede iyilik sağladığı ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada çocuklarda <30kg 300 mg dört haftada bir, ≥30kg da ise 200 mg iki haftada bir kullanımın optimal etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir. Konjunktivit ve enjeksiyon yeri reaksiyonlarının dupilumab+topikal kortikosteroid kolunda plasebo+topikal kortikosteroid koluna göre daha sık olduğu gözlenmiştir.¹¹

Dupilumabda en sık görülen yan etkiler konjunktivit, herpes enfeksiyonları ve enjeksiyon yeri reaksiyonları olup *Pistone* ve arkadaşları, 30 şiddetli yetişkin AD hastasında, dupilumab tedavisine başlangıç ile birlikte günde iki kez her göze bir damla olmak üzere suni gözyaşı kullanımına başladıklarını bildirmişlerdir.¹² Altı aylık tedavi sonrasında incelenen hastaların hiçbirinde konjunktivit ve keratit saptamadıkları görülmektedir. *Wijs* ve arkadaşları yedi AD' li hastada dupilumab tedavisine başladıktan sonraki 10-39. haftalarda paradoksal baş ve boyun eritemi bildirmişlerdir. Histopatolojik değerlendirme ilacın indüklediği psoriaziform bir deri reaksiyonu olarak yorumlanmıştır.¹³ *Jang* ve arkadaşları da SLE'li bir hasta da dupilumab sonrası yüzde eritem bildirmişlerdir.¹⁴

Atopik dermatit tedavisi için FDA onaylı olmayan geleneksel sistemik tedavilerin güvenlik profilleri ve dupilumabın altı yaşından itibaren güvenle kullanılabilirdiği göz önünde bulundurulduğunda, son yıllarda uzlaşma raporlarında topikal tedavinin etkisiz olduğu veya kullanılmadığı durumlarda orta veya şiddetli AD'li erişkin ve/veya çocuklarda ilk basamak tedavi olarak kullanılabileceği gündeme geldiği görülmektedir.^{1-3,15}

Diğer Biyolojik Tedaviler

Snast ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü ve gözlemsel çalışmaları değerlendirdiği meta-analiz çalışmasına göre dupilumabdan sonra nemolizumab, lebrikizumab ve tralokinumabın da umut vaat eden biyolojikler olduğu görül-

mektedir. Kullanım onayları ise yoktur. Bu çalışmada dupilumab ve ustekinumab plaseboya göre karşılaştırılabilir yeterli veriler sağlarken anti-timik stromal lenfopoetin reseptör, infliksimab ve rituksimab ile etkinlik açısından yeterli kanıt olmadığı vurgulanmıştır.¹⁶

OMALİZUMAB (ANTI-IGE)

Dolaşımdaki serbest IgE'ye Fc fragmanının Ce3 bölgesinden bağlanan rekombinan insan kaynaklı IgG1 monoklonal antikorudur. Omalizumabın serbest IgE'yi bağlayarak klinik etkinlik gösterebileceği düşünülmektedir. Literatürde çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, omalizumabın etkinliğinin doza bağımlı olduğu ve total IgE düzeyi ile klinik yanıt arasında bir bağlantı olabileceği bildirilmiştir.^{16,17} Önerilen dozlar 150-600 mg/ay arasındadır.^{18,19} Etkinlik değerlendirilmesinin üç aydan önce yapılmaması önerilmektedir.²⁰ Tartışmalı sonuçlar nedeniyle son yıllarda, AD tedavi algoritmalarında yer almadığı görülmektedir.

Nemolizumab

Interlökin-31 reseptörüne karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikorudur. Interlökin-31 ve IL-31 reseptörü Th2 enflamasyonda ortaya çıkan AD patofizyolojisi ve kaşıntıda rol alan bir mediyatördür. IL-31 antagonizmasının etkisi bir randomize kontrollü faz iki çalışmada araştırılmıştır. Dört haftada bir 12 hafta boyunca uygulanan değişik dozların (0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg, 2 mg/kg, SC) hastalarda doza bağımlı olarak kaşıntıyı azalttığı gösterilmiştir. Kaşıntıda çok belirgin, hastalık şiddetinde ise daha düşük bir etki gösterdiği bildirilmiştir. Yan etki olarak sistemik bir yan etki görülemediği olup periferik ödemden bahsedildiği görülmektedir.²¹

Lebrikizumab

Solübl IL-13'ü hedefleyen bir monoklonal antikordur. Lebrikizumabın AD'li hastalarda etkinlik ve güvenilirliğini araştıran bir randomize kontrollü faz II çalışmada 209 hastada topikal steroide ek olarak kullanılan lebrikizumab dört haftada bir 125 mg dozda uygulandığında 12. haftada klinik bulgularda önemli düzelme görülmüş ve ilacın iyi tolere edildiği bildirilmiştir.²²

Tralokinumab

Interlökin-13'ü bloke eden monoklonal antikor olup lebrikizumab benzeri etkinlik ve güvenlikte olduğu gözlenmiştir. Faz I çalışması ile güvenli ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir.²³ AD'de umut vaat ettiği belirtilmesine rağmen dupilumabın ikisine göre de üstün olduğu düşünülmektedir.²⁴

Ustekinumab

Interlökin-12 ve IL-23 tarafından paylaşılan p40 alt ünitesini bloke eden bir IgG1 monoklonal antikordur. Ustekinumabın AD'li hastalardaki etkinlik ve güvenilirliğini araştıran bir sistematik derlemede, ikisinin randomize kontrollü araştırma olduğu toplam 10 çalışmayı içeren 107 hasta sonucu incelenmiş ve 58 hastanın önemli yan etki görülmeden AD'nin klinik bulgularında düzelmeye görüldüğü belirtilmiştir.²⁵ Ustekinumab tedavide kullanımı ve rejimi için ise geniş serilerde randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Janus Kinaz (JAK) İnhibitörleri

Janus kinaz (JAK) inhibitörleri JAK-STAT sinyal yolu enflamatuvar sitokinlerin salınımı için gereklidir. JAK inhibitörleri sitokin salınımını azaltarak alerjik hastalıklarda etkili olabilir. Baricitinib birden fazla JAK'ı hedef alırken ikinci ve yeni kuşak JAK inhibitörleri, upadacitinib, abrocitinib selektif olarak JAK'ı hedef almaktadırlar.²⁶ Yeni bir topikal JAK inhibitörü olan *JTE-052*'nin güvenlik, tolerabilite ve farmakokinetiğini araştıran bir Faz I çalışmada yedi gün kullanımı sonrası değerlendirmede hastalığın skorlarında azalma sağladığı ve güvenli olduğu bildirilmiştir.²⁷ Tofacitinibin oral formu ise AD'li altı hastada kullanılmış ve hastalığın şiddet skorlarında %66 düzelmeye görüldüğü belirtilmiştir.²⁸ Baricitinib, JAK 1 ve JAK 2 inhibitörü olup, AD'li hastalarda yapılan faz II çalışmada hastaların, %61'inde ekzema alan ve şiddet indeksi (Eczema Area and Severity Index: *EASI*) 50 elde edildiği, plasebo ile kıyaslandığında ise yan etkilerin farklı olmadığı belirtilmiştir.²⁹ *Simpson* ve arkadaşları, orta ve şiddetli AD'li olgularda baricitinib tedavisi ile yapılan iki randomize faz III çalışmayı (*BREEZE-AD1* ve *BREEZE-AD2*) değerlendirdikleri yayınlarında, tedavinin 16 haftasında plaseboya göre AD belirti ve bulgularında anlamlı iyileşme saptadıkları görülmektedir.³⁰ *Reich* ve arkadaşlarının, orta ve şiddetli AD'li hastalarda yaptığı randomize kontrollü çalışmada topikal steroid ile kombine baricitinibin anlamlı oranda iyileşme sağladığını ve en sık görülen yan etkilerin ise nazofarenjit, üst solunum yolları enfeksiyonu ve follikülit olarak saptandığını bildirmişlerdir.³¹ *Simpson* ve arkadaşları, yetişkin ve adolesan, orta ve şiddetli AD'li hastalarda, çok merkezli, randomize kontrollü, faz III çalışmalarında (*JADE MONO-1*), oral günde tek doz abrocitinib monoterapi olarak etkili ve iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir.³²

KONVANSİYONEL TEDAVİLER

Sistemik Kortikosteroidler

Orta-şiddetli AD tedavisinde hem erişkin hem de çocuk hastalarda hızlı etkileri nedeniyle akut alevlenmelerin baskılanmasında kullanılmaktadır.³³ Sistemik steroidler; akut semptom kontrolü sağlamak gerektiğinde, diğer seçeneklerin kontrendike

olduğu durumlarda, ağır alevlenmelerde topikal tedavinin etkisini artırmak veya diğer adjuvan sistemik tedavi ajanlarının etkisi başlayana kadar kısa süreli kullanılabilirler.³⁴ Genellikle 1-2 hafta boyunca 0,5 mg/kg/gün metilprednizolon şeklinde başlanıp klinik duruma göre azaltılarak 2-3 haftada kesilmesi önerilmektedir.³⁵ Doz azaltılırken, hastalar uzun süreli tedavi için güvenlik profili daha yüksek başka bir immünsupresif ajana yönlendirilebilir.

Siklosporin

Ülkemizde yaygın ve şiddetli AD tedavisinde, çocuk ve erişkin hastalarda ilk seçenек sistemik tedavi ajanı olarak onaylıdır. Kaşıntıyı günler içinde azaltır, dermatit genellikle ilk hafta içinde iyileşmeye başlar ve sekiz hafta içinde tamamen düzelir.³⁶ AD tedavisinde 4-8 hafta veya daha uzun süreyle ikiye bölünmüş olarak 3-5 mg/kg/gün dozunda verilir. Klinik etki görüldükten sonra doz iki haftada bir 0,5-1 mg/kg olacak şekilde azaltılarak etkili minimum doza düşürülür ve stabil iyileşme elde edilene kadar devam edilir. Sonrasında haftada iki gün 3-5 mg/kg ile yapılan aralıklı tedavi, toksisiteyi en aza indirirken nöksleri de önleyebilir.³⁷ Tedavinin kesilmesinden sonra nöks çok hızlı gelişebilir. Karşılaştırmalı çalışmalarda siklosporin; prednizolon, intravenöz immünoğlobulin ve ultraviyole (UV) A/UVB fototerapisinden daha etkili bulunmuştur. Genel olarak yüksek dozlar (5 mg/kg/gün) ile daha hızlı yanıt elde edilmiştir. Siklosporin böbrek fonksiyonlarında bozukluk, kontrolsüz hipertansiyon, tekrarlayan enfeksiyonlar ve eş zamanlı malignitesi olanlarda kontrendikedir.³⁸

Metotreksat (MTX)

Yetişkinlerde ve daha az sıklıkla çocuk ve adölesanlarda orta-şiddetli AD'nin uzun süreli kontrolü için alternatif tedavi seçeneğidir. Folik asit antagonisti olan MTX, pürin ve pirimidin sentezini inhibe ederek immünsupresif etki gösterir. Oral veya subkutan yolla haftada bir kez uygulanır. Önerilen doz yetişkinlerde 7,5-25 mg, çocuklarda 0,2-0,5 mg/kg şeklindedir. Etkisi yavaş başlar, 8-12 haftada en yüksek etkinliğe ulaşır, bu zamana kadar etki elde edilmemişse tedavi sonlandırılmalıdır. Toksikite riskini azaltmak için genellikle haftada bir gün 1-5 mg folik asit desteği önerilir. Orta-şiddetli AD'si olan 97 yetişkin hastada, 15 mg/hafta oral MTX ile 2,5 mg/kg/gün siklosporini karşılaştıran randomize bir çalışmada, siklosporin grubunda MTX grubuna göre daha fazla hasta (%42'ye karşı %8) sekiz haftada AD şiddet skoru (*SCORing Atopic Dermatitis: SCORAD*) indeksinde %50 azalma sağlamıştır.³⁹ Yan etkileri bulantı, iştahsızlık, halsizlik, alopesi, stomatit nadiren de kemik iliği süpresyonu, hepatotoksikite, renal yetmezlik ve interstisyel pnömonidir. Teratojenik olması nedeni ile çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadın ve erkeklerde tedavi sırasında ve üç ay sonrasına kadar kontrasepsiyon yöntemleri kullanılmalıdır.⁴⁰

Azatiyoprin

Yaygın ve şiddetli AD tedavisinde çocuk ve yetişkinlerde, siklosporinin etkisiz veya kontrendike olduğu durumlarda, adjuvan tedavi ajanı olarak kullanılabilir. Azatiyoprin, T hücre proliferasyonunu inhibe eden purin metabolizması antagonistidir. Katabolizması ve eş zamanlı aktif metabolit üretimi, yaygın allelik polimorfizmlere göre bireyler arasında değişen tiyopürin metiltransferaz (TPMT) tarafından düzenlenir. Çalışmaların çoğunda kısa dönem kullanılmıştır.^{41,42} Optimal doz aralığı 1-3 mg/kg/gün olup tedaviye 50 mg/gün dozda başlanır, 1-2 hafta içinde arttırılır. Etkisi dört haftadan sonra başlar, 8-12. haftalarda en yüksek düzeye ulaşır. TPMT aktivitesi düşük olan bireylerde miyelosüpresyon riski yüksektir.⁴³ Yan etkileri arasında bulantı, kusma, şişkinlik, anoreksi, ishal, hepatit, pankreatit, karaciğer enzim yükseklikleri, kemik iliği süpresyonu, artmış enfeksiyon ve malignite riski bulunmaktadır. Azatiyoprin artmış karsinogenez riski nedeniyle fototerapi ile kombine edilmemelidir.

Mikofenolat Mofetil (MMF), Mikofenolat Sodyum (MPS)

Özellikle yetişkin hastalarda, diğer sistemik tedavilere yanıt vermeyen şiddetli AD tedavisinde değerlendirilebilecek bir seçenektir. MMF novo purin sentezinde yer alan inosin monofosfat dehidrojenazın inhibisyonu yoluyla T ve B hücre proliferasyonunu inhibe eder. Erişkinlerde AD tedavisinde siklosporin ile karşılaştırmalı çalışmalarda, MMF'nin etkisinin daha geç başladığı fakat remisyonun daha uzun sürdüğü gösterilmiştir.⁴⁴ MMF'nin azatiyoprinden daha etkili olduğu bildirilmektedir. Siklosporin kontrendike veya etkili değil ise, erişkinlerde, MMF 1-2 gr/gün, MPS 720-1440 mg/gün dozuna kadar kullanılabilir. Çocuklarda 600-1200 mg/m² günlük doz veya küçük çocuklarda 40-50 mg/kg/gün, adolesanda 30-40 mg/kg/gün tavsiye edilmektedir. MMF tedavisi sırasında yorgunluk, grip benzeri semptomlar, bulantı, kusma, abdominal kramplar ve hematolojik bozukluklar görülebilmektedir. Yüksek dozlarda istirahat titremesi meydana gelebilir. Teratojenik olması nedeni ile çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlara tedavi sırasında etkili kontrasepsiyon önerilmelidir.

Kaynaklar

1. Smith S, Baker C, Gebauer K, Rubel D, Frankum B, Soyler HP, et al. Atopic dermatitis in adults: An Australian management consensus. *The Australas J Dermatol* 2020;61(1):23-32.
2. Chan TC, Wu NL, Wong LS, Cho YT, Yang CY, Yu Y, et al. Taiwanese Dermatological Association consensus for the management of atopic dermatitis: A 2020 update. *J Formos Med Assoc* 2021;120(1 Pt 2):429-42.
3. Sastre J, Baldrich ES, Armario Hita JC, Herráez L, Jáuregui I, Martín-Santiago A, et al. Consensus on the Clinical Approach to Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Spain: A Delphi Survey. *Dermatol Res Prac* 2020;2020:1524293.
4. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(6):850-78.

5. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int* 2020;69(3):356–69.
6. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014;371(2):130–9.
7. Worm M, Simpson EL, Thaçi D, Bissonnette R, Lacour JP, Beissert S, et al. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients with Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2020;156(2):131–43.
8. Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, et al. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2021;76(4):1053–76.
9. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, Simpson EL, Chen Z, Chen Q, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol* 2020;182(5):1120–35.
10. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2020;156(1):44–56.
11. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 2020;83(5):1282–93.
12. Pistone G, Tilotta G, Gurreri R, Castelli E, Curiale S, Bongiorno MR. Ocular surface disease during dupilumab treatment in patients with atopic dermatitis, is it possible to prevent it?. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(6):e255–56.
13. de Wijs L, Nguyen NT, Kunkeler A, Nijsten T, Damman J, Hijnen DJ. Clinical and histopathological characterization of paradoxical head and neck erythema in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a case series. *Br J Dermatol* 2020;183(4):745–9.
14. Jang DH, Lee JI, Bae JY, Jung HJ, Park MY, Ahn J. Facial erythema after the treatment of dupilumab in SLE patient. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16:60.
15. Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. 2018;14 (Suppl 2):52.
16. Snast I, Reiter O, Hodak E, Friedland R, Mimouni D, Leshem YA. Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol* 2019;19(2):145–65.
17. Belloni B, Ziai M, Lim A, Lemerrier B, Sbornik M, Weidinger S, et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5):1223–5.
18. Wang HH, Li YC, Huang YC. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(6):1719–1722.e1.
19. Amrol D. Anti-immunoglobulin e in the treatment of refractory atopic dermatitis. *South Med J* 2010;103(6):554–8.
20. Kim DH, Park KY, Kim BJ, Kim MN, Mun SK. Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2013;38(5):496–500.
21. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, et al. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2017;376(9):826–35.
22. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, Bieber T, Sofen H, Täieb A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol* 2018;78(5):863–71.e11.
23. Baverel P, She D, Piper E, Ueda S, Yoshioka T, Faggioni R, Gevorkyan H. A randomized, placebo-controlled, single ascending-dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of subcutaneous tralokin.umab in Japanese healthy volunteers. *Drug Metab Pharmacokinet* 2018;33(3):150–8.
24. Hajar, T., Gontijo, J., & Hanifin, J. M. (2018). New and developing therapies for atopic dermatitis. *Anais brasileiros de dermatologia*, 93(1), 104–107.
25. Pan Y, Xu L, Qiao J, Fang H. A systematic review of ustekinumab in the treatment of atopic dermatitis. *J of Dermatolog Treat* 2018;29(6):539–41.

26. Katoh N. Emerging treatments for atopic dermatitis. *J Dermatol* 2021;48(2):152–7.
27. Nakagawa H, Nemoto O, Yamada H, Nagata T, Ninomiya N. Phase 1 studies to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of JTE-052 (a novel Janus kinase inhibitor) ointment in Japanese healthy volunteers and patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2018;45(6): 701–9.
28. Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(3):395–99.
29. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(4):913–21.e9.
30. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol* 2020;183(2):242–55.
31. Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined with Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2020;156(12):1333–43.
32. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396(10246):255–66.
33. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(12):2717–44.
34. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, Spuls PI, Irvine AD, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol* 2018;178(3):768–75.
35. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(5):729–47.
36. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(5):606–19.
37. Garrido Colmenero C, Blasco Morente G, Tercedor Sánchez J. Oral Cyclosporine Weekend Therapy: A New Maintenance Therapeutic Option in Patients with Severe Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2015;32(4):551–2.
38. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):429–38.
39. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(2):562–9.e3.
40. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M, Spuls P, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during pre-conception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(9):1644–59.
41. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(2):353–9.
42. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9513):839–46.
43. Flohr C, Irvine AD. Systemic therapies for severe atopic dermatitis in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(3):774–4.e6.
44. Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Buijnzeel-Koomen CA. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(6):1074–84.

5

Ürtiker-Anjioödem

5.1 Akut Ürtiker.....	79
5.2 Kronik Spontan Ürtiker.....	91
5.3 Kronik Uyarılabilir Ürtiker	173
5.4 Ürtikeryal Sendromlar.....	219
5.5 Anjioödem	229

5.1

Akut Ürtiker

Emek KOCATÜRK GÖNCÜ

TANIM

Akut ürtiker, altı haftadan kısa süren ürtiker ve/veya anjioödem (AE) ile karakterizedir.¹ Kısa sürede kendi kendini sınırlaması ve benign tabiatı nedeniyle hekimler ve hastalar tarafından üzerinde yeterince durulmaz ve bu nedenle akut ürtikerle ilgili epidemiyolojik veriler sınırlı kalır. Akut ürtikerli hastalar sıklıkla acil servislere başvururlar, küçük bir kısmı ise dermatolog, allergolog, dahiliye ve pediatri uzmanları tarafından görülür.

EPİDEMİYOLOJİ

Akut ürtiker sık görülür; genel popülasyonun %12-23,5'i hayatlarının bir döneminde akut ürtiker geçirir.^{2,3} *Gaig* ve ark, akut ürtikerin kümülatif insidansının %18,72 olduğunu bildirmişlerdir.⁴ Ülkemizde genel popülasyondaki akut ürtiker sıklığına dair veri olmamakla birlikte, acil dermatoloji polikliniklerine başvuran hastalar arasında %30,25 ile ilk sırayı aldığı bildirilmektedir.⁵ Dermatoloji kliniğinde yatan hastalar arasında akut ürtiker oranı ise %5,6 olarak bildirilmiştir.⁶ Acil servise başvuran 18 yaş üstü akut ürtikerli olguların değerlendirildiği bir çalışmada hastaların yaş ortalamasının $40,02 \pm 15,49$ yıl ve %56,7'sinin kadın olduğu belirtilmektedir.⁷

Akut ürtiker küçük çocuklarda kronik ürtikere göre daha sık görülür.⁸ Bir çalışmada altı aylıktan küçük bebeklerde sadece akut ürtiker görülürken, iki yaşın altındaki çocuklarda %85 oranında akut ürtiker görüldüğü bildirilmiştir.⁹ Ülkemizden bir çalışmada İstanbul'da ürtiker nedeniyle polikliniklere başvuran 18 yaş ve altı 125 hastanın 27'sinin kronik, 98'inin akut ürtikerli olduğu, kronik ürtikerde hastalık başlangıç yaş ortalamasının $10,4 \pm 5,4$ yıl, akut ürtikerde ise $5,74 \pm 4,6$ yıl olduğu ve akut ürtikerde en sık etyolojik faktör olarak infeksiyonların (%43,9) saptandığı bildirilmiştir.¹⁰

Ülkemizden yapılan başka bir çalışmada ise, akut ürtikerli 281 erişkin hasta incelenmiş, hastaların %67'sinin kadın olduğu ve yaş ortalamasının $36,66 \pm 14,26$ olduğu belirtilmiştir.¹¹ Uluslararası veriler de, akut ürtikerin kronik ürtikerde olduğu gibi orta yaşlı kadınlarda daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır.^{12,13} Akut

ürtiker atopik kişilerde daha sık görülür ve atopinin akut ürtiker gelişimi için bir predispozan faktör olduğu düşünülür.¹⁴

ETİYOPATOGENEZ

Ürtiker mast hücrelerinin aktivasyonundan kaynaklanır. Mast hücrelerinin uyarılmasıyla vasküler geçirgenlik artar ve vazodilatasyon oluşur, bunları takiben dermal ödem ve diğer efektör hücrelerin toplanması ortaya çıkar. Birçok olguda mast hücre aktivasyonunun nedeni tam anlaşılamamıştır. Mast hücre aktivasyonunu takiben üç temel olay meydana gelir: Degranülasyon (histamin, serotonin, tümör nekroz faktör-alfa, proteazlar ve proteoglikanlar), sitokin / kemokin sentezi (enflamasyonun geç fazı) ve lökotrien / prostaglandin sentezi. Uyarın çeşidine göre mast hücre aktivasyonu sonrası bu üç olaydan herhangi biri ya da hepsi gerçekleşebilir.¹⁵

Akut ürtikerin, olguların %30-50'sinde idiyopatik olduğu düşünülmeyle birlikte en sık sebebi enfeksiyonlar, ilaçlar ve besinlerdir (Tablo 1).^{16,17} Ayrıca böcek sokmaları da akut ürtikerin nedenlerindedir. Eğer alerjen (lateks, hayvan epiteli vb.) lokal olarak deriye penetre olursa, temas bölgesinde ürtiker gelişebilir. Akut ürtiker mast hücrelerinin IgE aracılı olmayan uyarılımı sonucunda da gelişebilir [radyokonstrat ajanlar, viral ajanlar, opiyatlar, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAEİ) gibi].¹⁸

Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar

Akut ürtiker genel olarak, özellikle çocuklarda olmak üzere, erişkinlerde de viral enfeksiyonların bir manifestasyonu olarak görülür.¹⁹⁻²² Enfeksiyonlar erişkinlerde %37 oranı ile en sık saptanan neden olarak bildirilmiştir.¹² Çocukların ise %57'sinde neden olarak gösterilmiş ve en sık olarak viral üst solunum yolu enfeksiyonları veya gastrointestinal enfeksiyonlar sorumlu tutulmuştur.²³ 2011 yılında Avrupa'da yapılan bir çalışmada akut çocukluk çağı ürtikerinin mevsimsel seyri, şiddetli akut respiratuar enfeksiyonların mevsimsel seyriyle paralellik gösterdiği ve bunun potansiyel ilişkisinin göstergesi olduğu bildirilmiştir.²⁴ Çeşitli türden *Herpes* virüs enfeksiyonları (*HSV Tip 1 ve 2, EBV, CMV, HHV-6*) çocuklarda akut veya rekürren akut ürtikerle ilişkili bulunmuş,²⁵ ayrıca influenza aşısı sonrası gelişen akut ürtiker de bildirilmiştir.²⁶

Viral enfeksiyonlar sırasında, virusa karşı gelişen IgG antikorları aracılığıyla, mast hücrelerinin IgG reseptörleri üzerinden akut ürtiker tetikleniyor, ya da virüs spesifik IgE oluşumu yoluyla mast hücreleri uyarılıyor olabilir.²⁷ Ancak ürtikerin, enfeksiyona mı yoksa enfeksiyonu tedavi etmek için kullanılan ilaca mı bağlı olduğunu bilmek çoğu zaman güçtür.

Parazitik enfestasyonlar genellikle akut, kendi kendini sınırlayan klinik tablolara neden olur ve belirgin eozinofili bulunur.²⁸ *Ancylostoma, Strongyloides, Filaria, Echinococcus, Trichinella, Toxocara, Fasciola, Schistosoma mansoni* ve *Blastocystis hominis* de akut ürtikerle ilişkili bulunmuştur.⁸ *Anisakis simplex* ile kontamine

Tablo 1. Akut Ürtikerin En Sık Nedenleri

Neden	Sık bildirilenler
İdiyopatik	
Enfeksiyonlar	<p>Viral</p> <p>Adenovirus Enterovirus Rotavirus RSV HIV Influenza Hepatit A</p> <p>Bakteriyel</p> <p>Streptokok Stafilokok H. Piloni</p> <p>Paraziter</p> <p><i>Ancylostoma,</i> <i>Strongyloides,</i> <i>Filaria,</i> <i>Echinococcus,</i> <i>Trichinella,</i> <i>Toxocara,</i> <i>Fasciola,</i> <i>Schistosoma mansoni</i> <i>Blastocystis hominis</i> <i>Yersinia ent.</i></p> <p>Diğer</p> <p>Mikoplazma pnömoniya <i>Plasmodium falciparum</i></p>
İlaçlar	<p>Spesifik IgE reseptörleri üzerinden çapraz bağlanarak: Antibiyotikler, kardiyovasküler ilaçlar, antikonvülsanlar</p> <p>Direkt mast hücre degranülasyonu yapanlar: Opioidler, kodein, polimiksin B, tubokurarin, atropin, hidralazin, pentamidin, kinin, radyo-kontrast medya, kürar, vankomisin, dekstran</p> <p>Farmakolojik olarak ürtikeri alevlendirenler: Siklooksijenaz inhibitörleri (aspirin ve indometazin)</p> <p>İmmunkompleks formasyonu ile kompleman aktivasyonu yapanlar: Penisilin, sulfonamid, thiourasil, kolesistografik boyalar, difenilhidantoin, aminosalisilik asit, streptomisin</p> <p>Psödoalerjik reaksiyon yapanlar: Benzoik asit, butile hidroksitoluen, sülfite, aspartam, tartrazin, koruyucular, boyayıcı ajanlar</p>
Besinler	<p>İnek sütü Yumurta Balık ve deniz ürünleri Meyve (şeftali ve kivi) Fındık, ceviz, fıstık Buğday Maya</p>

balık yenmesi akut ürtikere neden olabilir. *Anisakis simplex*, suşi yenilmesiyle de vücuda alınabilir.²⁹

İlaçlar

Başta antibiyotikler ve NSAİİ olmak üzere, birçok ilaç akut ürtikere neden olabilir.^{30,31} Akut ürtikerin nedeni olarak olguların %9,2 ila %27'sinde sorumlu tutulmaktadır.^{13,32} İlaça bağlı ürtiker ilaçla ilk kez temas sonrası ortaya çıkabileceği gibi, defalarca kez temas sonrası da oluşabilir. Diğer ilaç döküntülerinden çok daha hızlı başlangıçlıdır, dakikalar içinde ya da 36 saate uzayabilen bir süreçte ortaya çıkar. Serum hastalığı ile birlikte ise daha geç ortaya çıkabilir.³³

İlaça bağlı ürtiker, immünolojik ya da nonimmünolojik mekanizma ile olabilir. Üç mekanizma ileri sürülmüştür: IgE aracılı ilaç reaksiyonları, dolaşan immün kompleks aracılı (serum hastalığı benzeri) ilaç reaksiyonları ve psödoalerjik reaksiyonlar.³¹ IgE aracılı reaksiyonların en sık nedeni penisilinlerdir.³⁴ NSAİİ'ye bağlı akut ürtikerde 68 KDa sentrozomal proteini kodlayan genin (CEP68) majör lokus olduğu ortaya konulmuştur.³⁵ İlaça bağlı ürtikerin en sık nedenleri Tablo 1'de listelenmiştir.

Besinler

Akut ürtikerli hastaların büyük bir kısmında (%63) ürtikerin nedeni olarak besinlerin suçlu olduğu düşünülmektedir. Ancak besinler akut ürtikerli 109 hastanın yalnızca birinde ürtikerin nedeni olarak tespit edilmiştir.¹³ Küçük çocuklarda besinler akut ürtiker etiolojisinde daha fazla rol alırlar. *Legrain* ve ark. çalışmalarında altı aydan küçük çocuklarda 12 hastadan 10'unda inek sütünü ürtikerin nedeni olarak tespit etmişlerdir.⁸ Yumurta, balık, deniz ürünleri gibi besinler çocuklarda akut ürtikerin nedeni olarak bildirilmiştir (Tablo 1).⁸ *Kauppinen* ve ark. pediatrik yaş grubunda akut ürtikerli hastalarda besin intoleransı prevalansını %15 olarak bulmuşlardır.³⁶ 50 akut ürtikerli erişkin hastayı içeren çalışmada ise bir tane bile besin alerjisi olgusu bulunmamıştır.¹⁶

Diğer Nedenler

Akut ürtikerin bildirilen diğer nedenleri arasında kontakt ürtiker (lateks gibi), böcek ısırıkları, fitalat maruziyeti, kirpi dikenleri, sistemik lupus eritematozus, tiroid papiller karsinomu ve diğer tiroid hastalıkları bulunmaktadır.^{16,32,37-39} Ayrıca *Vadasz* ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, astımın mevsimsel alevlenmelerinin akut ürtiker atakları ile paralellik gösterdiği ve bu hastalarda polenlere karşı deri delme testi pozitifliğinin daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir.⁴⁰

Ülkemizden yapılan çalışmalarda erişkin acil kliniğine başvuran akut ürtikerli hastalarda en sık tetikleyici faktörlerin enfeksiyon, ilaç kullanımı ve böcek sokması

olduğu, hastaların %69,5'inde ise tetikleyici faktörün bulunmadığı bildirilmiştir.⁷ Çetinkaya ve ark. okul öncesi akut ürtikerli 83 çocuğu kapsayan çalışmalarında üst solunum yolu enfeksiyonlarının (%49,4) en sık sebep olduğunu (en sık HSV, EBV, grup A beta hemolitik streptokok ve mikoplazma pnömonia), bunun dışında besinler (%4,8) ve aşıların (%2,4) etiolojide rol oynadığını bildirmişlerdir.⁴¹ Cömert ve ark. ise 281 akut ürtikerli yetişkin hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, hastalar tarafından en sık bildirilen sebeplerin sırasıyla ilaçlar (%38,1), enfeksiyonlar (%35,2), stres (%24,7) ve besinler (%17,8) olduğunu belirtmişlerdir.¹¹

KLİNİK ÖZELLİKLER

Akut ürtikerde hastalar aşırı kaşıntılı ve hastaların %48'inde yaygın olduğu bildirilen ürtikeryal plaklarla başvururlar (Resim 1).^{13, 32} Hastaların %16-31'inde ürtikeryal plaklara AE eşlik eder ancak bu birliktelik üç yaşından küçük çocuklarda %60'lara çıkar.^{12, 42} Erken çocukluk döneminde anüler ve coğrafik papül ve plaklar sık görülür ve olguların yarısında, eritema multiforme veya anafilaktoid purpura ile karışabilecek hemorajik paternde lezyonlar bulunabilir.^{42,43} Olguların çoğunda yalnızca kutanöz tutulum olmakla birlikte, şiddetli atak durumlarında sistemik semptomlar ortaya çıkabilir. Bir çalışmada olguların %7,4'ünde ateş, %5,8'inde respiratuvar semptomlar (burun akıntısı, öksürük, bronkospazm gibi), %3,9'unda gastrointestinal semptomlar (kusma, karın ağrısı, diare), %1,9'unda hipotansiyon veya taşikardi, %1,6'sında eklem ağrısı, %1,3'ünde konjunktivit ve %0,6'sında baş ağrısı bildirilmiştir.³² Sistemik belirtilerin yoğun olduğu olgularda anafilaksi olasılığı ön planda düşünülmelidir.



Resim 1. Akut ürtikerli hastada yaygın ürtiker plakları.

AYIRICI TANI

Ürtikeri klinik olarak ayırt etmek klinisyenler için genellikle zor değildir. Ürtiker papül ve plakları refleks eritemle çevrili, sıklıkla kaşıntılı ancak bazen yanma hissi olan, yer değiştirici karakterde lezyonlardır. AE'de ise aniden ortaya çıkan derin dermis ve subkutis veya müköz membranları tutan şişlikler söz konusudur.⁴⁴ Ürtiker ve AE anafilaktik bir reaksiyonun parçası olarak ortaya çıkabilirler. Ancak anafilaksi sistemik bir reaksiyondur ve tipik belirtiler hipotansiyon, bilinç kaybı, ishal, kusma, abdominal kramplar, laringeal ödem ve bronkospazmdır. Ürtiker, anafilaksi olgularının yaklaşık yarısına eşlik eder.⁴⁵

Ürtikeryal vaskülit, postenflamatuvar hiperpigmentasyon ile sonlanabilen ya da purpura ile seyreden ve 24 saatten uzun süren ürtikeryal plaklarla karakterize bir tablodur. Lezyonlarda kaşıntının yanı sıra yanma ve ağrı da bulunabilir. Artralji gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir. Deri biyopsisinde lökositoklazi ve fibrinoid nekroz görülmesiyle ürtikerden ayrılır.⁴⁶

Ürtikeryal plaklar bazen merkezden iyileşip çevreye doğru yayılır ve anüler görünüm alır. Bu nedenle eritema multiforme ile karıştırılabilir. Ancak ürtikerde gerçek "hedef lezyon" görülmez. Ayrıca eritema multiforme lezyonları günlerce sürer ve bazen müköz membran erozyonları klinik tabloya eşlik eder.⁸

Serum Hastalığı benzeri reaksiyonda görülen ürtikeryal plaklar ise günler ya da haftalarca sürebilir ve döküntüye sıklıkla ateş, halsizlik, lenfadenopati gibi sistemik belirtiler ve simetrik artrit eşlik eder. Tipik tablo sefaklor alınmasını takiben 7-21 gün içerisinde ortaya çıkan hemorajik paternde ürtikeryal döküntü, ateş ve akral ödemdir. Ancak diğer ilaç ve enfeksiyöz ajanlar da etiyolojide suçlanmaktadır.⁴⁷

Ürtikerya multiformede, polisiklik veya anüler paternde ve ekimotik alanların eşlik ettiği ürtikeryal plaklar (viral infeksiyonlarla tetiklenen bir hipersensitivite reaksiyonu olarak) ortaya çıkar. Lezyonlar genellikle 24 saat içerisinde geriler. AE ve dermografizm de görülebilir. En sık 4 ay-4 yaş arasında görülür.⁴⁸

Otoenflamatuvar sendromlarda da ürtiker plaklarından ayrılamayacak görünüşte lezyonlar ortaya çıkar. Bu hastalıklar rekürren, IL-1b aracılı enflamasyonla karakterize bir grup heterojen hastalıktır. Ürtikeryal plaklara ateş, artralji/artrit gibi sistemik belirtiler eşlik eder ve akut faz reaktanları belirgin olarak yükselir.⁴⁹

Yukarıda bahsedilen hastalıklar dışında ürtikerin ayırıcı tanısında; gebeliğin polimorfik erüpsiyonu, yaşlı hastalarda büllöz pemfigoid, çocuklarda mastositoz, her yaşta hastada böcek ısırıkları, Sweet sendromu, eozinofilik sellülit gibi ürtikere benzer lezyonlar akla gelmelidir.

TANI

Akut ürtikerde klinik belirtiler ve öykü tanı koymak için yeterlidir. Hastanın ilk değerlendirilmesinde nefes darlığı, göğüste baskı hissi, seste kabalaşma, bulantı, kusma, hipotansiyon olup olmadığı kontrol edilmeli ve anafilaksi dışlanmalıdır. Ürtiker çıkışından önceki birkaç saat içerisinde alınan besinler, egzersizle ilişkili olup

olmadığı, böcek ısırığı olup olmadığı öğrenilmelidir. Hastanın genel sağlık durumu değerlendirilmeli ve yakın zamanda geçirilen enfeksiyonlar, NSAEİ ya da başka ilaçlar alıp almadığı, seyahat öyküsü sorgulanmalıdır. Altta yatabilecek olası sistemik otoenflamatuvar hastalıkların değerlendirilmesi için halsizlik, ateş, kas ağrıları olup olmadığı öğrenilmelidir.

Klinik ve öyküde altta yatan bir hastalığa işaret eden bir bulgu yoksa, yerel kılavuzumuz ve uluslararası kılavuzlar laboratuvar testi yapmaya gerek olmadığını belirtmektedir.^{1,44} Spesifik bir etiyoloji düşünülüyorsa (boğaz kültürü, idrar tetkiki gibi) ona yönelik tetkik yapılabilir. Alerjik bir nedenden şüphelenmek için hastanın bir iki saat önce o etkene maruz kalmış olması gerekir. Eğer öykü desteklerse bu etkene yönelik spesifik IgE testi yapılabilir.⁵⁰

TEDAVİ

Tedaviye yaklaşımda öncelikle bir etken saptandıysa onun tedavisine yönelik yaklaşım gereklidir. Örneğin etken olduğu düşünülen ilacın kesilmesi veya altta yatan bir enfeksiyon varsa bunun tedavisi önerilir. Tedavinin başlıca hedefi mevcut kaşıntı ve AE'nin giderilmesidir. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde ürtiker kendi kendini sınırlar ve spontan bir şekilde geriler. Akut ürtikerin tedavisi ile ilgili kanıta dayalı bilgiler sınırlıdır ve genellikle kronik ürtikerin tedavisinden elde edilen veriler kullanılır.

Antihistaminler (AH)

Ürtikerin birçok semptomu, endotelyal hücreler üzerindeki (kabarıklıklara neden olan) ve duyuşal sinirler üzerindeki (nörojenik kızarıklık ve kaşıntı yanıtı) H1 reseptörler aracılığı ile ortaya çıkmaktadır. H1-AH'lerin ürtikerli hastalarda kaşıntıyı azaltmada %94 etkili olduğu gösterilmiştir ve bu yüzden de tedavinin temelini oluştururlar.^{1,44,51} İkinci kuşak H1-AH'lerin ilave anti-alerjik ve anti-enflamatuvar etkileri de bulunmaktadır.⁵² Ancak kaşıntıyı azaltmada, ürtiker plaklarının sayısı ve büyüklüğünü azaltmaktan daha etkilidirler.⁵³ H1-AH'ler I. kuşak (sedatif) AH'ler ve II. kuşak (nonsedatif) AH'ler olarak ikiye ayrılır. II. kuşak AH'lerin ürtiker tedavisi ya da kutanöz histaminergic yanıtın tedavisindeki etkinlik ve güvenilirliği, kaşıntının ve kabarıklık sayısının azalması olarak net bir şekilde bilinmektedir.^{52,54,55} Ancak akut ürtikerdeki etkinliklerini değerlendiren çalışmalar azdır ve verilerin çoğu kronik ürtiker çalışmalarından elde edilmektedir.⁵⁶⁻⁶²

Hindistan'da yapılan bir çalışmada akut ürtikerli hastalarda ebastine 20 mg, ebastine 10 mg ve levosetirizinden daha etkili bulunmuştur.⁶³ Akut ürtikerli 100 hastada yapılan bir başka çalışmada, levosetirizine prednizon (40 mg) eklemenin üstünlük sağlamadığı, levosetirizin 5 mg ve plasebo verilen grup ile levosetirizin ve prednizon verilen grup arasında kaşıntı skorları açısından farklılık izlenmediği bildirilmiştir.⁶⁴ Çocuklarda yapılan bir araştırmanın bir ayağında 18 ay boyunca setirizinin ve diğer ayağında levosetirizinin atopik çocuklarda akut ürtiker gelişimini durdurduğu bildirilmiştir.^{65,66}

Yüz yirmi iki akut ürtikerli çocuk hastada ikinci kuşak AH'lere yanıt tedavinin üçüncü gününde %83,6 olarak bildirilmiştir.⁶⁷ Semptomların kontrolü için öncelikle II. kuşak AH'ler kullanılmalıdır, çünkü sedatif olanların daha fazla yan etkisi vardır. Çeşitli II. kuşak AH'lerin birbiriyle karşılaştırıldığı çalışmalarda semptom kontrolü, yaşam kalitesi üzerine etkileri ve güvenilirlik açısından farklılık saptanmamıştır.⁶⁸ Semptomları yeteri kadar kontrol alınamayan hastalarda standart doz dört katına kadar artırılır.¹ Antihistaminler 3-4 hafta boyunca düzenli olarak kullanılmalıdır. Bazı birinci kuşak AH'lerin paranteral formu hızlı etki istendiğinde veya sadece acil şartlarında kullanılmaktadır. Ülkemizde bu amaçla en sık feniramin maleat kullanılır.¹

Sistemik Kortikosteroidler

Antihistamin kullanımı akut ürtiker tedavisinin temelini oluşturmakla birlikte, sadece AH'lerle tedavi edildiğinde üçüncü günde hastaların %48'inde semptomların devam ettiği bildirilmiştir.¹⁶ Her ne kadar kullanımlarına dair kanıtlar yeterli olmasa da, pratikte yaygın olarak kullanılan sistemik steroidler, uzun dönemde sınırlayıcı yan etkilerine rağmen kısa süreli kullanımda güvenlidirler. AH'lere yeterli cevabın olmadığı olgularda kısa süre ve yüksek dozda kullanılabilirler. Sistemik steroid kullanımı atağın süresini ve şiddetini azaltabilir.^{13, 69} Bir çalışmada akut ürtikerli hastaların %94'ünde üç gün prednizolon 50 mg ve nonsedatif AH sonrası atak durmuştur, bu oran sadece AH alan grupta %66 olarak bildirilmiştir.¹³ Çocuklarda beş gün 1 mg/kg/gün olarak, yetişkinlerde ise ortalama 40 mg/gün dozunda kullanılması önerilir.⁶⁹

Diğer Tedaviler

Sistemik steroide yanıt vermeyen olgularda onaylı ya da kılavuzlarda geçen bir tedavi olmamakla birlikte bir çalışma omalizumabın akut ürtikerde kullanımını değerlendirmiştir. Bu prospektif çalışmaya sistemik steroid tedavisine rağmen ürtiker aktivite skoru (UAS) skoru 4 olan 20 yetişkin akut ürtiker hastası dahil edilmiştir. Tek doz omalizumab 300 mg enjeksiyonu sonrasında yedinci gün yapılan değerlendirmede UAS skorunda belirgin düşme ve hastaların yarısında tam remisyon izlenmiştir. Alınan yanıtlar altıncı haftaya kadar devam etmiştir.⁷⁰

PROGNOZ

Akut ürtiker ataklarının çoğu 2-3 hafta içerisinde geriler.^{16,71} Akut ürtikerli 1075 çocuk hastanın incelendiği bir çalışmada infant ve adölesanlarda atak süresi daha uzun ve uzun atak süresinin atopik zemin, enfektif sebep veya sistemik bulguların varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁷¹ Akut ürtiker epizodik olabilmektedir; 5-86 yaşındaki 109 hastanın %12'sinin son 10 yıl içerisinde bir akut ürtiker atağı daha geçirdikleri bildirilmektedir.¹³

Cömert ve ark. 281 yetişkin akut ürtikerli olguyu inceledikleri bir çalışmada, besin alerjisi veya enfeksiyonun etken olarak düşünüldüğü olgularda ve polen ve köpek epiteli delme testlerinin pozitif olduğu hastalarda atak süresinin daha kısa olduğunu, astımı olan hastalarda ise atağın daha uzun sürdüğünü bildirmişlerdir. Kronikleşmeyi işaret edebilecek faktörleri incelendiklerinde, kronik ürtikerli olgularda NSAEİ ve antibiyotik aşırı duyarlılığının ve besin alerjisinin akut ürtikerlilere göre daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir.¹¹

Akut ve kronik ürtikerli yetişkin hastaların özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise otolog serum testi pozitif olan, tiroid otoimmunitesi eşlik eden ve bazopenisi olan hastaların kronikleşme oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.⁷²

Okul öncesi çağıdaki 83 akut ürtikerli çocuğun değerlendirildiği bir başka araştırmada, olguların %41'inde kronikleşme veya nüks izlenmiştir. Etyolojik faktör tespit edilemeyen olgularda ve *Herpes* virüs serolojisi negatif olan hastalarda rekürren ürtiker oranı daha fazla bulunmuş, ilk atağı kışın geçirenlerde nüks izlenmediği belirtilmiştir. Ayrıca atağı yedi günden fazla süren olgularda kronikleşme daha fazla görülmüştür.⁴¹ İkinci bir epizod veya kronik hastalık geliştiren çocukların iki yaşta %20- %30, sekiz yaşta ise %3,5 ila %5 düzeyinde olduğu bildirilmiştir.^{42,73}

Kaynaklar

1. Kocatürk E, Aktan Ş, Atakan N, Başkan E, Erdem T, Koca R et al. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016. *Türkderm* 2016; 50(3): 82-98.
2. Sheldon JM, Mathews KP, Lovell RG. The vexing urticaria problem: present concepts of etiology and management. *J Allergy* 1954;25(6):525-60.
3. Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angioedema: a review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969;81:588-97).
4. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(3):214-20.
5. Erdoğan HK, Altunay İK, Köşlü A. Acil Dermatoloji Hastalarının Değerlendirilmesi: Tek Merkezli Prospektif Bir Klinik Çalışma. *Türkderm* 2009; 43: 144-8
6. Sula B, Uçak H, Arıca M. Dermatoloji Kliniğinde Yatan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri. *Turk J Dermatol* 2015; 2: 76-80
7. Duman A, Dağlı B, Aköz A, Özdemir F, Yelgin A, Türkdoğan KA, Özlüer YE. Assessment of Acute Urticaria and Angioedema Patients Admitted to the Emergency Department. *Eurasian JHS* 2019;2(3):120-123
8. Sabroe RA. Acute urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014; 34:11-21
9. Legrain V, Taieb A, Sage T, Maleville J. Urticaria in infants: a study of forty patients. *Pediatr Dermatol*. 1990 Jun;7(2):101-7.
10. Duman H, Duman MA, Topal İO, Duru NS, Kocatürk E. Çocukluk Çağındaki Ürtikerli Olguların Etiyolojik Açından Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *The Journal of Pediatric Research* 2015;2(3):134-9
11. Comert S, Celebioglu E, Karakaya G, Kalyoncu AF. The general characteristics of acute urticaria attacks and the factors predictive of progression to chronic urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41(4):239-45
12. Kulthanan K, Chiansimikajurn Y, Jiamton S. Acute urticaria: etiologies, clinical course and quality of life. *Asian Pacific J Allergy Immunol* 2008;26:1-9.
13. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996;76:295-7

14. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Demographic and clinical profiles in patients with acute urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43(4):409-415.
15. Hong S, Armogida S. Urticaria and Angioedema. In: *Current Clinical Medicine*, eds. WD. Elsevier, Philadelphia, 2009.
16. Aoki T, Kojima M, Horiko T. Acute urticaria: history and natural course of 50 cases. *J Dermatol* 1994;21:73-7.
17. Ricci G, Giannetti A, Belotti T, Dondi A, Bendandi B, Cipriani F et al. Allergy is not the main trigger of urticaria in children referred to the emergency room. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(11):1347-8.
18. Amy P, Stallings, Stephen C. Dreskin, Michael M. Frank and Scott H. Urticaria (Hives) and Angioedema. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah S, Tasker RC, Wilson KM, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier 2019. Chapter 173:1222-8.
19. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:387-96.
20. Bilbao A, Garcia JM, Pocheville I, Gutierrez C, Corral JM, Samper A et al. Round table: Urticaria in relation to infections. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1999;27:73-85.
21. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004;21:102-8.
22. Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5(1):10
23. Liu TH, Lin YR, Yang KC, Chou CC, Chang YJ, Wu HP. First attack of acute urticaria in pediatric emergency department. *Pediatr Neonatol* 2008;49:58-64
24. Konstantinou GN, Papadopoulos NG, Tavladaki T, Tsekoura T, Tsilimigaki A, Grattan CE. Childhood acute urticaria in northern and southern Europe shows a similar epidemiological pattern and significant meteorological influences. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(1 Pt 1):36-42
25. Mareri A, Adler SP, Nigro G. Herpesvirus-associated acute urticaria: an age matched case-control study. *PLoS One* 2013;8(12):e85378.
26. McMahon AW, Iskander JK, Haber P, Braun MM, Ball R. Inactivated influenza vaccine (IIV) in children <2 years of age: examination of selected adverse events reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) after thimerosal-free or thimerosal-containing vaccine. *Vaccine* 2008;26:427-9
27. Grunewald SM, Hahn C, Wohlleben G, Teufel M, Major T, Moll H et al. Infection with influenza A virus leads to flu antigen-induced cutaneous anaphylaxis in mice. *J Invest Dermatol* 2002 Apr;118(4):645-51.
28. Di Campli C, Gasbarrini A, Nucera E, Franceschi F, Ojetti V, Sanz Torre E et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 1998; 43(6):1226-9.
29. Del Pozo MD, Audicana M, Diez JM, Munoz D, Ansotegui IJ, Fernández E et al. Anisakis simplex, a relevant etiologic factor in acute urticaria. *Allergy* 1997 May;52(5):576-9.
30. Zhong H, Zhou Z, Wang H, Niu J, Chen W, Song Z et al. Prevalence of cutaneous adverse drug reactions in Southwest China: an 11-year retrospective survey on in-patients of a dermatology ward. *Dermatitis* 2012;23(2):81-5.
31. Rutnin NO, Kulthanan K, Tuchinda P, Jongjarearnprasert K. Drug-induced urticaria: causes and clinical courses. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(9):1019-24.
32. Simonart T, Askenasi R, Lheureux P. Particularities of urticaria seen in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 1994;1:80-2.
33. Shipley D1, Ormerod AD. Drug-induced urticaria. Recognition and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001;2(3):151-8.
34. Wintroub BU, Stern R. Cutaneous drug reactions: pathogenesis and clinical classification. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13 (2 Pt 1): 167-79
35. Cornejo-García JA, Flores C, Plaza-Serón MC, Acosta-Herrera M, Blanca-López N, Doña I et al. Variants of CEP68 gene are associated with acute urticaria/angioedema induced by multiple non-steroidal anti-inflammatory drugs. *PLoS One*;9(3):e90966.

36. Kauppinen K, Juntunen K, Lanki H. Urticaria in children. Retrospective evaluation and follow-up. *Allergy* 1984; 39(6):469-72.
37. Cooper KD. Urticaria and angioedema: diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:166-76.
38. Fairley JA, Suchniak J, Paller AS. Hedgehog hives. *Arch Dermatol* 1999;135: 561-3.
39. Kartal O, Abdullah B, Ramazan E, Mustafa G, Zafer C, Osman S. Acute urticaria associated with thyroid papillary carcinoma: a case report. *Ann Dermatol* 2012 Nov;24(4):453-4.
40. Vadasz Z, Kessel A, Hershko AY, Maurer M, Toubi E. Seasonal Exacerbation of Asthma Is Frequently Associated with Recurrent Episodes of Acute Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;169(4):263-6
41. Cetinkaya PG, Soyer O, Esenboga S, Sahiner UM, Teksam O, Sekerel BE. Predictive factors for progression to chronicity or recurrence after the first attack of acute urticaria in preschool-age children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019; 47(5):484-490.
42. Mortureux P, Léauté-Labrèze C, Legrain-Lifermann V, Lamireau T, Sarlangue J, Taïeb A. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. *Arch Dermatol*. 1998 Mar;134(3):319-23.
43. Mahmood T. Childhood urticaria. *Cutis*. 1993;52:78-80. Guillet MH, Guillet G. L'urticaire alimentaire de l'enfant: revue de 51 observations. *Allergie Immunol*. 1993;25:333-338.
44. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria., *Allergy* 2018; 73(7):1393-1414
45. Spickett GP, Stroud C. Does this patient with urticaria/angioedema have anaphylaxis? *Clin Med (Lond)* 2011;11(4):390-396.
46. Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part I. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(4):541-55; quiz 555-6.
47. Mathur AN, Mathes EF. Urticaria mimickers in children. *Dermatol Ther* 2013; 26(6):467-75.
48. Shah KN, Honig PJ, Yan AC. "Urticaria multiforme": a case series and review of acute annular urticarial hypersensitivity syndromes in children. *Pediatrics* 2007;119: e1177- e1183.
49. Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(4):557-70.
50. Grattan CEH, Saini SS. Urticaria and Angioedema. In *Dermatology* eds Bologna JL., Schaffer JV, Cerroni L. Elsevier 2018, New York.
51. Yosipovitch G, Ansari N, Goon A, Chan YH, Goh CL. Clinical characteristics of pruritus in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*. 2002 Jul;147(1):32-6.
52. Ortonne JP. Urticaria and its subtypes: the role of second-generation antihistamines. *Eur J Intern Med* 2012; 23(1):26-30.
53. Black AK, Greaves MW. Antihistamines in urticaria and angioedema. *Clin Allergy Immunol* 2002;17:249-86.
54. Simons, F.E., Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med*, 2004.351(21): p. 2203-17.
55. Kalivas J, Breneman D, Tharp M, Bruce S, Bigby M. Urticaria: clinical efficacy of cetirizine in comparison with hydroxyzine and placebo. *J Allergy Clin Immunol*. 1990 Dec;86(6 Pt 2):1014-8.
56. Gimenez-Arnau A, Pujol RM, Ianosi S, Kaszuba A, Malbran A, Poop G et al. Rupatadine Urticaria Study Group. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. *Allergy* 2007;62(5):539-46.
57. Hide M, Yagami A, Togawa M, Saito A, Furue M. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with chronic spontaneous urticaria: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II/III study. *Allergol Int* 2017;66:317-25.
58. Black AK, Greaves MW. Antihistamines in urticaria and angioedema. *Clin Allergy Immunol* 2002;17:249-86.
59. Potter PC, Kapp A, Maurer M, Guillet G, Jian AM, Hauptmann P et al. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients. *Allergy* 2009;64(4):596-604.

60. Hong JB, Lee HC, Hu FC, Chu CY. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group pilot study to compare the efficacy and sedative effects of desloratadine 5 mg with levocetirizine 5 mg in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:e100-2.
61. Johnson M, Kwatra G, Badyal DK, Thomas EA. Levocetirizine and rupatadine in chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2015;54:1199-204.
62. Maiti R, Jaida J, Raghavendra BN, Goud P, Ahmed I, Palani A. Rupatadine and levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: a comparative study of efficacy and safety. *J Drugs Dermatol* 2011;10:1444-50.
63. Goyal V, Gupta A, Gupta O, Lal D, Gill M. Comparative Efficacy and Safety of Ebastine 20 mg, Ebastine 10 mg and Levocetirizine 5 mg in Acute Urticaria. *J Clin Diagn Res* 2017;11:WC06-WC09.
64. Barniol C, Dehours E, Mallet J, Houze-Cerfon CH, Lauque D, Charpentier S. Levocetirizine and Prednisone Are Not Superior to Levocetirizine Alone for the Treatment of Acute Urticaria: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Ann Emerg Med* 2018;71(1):125-31.e1.
65. Simons, F.Estelle R. Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(4): 703-6.
66. Simons, F.Estelle R. H1-antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:261-6.
67. Hernandez, GA, Sycz F, Mendez J, Maspero JF. Acute Urticaria In Pediatric Emergency Room: Clinical Impact And Therapeutic Response To Non Sedating Antihistamines. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 123(suppl 2): S107.
68. Kozel MM1, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs* 2004;64(22):2515-36
69. Pollack CV, Romano TJ. Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone. *Ann Emerg Med* 1995;26:547-51.
70. Chiu H-Y, Chu C-Y, Tsai TF, Tsai T. An investigator-initiated, open-label, single-center, proof-of-concept-study of omalizumab in patients with poorly controlled acute urticaria. *Dermatologica Sinica* 35 (3):2017:161-162
71. Lin YR, Liu TH, Wu TK, Chang YJ, Chou CC, Wu HP. Predictive factors of the duration of a first-attack acute urticaria in children. *Am J Emerg Med* 2011;29(8):883-9.
72. Magen E, Zueva E, Mishal J, Schlesinger M. The clinical and laboratory characteristics of acute spontaneous urticaria and its progression to chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37(5):394-9.
73. Haas N, Birkle-Berlinger W, Henz BM. Prognosis of acute urticaria in children. *Acta Derm Venerol* 2005;85:74-5.

5.2

Kronik Spontan Ürtiker

5.2.1. TANIM, SINIFLAMA VE EPİDEMİYOLOJİ

Oktay TAŞKAPAN

TANIM

Ürtiker, kaşıntılı ve ödemli papül/plaklarla (*wheal*), derin dermis veya subkutis tutulumuna bağlı anjioödemle (AE) ya da her ikisinin birden gelişimiyle kendini gösteren bir hastalıktır. Hemen her zaman refleks eritemle çevrili değişik boyutlarda kabarıklık, lezyonlarda kaşıntı ve bazen yanma duyumu ile 24 saat içinde tutulan deri bölgesinin normal görünümüne dönmesi, ürtikerin üç tipik özelliğini oluşturur. Gerginlik ve bazen ağrının eşlik ettiği, eritemli ya da deri renginde şişliklerle kendini gösteren ve ürtiker plaklarına oranla çok daha yavaş gerileyen AE ise, derin dermal/subkutan (SC) ya da mukozal/submukozal dokulardaki kan damarlarında permeabilite artışıyla kendini gösteren, başta histamin olmak üzere, mast hücre mediyatörleri ya da bradikininle yönlendirilen vasküler bir reaksiyondur.^{1,2}

Altı haftadan kısa süren klinik tablolar “akut ürtiker” (AÜ), altı hafta ya da daha uzun süren klinik tablolar ise “kronik ürtiker” (KÜ) olarak adlandırılır. Altı haftadan uzun süren, ancak haftada ikiden daha az atak gelişen durumlar için “epizodik KÜ” tanımı kullanılabilir.³ Hastalığın, ürtiker ve/veya AE ile kendini gösteren herediter anjioödem, anafilaksi, otoenflamatuvar sendromlar, ürtikeryal vaskülit gibi hastalıklardan ayırımı önem taşır.¹

SINIFLAMA

Son yıllarda patogenezi üzerine yapılan yeni çalışmalardan elde edilen verilerin ışığında, hastalığın “endojen” yönünün ağırlığını vurgulamak ve tanımsal bir birlik sağlamak açısından, “kronik idiyopatik ürtiker” ve “kronik otoimmün ürtiker” tanımlarından vazgeçilmiş, bunların yerine “kronik spontan ürtiker (KSÜ)” tanımı önerilmiştir. Belirlenebilir fiziksel veya diğer uyaranların varlığında ortaya çıkan kronik ürtikerler “uyarılabilir ürtiker” olarak tanımlanır (KUÜ). Güncel ürtiker

sınıflaması Tablo 1’de görülmektedir. KUÜ başlığı altında incelenen kolinerjik ürtiker, akuajenik ürtiker ve temas ürtikeri, fiziksel olmayan uyarılabilir ürtiker tiplerini oluştururlar.^{1,2,4}

EPİDEMİYOLOJİ

Ürtiker konusundaki epidemiyolojik veriler yetersiz ve zaman zaman birbiriyle uyumsuz özellikler göstermektedir. Bu uyumsuzluklar genetik, coğrafi, ülkesel farklılıklar kadar; yapılan bilimsel çalışmaların özelliklerinden, niteliklerinden ve tanımlardan (idiyopatik, fiziksel, uyarılabilir ürtiker vs.) kaynaklanmaktadır. Yaşamlarının belli bir döneminde insanların yaklaşık %15-20’sinin bir AÜ atağı geçirdiği belirlenmiştir.^{5,6} Küresel düzeyde bakıldığında KÜ’nün en sık 20-40 yaşlarında ve kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha sık görüldüğü, insanların neredeyse %1-2’sini etkilediği (%0,5-5) ve etkilenen bu bireylerin 1/2-3/4’ünde (bazı kaynaklara göre %66-93’ünde) KSÜ, yaklaşık 1/3’ünde ise fiziksel (uyarılabilir) ürtiker varlığının saptandığı bildirilmektedir.⁴⁻¹⁵ Çocuklarda bildirilen KÜ prevalansı, metodolojik yaklaşımlara göre değişkenlik göstermekle birlikte, %1-5 düzeyindedir. KÜ sınıflaması içine izole AE olguları da alınmakta ve bu olguların oranının yaklaşık %10 düzeyinde olduğu bildirilmektedir.⁴

Sıklıkla genç erişkinlerde görüldüğü bilinen KUÜ olgularındaki epidemiyolojik veriler oldukça kısıtlıdır. KSÜ-KUÜ (en sık semptomatik dermografizm ve geç basınç ürtikeri) birlikteliklerinin oranının %10-50 arasında değiştiği bildirilmiştir.⁷ Bazı kaynaklarda bu oranın %75’e kadar çıkabileceği belirtilmektedir.^{4,16} KUÜ’lü

Tablo 1. Ürtiker Sınıflaması

Akut ürtiker (<6 hafta)	Kronik ürtiker (>6 hafta)	
	Kronik spontan ürtiker (KSÜ)	Kronik uyarılabilir ürtiker (KUÜ)
		Semptomatik dermografizm
		Soğuk ürtikeri
		Geç basınç ürtikeri
		Solar ürtiker
		Sıcak ürtikeri
		Titreşim anjioödem
		Kolinerjik ürtiker
		Akuajenik ürtiker
		Temas ürtikeri

olguların içinde sıcak ürtikeri, titreşim ürtikeri ve kontakt ürtikeri olan hastaların oranı tam olarak bilinmemektedir. KUÜ hastalarının %7,3-37'sinde geç basınç ürtikeri, %2-28,5'inde semptomatik dermografizm, %2-13,4'ünde soğuk ürtikeri, %5-11'inde kolinerjik ürtiker, %0,4'ünde akuajenik ürtiker ve %0,4'ünden daha azında solar ürtiker saptanmıştır.⁴

Kaynaklar

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393–1414.
2. Göncü EK, Aktan Ş, Atakan N, Başkan EB, Erdem T, Koca R ve ark. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerol* 2016; 50: 82-98.
3. Wedi B: Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:306-17.
4. Sanchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M et al. The challenges of chronic urticaria part 1:Epidemiology, immunopathogenesis,comorbidities, quality of life, and management. *World Allergy Organ J* 2021; 14 (6): 100533
5. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:196-205.
6. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy* 2011;66:317-30.
7. Sanchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012;5:125-47.
8. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-7.
9. Greaves MW, Tan KT. Chronic urticaria: recent advances. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:134-43.
10. van der Valk PG, Moret G, Kiemeny LA. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br J Dermatol* 2002;146:110-3.
11. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:387-91.
12. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007;34:294-301.
13. Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998;138:635-8.
14. Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, Tarlo S. Chronic urticaria. Evaluation of the role of physical, immunologic, and other contributory factors. *Int J Dermatol* 1991;30:381-6.
15. Small P, Barrett D, Biskin N, Champlin E. Chronic urticaria and angioedema. *Clin Allergy* 1982;12:131-6.
16. Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of inducible urticaria in patients with chronic spontaneous urticaria: associated risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5: 464–470.

5.2.2. ETİYOPATOGENEZ

Rafet KOCA, Yıldız GÜRSEL ÜRÜN

Ürtiker patogenezi tam olarak anlayışlamamakla birlikte, iki ana mekanizma üzerinde durulmaktadır. Birinci mekanizma hücre içi sinyal yollarındaki düzensizlikler sonucu mast hücreleri ve bazofillerin birbiriyle ve diğer hücrelerle etkileşimlerinin ve fonksiyonlarının bozulması görüşünü desteklerken, ikinci mekanizma ise hem mast hücrelerinin hem de bazofillerin immünoglobulin (Ig)E reseptörlerine bağlanan otoantikorlarla ilişkisi üzerinde durmaktadır.² Bundan sonraki kısımda KSÜ'de yer alan hücrelerden, ilişkili mediyatörlerden, hücre içi sinyal yollarından ve otoimmün mekanizmalardan ayrıntılı bir şekilde bahsedilecektir.

KRONİK SPONTAN ÜRTİKERDE ROL OYNAYAN HÜCRELER VE MEDIYATÖRLER

Kronik spontan ürtikerde ana hücre mast hücresidir. Deri mast hücrelerinin degranülasyonu, duyuusal sinir stimülasyonu, vazodilatasyon, ekstrasvazasyon ve birlikte kabarma, kaşıntı ve anjiödem yol açan bazofillerin, eozinofillerin ve T hücrelerin birikmesi gibi deri değişikliklerinin gelişimini başlatan ilk olay olarak kabul edilir.¹

Mast hücreleri çok sayıda elektron-yoğun, önceden oluşturulmuş (preform) ve yeni üretilen (preaktif) histamin, sitokinler ve kemokinler gibi efektör mediyatörlere sahip granüller içerirler.² KSÜ'lü hastaların periferik kanında sağlıklı kontrollere kıyasla, mast hücrelerinden sentez edilen histamin, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), transforme edici büyüme faktörü-beta (*TGF*-beta), interlökin-1 (IL-1), IL-4, IL-5, IL-6, ve transglutaminaz 2 (TG2) gibi mediyatörler daha yüksek oranda bulunmuştur.³ Bu mediyatörler eozinofiller, nötrofiller ve T hücreleri için kemoatraktan olarak hareket etmektedirler.² Ayrıca KSÜ'lü hastalarda lezyonlu cilt derisinden yapılan araştırmalarda IL-33, IL-25 ve timik stromal lenfopoietin (*TSLP*) ile birlikte IL-4 ve IL-5 gibi sitokinlerin T helper 2 (Th2) aracılıklı immun yanıtı başlattığı tespit edilmiştir.⁴ Yine KSÜ'lü hastaların kanında vasküler endotelial büyüme faktörü (*VEGF*) ve matriks metalloproteinaz-9 (*MMP*-9) düzeyleri yüksek bulunmuştur.⁵⁻⁷ Ancak bu durumun yaygın enflamasyonun bir sonucu mu olduğu yoksa KSÜ ile ilişkili özel bir cevap mı olduğu yönünde daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.⁸

Histopatolojik çalışmalarda, deriden yapılan biyopsilerde, histamin düzeyinde artış saptanmasına rağmen, mast hücre sayısının artıp artmadığı halen tartışmalıdır.⁹ Bazı çalışmalarda, KSÜ'lü hastalarda mast hücre sayısında (kimaz ve triptaz pozitif mast hücreleri) artış bildirilirken^{10,11}, diğer bazı çalışmalarda sağlıklı kontrol grubundakilere kıyasla, lezyonlu veya lezyonsuz deride, mast hücre sayısında artış tespit edilememiştir.^{12,13}

Ürtiker etyopatogenezinde son dönemdeki çalışmalar bazofillerin rolü üzerine yoğunlaşmıştır.⁹ KSÜ'de periferik bazofil sayısında azalma ve fonksiyonlarında bozulma gözlenmiştir.¹⁴ Ayrıca KSÜ'lü hastaların serumlarında IL-31 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. IL-31, bazofillerden salınan bazofil kemotaksisini uyaran, IL-4 ve IL-13 salınımını aktive eden bir sitokindir.¹⁵ İlginç bir şekilde, aktif hastalık sırasında bazofillerden FcεRI aracılı, anti- FcεRI/anti-IgE antikorunun neden olduğu histamin salınımı paradoksal olarak baskılanmaktadır.¹⁶ Ayrıca aktif KSÜ'lü hastaların serumunda, IgE ve IgG tükendiğinde bile, bazofil FcεRI aktivitesinin baskılandığı gösterilmiştir.¹⁷ Sağlıklı kontrollere kıyasla KÜ'lü hastaların kan bazofil ve eozinofilleri incelendiğinde, devam eden prostaglandin D2 (PGD2) stimülasyonuna bağlı olarak Th2 üzerinde salınan kemoatraktan reseptör homoloğu'nun (*CRT2*) yüzey ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur.¹⁸ Bu çalışma bize KÜ'lü hastalarda *CRT2*'nin de patogeneze devreye girdiğini öne sürmektedir. Ek olarak, omalizumab tedavisi gören bireylerde bazopeninin düzeldiği ve bu durumun hem omalizumab dozu hem de semptomların iyileşmesiyle ilgili olduğu ortaya konmuştur.¹⁹ Ancak ürtikerdeki bazofil değişikliklerinin patojenik olup olmadığı veya ikincil olaylara bağlı olarak gelişip gelişmediği halen tartışma konusudur.⁸

Kronik spontan ürtiker etiyolojisinde rol oynayan bir diğer hücrede eozinofillerdir. Son çalışmalarda KSÜ'lü hastalarda eozinopeninin yüksek hastalık aktivitesi ve tedaviye zayıf yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁰ Eozinofil sayısındaki azalma farklı teorilerle desteklenmektedir.²¹ Birincil olarak, eozinofillerin hem lezyonlu hem de lezyonsuz deride gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu gözlem, eozinofiller ve mikrovasküler değişikliklerin lezyonsuz deride devam ettiğini, artan mast hücreleri ile birlikte lezyonsuz deriyi daha fazla kabarmaya hazırladığını düşündürmektedir.¹⁰ Bir diğer teori ise eozinopeniyi, eozinofillerin immünolojik olarak yıkılmasıyla ilişkilendirmektedir.¹³ Başka bir teoride de eozinopeni, eşlik eden komorbiditelere bağlanmıştır.²²

Sonuçta eozinofiller salgıladıkları kök hücre faktörleri aracılığıyla mast hücrelerinin dokulara alınımını ve lokal olarak maturasyonunu sağlarken; bir yandan da salgıladıkları eozinofil proteinleri olan majör bazik protein (*MBP*), eozinofil katyonik protein (*ECP*) ve eozinofil peroksidaz (*EPO*) aracılığıyla mast hücre degranülasyonunu uyarırlar. Ayrıca eozinofiller koagülasyon kaskadını inhibe eden doku faktörünü de inhibe ederler.²¹ Bu kompleks ve iç içe geçmiş mekanizmalar bize KSÜ'lü hastalarda eozinofillerin önemini göstermektedir.

KRONİK SPONTAN ÜRTİKERDE HÜCRE İÇİ SİNYAL YOLAKLARININ DÜZENLENMESİ

Bir önceki metinde, ayrıntılı bir şekilde anlatıldığı gibi KÜ patogenezi ile ilgili olarak deri mast hücreleri, bazofiller ve her iki hücre tipinden salınan mediyatörler hakkında birçok veri mevcuttur. Tedavisi zor olan bu hastalık için, bunları düzenleyen yolakların anlaşılması, yeni tedavi modellerinin geliştirilmesi için önemlidir. Bu yolaklar membran reseptör aktivasyonunun ardından hücreler arası sinyal ilişkilerini içerir.²³

İlk gerekli adım belirli bir ligand ile membran reseptör etkileşimidir.²³ Mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyindeki FcεRI'nın (yüksek afiniteli IgE reseptörü) aktivasyonu ile olaylar zinciri başlamaktadır.^{23,24} Hücre yüzeyinde FcεRI'nın çapraz bağlanması, mast hücrelerinde ve bazofillerde depolanan mediyatörlerin degranülasyonuna yol açarken; bir yandan da bazı aktif maddelerin sentezini sağlamaktadır.^{2,23} FcεRI, IgE'nin bağlanmasından sorumlu olan bir α-zincirini, sinyal dizisini başlatmaktan sorumlu olan bir β zincirini ve bir disülfit bağı ile bağlı iki γ zincirini içeren tetramerik bir reseptördür.²⁵

β- ve γ- alt birimleri hücre immünoreseptör tirozin bazlı aktivasyon motiflerini (ITAM'ler) içerir ve bunlar fosforile edildiğinde, dalak tirozin kinaz (Syk) aktive olur ve ITAM'lere bağlanır.^{23,25} Aktive edilen Syk, fosfolipaz C (PLC) aktivasyonu içeren bir dizi moleküler olaylar dizisini başlatır. Aktif PLC, diğer ikincil moleküllerle uyum içinde hareket eder ve protein kinaz C'nin (PKC) aktivasyonuna ve hücre içi kalsiyumda bir artışa yol açar. Endoplazmik retikulumda kalsiyum depoları azaldığında hücre dışından sitoplazmaya kalsiyum akışı uyarılır. Bu durum, mitojenle aktive olan protein kinazlar (MAP-kinazlar) da dahil olmak üzere guanozin trifosfatların (GTP) up-regülasyonuna yol açan bir dizi olayın aktivasyonuna sebep olur. Bu adım, lökotrienlerin, sitokinlerin ve degranülasyonun üretimini yönlendiren transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesine ve ardından mediyatör salımını tetikler. MAP-kinazların oluşumundan kaynaklanan diğer bir olay ise fosfolipaz A2'nin aktivasyonu ile araşidonik asitlerin salınımı ve prostaglandinlerin ve lökotrienlerin üretimidir.²⁶⁻²⁸ Bu olaylar dizisi, mast hücrelerinin degranülasyonundan sorumludur ve uygunsuz şekilde up-regüle edildiğinde patolojik mast hücresi aktivasyonuna yatkınlık yaratmaktadır.²⁵

Bir çalışmada, aktif ürtikeryal hastalığı olan KSÜ'lü hastalardan alınan kan örneklerindeki mast hücrelerinin, sağlıklı insan donörlerden gelenlerle karşılaştırıldığında, şaşırtıcı olmayan bir şekilde, in vitro olarak daha fazla histamin salgıladıkları gözlemlenmiştir.²⁹ Aynı çalışmada KSÜ hastaları, anti-IgE'ye yanıt olarak degranüle olma yeteneklerine (yanıt verenler >%10 degranülasyon aktivitesi gösterenler) dayalı olarak yanıt verenler ve yanıt vermeyenler olarak iki alt gruba ayrılıp, Syk düzeylerinin yanıt veren grupta yanıt vermeyen gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir, bu da bu proteinin spontan degranülasyona yönelik yatkınlığın ana belirleyicisi olduğunu düşündürmüştür.²⁹ Syk ekspresyonu, genel popülasyon arasında oldukça değişkendir ve IgE aracılı degranülasyon derecesi ile ilişkilidir.²⁵

Mast hücre aktivasyonunun negatif regülasyonu, hematopoietik hücre aktivasyonunun ve proliferasyonunun iyi tanımlanmış negatif regülatörleri olarak işlev gören fosfoinositid lipid fosfatlar aracılığıyla gerçekleşir. Bunlar inositol fosfatlar içeren Src homoloji 2 (SH2) (SHIP-1 ve SHIP-2)'lerdir. Bu moleküller, pozitif sinyal mediyatörlerini fosforile edip; mast hücrelerinin ve bazofillerin aktivasyonunu ve degranülasyonunu kontrol etmektedir.²⁸⁻³⁰ Bu biyokimyasal adımların bir aşamasındaki düzensizliğin, bazı KÜ türlerinden sorumlu patojenik mekanizma olması muhtemeldir.²⁹ Bir çalışma, yüksek derecede alerjik IgE pozitif donörlerden gelen bazofillerin, sağlıklı donörlerden gelenlerle karşılaştırıldığında, daha düşük seviyelerde SHIP proteini içerdiğini göstermiştir.³¹ Aynı araştırmacılar soğuk ürtikerli hastalar, KSÜ'lü hastalar ve normal donörlerden alınan bazofil hücrelerinde SHIP-

1, *SHIP-2* ve *Syk* seviyelerini incelemişler, bu çalışmada KSÜ'lü hastalarda, bazofillerin histamin salınımına göre Anti-IgE'ye yanıt veren ve vermeyen olmak üzere iki gruba ayrıldığını tespit etmişlerdir. Bu iki grup arasında bazofil *Syk* düzeyleri arasında hiçbir fark yokken; Anti-IgE'ye cevap vermeyen KSÜ'lü hasta grubunda *SHIP-2* seviyesinin arttığını, soğuk ürtikerli hasta grubunda ise *SHIP-1* seviyesinin azaldığını bulmuşlardır.³² Sonuç olarak bu yazarlar, sinyal yolu anormalliklerinin bu hastalıkta yüksek histamin salınımına neden olabileceğini vurgulamışlardır.

KRONİK SPONTAN ÜRTİKERDE MAST HÜCRE AKTİVASYONUNUN OTOİMMÜN TEORİSİ

Hüresel sinyal defektleri bazı KSÜ vakalarını açıklayabilirken, otoimmün teori, KSÜ'lü hastalarda mast hücrelerinin ve bazofillerin uygunsuz aktivasyonunu açıklamak için daha geniş kabul gören bir hipotezdir.²⁵

Bu hipotezle ilgili ilk veriler *Leznoff* ve ark. tarafından bildirilmiştir. KSÜ'lü hastaların %12'sinde troid otoantikoları ve troid bezi fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir. Bu oranın normal popülasyonla karşılaştırıldığında, KSÜ'lü hastalarda iki kat yüksek olduğu bildirilmiştir.³³ Daha sonra *Grattan* ve ark. tarafından yapılan çalışmada, KÜ'lü 12 hastaya intradermal otolog serum enjeksiyonu uygulanmıştır. On iki denekten yedisi (altısı kadın) bu testte pozitif bir ürtiker ve alevlenme reaksiyonu göstermiştir. Aynı serum bir yıl sonra aynı deneklere yeniden enjekte edildiğinde, ilk testi pozitif olan hastaların çoğu, ikinci bir pozitif sonuç göstermiştir. Yazarlar, bir yılda ikinci bir reaksiyon vermeyen az sayıda serum pozitif hastanın ürtikerlerinin düzeldiğini kaydetmiştir. Aksine, bir yıl arayla hem orijinal hem de taze serumla reaksiyona girmeye devam eden iki hastanın hastalık aktivitesini sürdürdüğü kaydedilmiştir. Son olarak yazarlar, KÜ'lü birçok hastanın serumlarının ürtikeri indükleyebilen bir "dolaşan mediatör" içerdiği sonucuna varmışlardır.³⁴

Gruber ve ark. KÜ ve anjioödemli hastalarda patojenik antikoları ilk olarak tespit eden yazarlardır. Bu araştırmacılar KÜ, ürtikeryal vaskülit ve soğuk ürtikerli hastalarda IgE'ye karşı IgG ve IgM tipinde otoantikor kanıtlarını aramışlar, altı KÜ hastasının üçünde (%50), dokuz soğuk ürtiker hastasının beşinde (%55) ve sekiz ürtikeryal vaskülit hastasının dördünde (%50) IgG yapısında anti-IgE antikoru saptamışlardır. Ek olarak, dokuz soğuk ürtiker hastasından ikisinde IgM tipi anti-IgE antikoru bulmuşlardır.³⁵ *Hide* ve ark. ise tespit edilen bu otoantikoların FcεRI'nın α alt birimine karşı olduğunu düşünmüş ve buna yönelik kanıtlar sunmuşlardır.³⁶

Grattan ve ark. ise, KSÜ'lü hastaların serumunda bulunan antikoların, anti-IgE antikoları ile benzer kinetiklere sahip olduğu ve sağlıklı donör periferik kan lökositlerinden histamin salınımını sağladığını göstermişlerdir. Yazarlar ayrıca KÜ'lü hastaların serumunda bulunan histamin salgılayan otoantikoların, hücre yüzeyi IgE reseptörlerini çapraz bağlayarak hareket ettiğini ilk kez ortaya koymuştur.³⁷

Sonraki yıllarda çalışmalar devam etmiş ve KSÜ'nün otoimmün etyolojisi, bir hastanın serumunun kendi vücuduna intradermal enjeksiyonu ile indüklenen bir in vivo mast hücresi aktivasyon analizi olan otolog serum deri testinin (OSDT) gelişimi ile daha da desteklenmiştir. KSÜ'lü hastaların yaklaşık %50'sinin enjeksiyondan son-

raki 30 dakika içinde kendi serumlarında bulunan faktörlere yanıt olarak pozitif bir teste sahip olacağı kabul edilmektedir.²⁵ Ne yazık ki, pozitif OSDT KSÜ'lü hastalara özgü olmadığından; alerjik veya alerjik olmayan rinitli hastalarda, çoklu ilaç alerjisi olan hastaların önemli bir kısmında ve hatta sağlıklı kontrol deneklerinde bile pozitif olabileceğinden, bu verilerin yorumlanması zor olmuştur.³⁸ Ayrıca, özellikle otoimmün tiroiditi olan KSÜ'lü hastalarda klinik remisyonda olsalar dahi OSDT testinin pozitifliğinin devam ettiği gösterilmiştir.³⁹ İlginç bir şekilde, KSÜ'deki otoantikör seviyelerinin hastalık aktivitesine göre değişmediği de gösterilmiştir.⁴⁰

Bazı yazarlar, KSÜ tanısında otolog plazma deri testinin (OPDT), OSDT'den daha duyarlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.⁴¹ Ancak bu sonuç güvenilir bir şekilde kanıtlanamamıştır.⁴² Plazma ve serum benzer otoantikör seviyelerine sahip olduğu için, hastalığın patofizyolojisini açıklamak için otoantikör üretiminin ötesinde ek mekanizmalara ihtiyaç vardır. Böyle bir teori, plazmada benzersiz olarak bulunan faktörlerin ürtikerin gelişiminde rol oynayabileceğini belirtmektedir. Protrombin fragman 1 ve 2 (trombin oluşumunun bir belirteci) düzeylerinin KSÜ hastalarında kontrol deneklerinden önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁴¹ Pıhtılaşma faktörleri, özellikle doku faktörü ve trombin de hastalık patofizyolojisinde yer almaktadır. Eozinofiller tarafından salgılanan doku faktörü, trombüs oluşturan kan pıhtılaşmasının aktivasyonunu indüklemektedir.⁴³ Trombin, mast hücresi degranülasyonunu doğrudan artırması, mast hücreleri üzerindeki proteaz ile aktive olan reseptörleri aktive etmesi ve endotel hücreleri üzerinden vasküler geçirgenliği artırmasıyla bu patogeneze katkıda bulunmaktadır.⁴⁴

Kronik spontan ürtikerli hastalarda tip I ve tip IIb olmak üzere iki tip otoimmün hipersensivite reaksiyonu tanımlanmıştır. Tip I otoimmünite, otoalerji olarak da adlandırılır.¹ "Otoalerji" terimi, kendi antijenlerine karşı, bazofillerin ve mast hücrelerinin degranülasyonunu teşvik edebilen IgE aracılı bir aşırı duyarlılık reaksiyonunu ifade etmektedir.²⁵ İlk olarak *Rorsman* ve ark. tarafından ürtikerin indüklediği bazopeni için bir açıklama olarak öne sürülmüştür. *Rorsman*, ürtikerin fiziksel nedenlerinden farklı olarak, fiziksel olmayan ürtiker sebeplerinde antijen-antikör etkileşimlerinin muhtemelen hem deride hem de dolaşımda meydana gelebileceğini teorileştirmiştir.^{45,46}

Kronik spontan ürtikerle ilgili en sık sözü edilen otoallerjenlerden biri tiroperoksidaz (*TPO*)'dur.¹ Son zamanlarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında KSÜ deneklerinde 200'den fazla IgE otoantijeni gösterilmiştir. Bunların arasında, KSÜ'lü tüm hastalarda saptanan IL-24 de vardır.⁴⁷ İn vitro analizler, IL-24'ün, KSÜ'de IgE ile duyarlılaştırılmış insan mast hücrelerinden histamin salımına katkıda bulunduğunu ve IgE-anti-IL-24 seviyelerinin, hastalık aktivitesi için makul prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir.^{47,48} IgE otoantikörlerinin neden ve nasıl geliştiği ve IgG otoantikörleri ile karşılaştırıldığında KSÜ patogenezinin ne derece katkıda buldukları ile ilgili sorular henüz cevaplanmamıştır.²⁵

Tip IIb otoimmünite, IgG veya IgM yapısındaki otoantikörlerin, hedef hücre antijenlerine bağlanması sonucu oluşur. KSÜ'lü hastalarda ilk olarak IgE'ye karşı IgG tipi antikörler, daha sonra FcεRI'a karşı IgG tipi otoantikörler (IgG-anti-FcεRI) tespit edilmiştir.¹ Son dönemde IgG-anti-FcεRII/CD23 antikörlerinin da mast hücre degranülasyonuna sebep olduğu üzerinde durulmaktadır.⁴⁹

Yüksek afiniteli IgE reseptörü, hem dermal mast hücrelerinin hem de bazofil-lerin yüzeyinde bulunmaktadır. Bu reseptöre karşı gelişen otoantikokorlar, IgE'den bağımsız bir şekilde, bu hücrelerin kronik stimülasyonunu ve degranülasyonunu tetikleyebilmektedir.²⁵ Pek çok otoimmün durumda olduğu gibi, otoantikokorların varlığı mutlaka bir hastalık fenotipi ile sonuçlanmaz. FcεRI otoantikokorlarının varlığı, diğer otoimmün cilt rahatsızlıkları olan hastaların serumlarında ve hatta sağlıklı deneklerde de gösterilmiştir. Ancak bunların KSÜ'sü olmayan kişilerde belirgin histamin salgılatıcı olduğu gösterilememiştir.⁵⁰ Yazarlar bu farklılığı anti-FcεRIα antikokorlarının, KÜ'lü hastalarda kompleman sabitleyici IgG1 ve IgG3 alt tiplerinde, ancak diğer enflamatuvar cilt rahatsızlıkları olan hastalarda IgG2 ve IgG4 alt tiplerinde olma eğilimine bağlamaktadır.²⁵

Hem tip I hem de tip IIb hipersensivite reaksiyonu KSÜ'lü hastaların alt gruplarında farklılık göstermektedir. Bu teoriyi destekleyen çeşitli hipotezler şunlardır:⁸

1. Anti-TPO IgE antikokorlarının düşük veya yüksek titreli iki farklı alt grubunun tanımlanması
2. IgE otoantikokorları ile OSDT cevabı arasında korelasyonun bulunmaması
3. Hastalık aktivite ve şiddetiyle IgG otoantikokorlarının korelasyon göstermesi
4. Omalizumaba farklı derecelerde yanıt alınması

IgE ve FcεRI'ya karşı otoantikokorların varlığı, KÜ hastalığı olan bireylerde antijene özgü lenfositlerin varlığını gösterir. FcεRI'ya özgü T lenfositler, KSÜ'lü hastaların büyük bir kısmında saptanmaktadır ve bu hücreler daha tipik olarak büyük çoğunluğu INF-γ sekrete eden bir Th1 sitokin profilini benimserler.⁵¹ FcεRIα'ya karşı antikokor reaktivitesine kıyasla T hücresi reaktivitesinin KSÜ patogenezinin nasıl etkilediği belirsizliğini korumaktadır.²⁵ Bununla birlikte, özellikle FcεRI'ya karşı pozitif antikokorlara sahip olduğu bilinen KÜ hastalarında T hücresi aktivasyon belirteçlerinin mast hücre degranülasyon belirteçleriyle doğru orantılı olduğu gösterilmiştir.⁵²

Kronik spontan ürtikerli hastalarda *HLA-DR4* alelinin sıklığında artış vardır.⁵³ İlginç bir şekilde, *HLA-DR4* romatoid artrit, tip 1 diabetes mellitus ve multipl skleroz dahil olmak üzere diğer çeşitli otoimmün bozukluklarda da artmış bir sıklığa sahiptir. KSÜ'nün otoimmünolojik alt tiplerine sahip hastaların, bu *HLA* sınıf II alelini taşıma olasılığının özellikle yüksek olduğu kaydedilmiştir.⁵⁴ Bununla birlikte, diğer çalışmalar KSÜ'lü hastalar arasında *HLA-DR9* ve *HLADR12* sıklığının arttığını gösterirken, bu veriler geniş bir popülasyon yelpazesinde tekrarlanamamıştır.^{51,55}

KRONİK SPONTAN ÜRTİKER ETİYOLOJİSİ

Otoimmünite ile ilişkili faktörler bilinmeden önce neredeyse tüm hastalar idiyopatik olarak kabul ediliyordu. Günümüzde kabul edilen görüşte KSÜ'nün çok faktörlü olduğu ve primer faktörün yanında eksojen faktörlerin olayı şiddetlendirdiği ve bu sebeple hastalığın aktivitesinin günden güne değiştiği yönündedir.⁵⁶

Kronik spontan ürtikerin %50'sinde herhangi bir etyolojik neden bulunamamasına rağmen ilaçlar, besinler, besin katkı maddeleri, enfeksiyonlar (bakteriyel, viral,

mantar ve parazitik enfestasyonlar), inhalanlar, dahili hastalıklar, maligniteler ve diğer dermatolojik hastalıklar etiyojide sorumlu tutulmaktadır.⁵⁷ Bundan sonraki bölümde etiyojik faktörler ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

İlaçlar

İlaçlar, non-immünolojik mekanizmalar üzerinden, lezyonların oluşumunu tetikleyen veya alevlendiren bir sebep olarak KSÜ etiyojisinde rol almaktadır.⁵⁷ İlaçlara bağlı KÜ gelişme oranı %4,4 olarak bildirilmiştir.⁵⁸ KÜ'ye en sık sebep olan ilaçlar anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlardır (NSAEİ).⁵⁹

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin neden olduğu ürtikerde, bradikinin ve diğer nörokininlerin immünolojik olmayan birikimi söz konusudur ve ilaç alınımından haftalar veya aylar sonra ürtiker ve anjiödem atakları ortaya çıkar.⁵⁹ ACE inhibitörleri ürtikerden bağımsız olarak anjiödeme neden olabilmektedir. Bu nedenle anjiödemden eşlik ettiği ürtiker olgularında ACE inhibitörü kullanılması uygun olmadığı bildirilmektedir.⁵⁷

Aspirin ve diğer NSAEİ ilaçlar siklooksijenaz-1'i (COX-1) inhibe ederek ürtiker ve anjiödemi tetikleyebilir veya lezyonların şiddetini artırabilirler.⁶⁰ NSAEİ'ler COX1 enzimini inhibe ederek enflamatuvar hücreler tarafından lökotrien sentezinin artmasına neden olmaktadır. Lökotrien artışına bağlı gelişen vazodilatasyon ve ödem, ürtikerin nedeni olarak açıklanmaktadır.^{60,61} Çoklu NSAEİ intoleransı çoğunlukla KÜ ile birliktelik göstermektedir. Bu olgularda değişik grupta NSAEİ'lere ve aspirine karşı intoleransı olduğu gösterilmiştir.⁶¹ KÜ'de COX-2 inhibitörleri, aspirin ve COX-1 inhibitörlerinden daha güvenli görülmektedir.⁶²

Enfeksiyonlar

Kronik ürtikerde enfeksiyonların etiyojideki yeri halen tartışmalıdır. Bakteriyel, viral, mantar ve parazitik enfeksiyonların etiyojide sorumlu olabileceğini bildiren çok sayıda araştırma ve olgu sunumu vardır. Fakat esas olarak enfeksiyonların primer neden olmaktan ziyade, hastalığın seyrinde tetikleyici ve alevlendirici rol oynadığı düşünülmektedir.⁵⁷

Helikobakter pilori (*H. Piloni*) KSÜ'de etiyojik rolü en çok araştırılan ve tartışılan enfeksiyondur. Gu ve arkadaşlarının, *H. pilori* ve KÜ ilişkisini inceledikleri 16 araştırmanın metaanalizinde, KÜ'lü olgularda *H. Piloni* enfeksiyonunun daha sık gözleendiği ve *H. Piloni* enfeksiyonunun KÜ oluşumu için bir risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır.⁶³ Birçok araştırmacı *H. Piloni* eradikasyonu sonrası ürtiker semptomlarının gerilediğini bildirmiştir. Abdou ve arkadaşları yaptıkları araştırmada, KÜ'lü hastalarda *H. Piloni* prevalansının normal sağlıklı bireylerden farklı olmadığını, fakat ürtiker semptomlarının *H. Piloni* pozitif olan olgularda negatif olanlara göre daha şiddetli olduğunu saptamışlardır. Ayrıca bakteri yoğunluğu ve gastrik enflamasyonun ürtiker şiddeti ile doğru orantılı olduğunu da gözlemlemiştir.

lerdir.⁶⁴ Shakouri ve ark.'nın yaptığı kanıta dayalı analiz çalışmasında, *H. Piloni* eradikasyonunun, KÜ'de iyileşmeye yol açtığına dair kanıtların zayıf ve çelişkili olduğu öne sürülmüştür.⁶⁵ *Federman* ve ark. KÜ'lü ve *H. pilori* ile enfekte olan hastalarda antibiyotik tedavisinin etkisini araştırdıkları çalışmalarında, 10 araştırmayı analiz etmişler ve *H. pilori* eradikasyonu sağlanan hastalarda, sağlanmayanlara kıyasla ürtiker remisyon oranının, %30,9'a karşı %21,7 daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.⁶⁶ 2018 yılında yapılan bir çalışmada, enfeksiyöz hastalıkların yanı sıra, çeşitli diğer hastalıklara bağlı kronik enflamatuvar süreçlerin de potansiyel olarak KSÜ'yi tetiklediği tespit edilmiştir.⁶⁷

Sonuç olarak, KSÜ'si olan ve etiolojide neden saptanamayan hastalarda *H. Piloni* varlığının araştırılması önerilmektedir. Seroloji pozitif olan hastalarda ürtiker ile ilişkisi kesin olmasa bile eradikasyon tedavisi uygulanması tavsiye edilmektedir. Gastrointestinal şikayetleri olan hastalarda eradikasyon çok daha önemli yer tutmaktadır.

Kronik spontan ürtikerde bakteriyel patojen içeren birçok enfeksiyon tarif edilmiştir. Çoğu sessiz ve persistant enfeksiyonlardır. Bakteriyel enfeksiyonların (dental sepsis, sinüzit, idrar yolu ve safra kesesi enfeksiyonları) görülme sıklığı yayınlarda farklılık göstermektedir. KÜ'lü olguların %2-22'sinde anormal dental radyolojik bulgular, %2-9'unda da sinüzit ile uyumlu radyolojik bulgular saptanmıştır. Fakat bu tür bakteriyel enfeksiyonların KÜ etiolojisindeki rolleri tam olarak ispatlanamamıştır.^{68,69} Streptokok ve stafilokok antijenlerine karşı oluşan antikolar, KSÜ'lü hastalarda tespit edilmesine rağmen karşılaştırmalı ve sistematik tedavi çalışmaları bu konuda eksiktir.⁶⁹

2010 yılında yapılan sistematik bir derlemede, gastrointestinal sistem enfeksiyonu ve KSÜ ilişkisini inceleyen iki çalışmada, *Yersinia* enfeksiyonunun %39 ve %31 oranında pozitif bulunduğu ve bazı durumlarda kinolon veya trimethoprim/sulfametoksazol ile yeterli antibiyoterapi sonrası ürtikerin remisyonuna girdiği üzerinde durulmaktadır.⁷⁰ Bu enfeksiyonlar kesin bir sebep olmadığı için rutin dış röntgeni, sinüs filmi ve dışkı kültürü gibi tetkiklerin yapılması tavsiye edilmemektedir.⁷¹

Kronik ürtikerde viral hepatitlerle ilgili yayınlanan sistematik bir derlemede, KSÜ'lü hastalarda Hepatit-B ve Hepatit-C enfeksiyonlarında artış görülmediği ve bu hastalıkların görülme oranının sırasıyla %5 ve %2'nin altında kaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle bazı durumlar hariç (hepatit açısından risk faktörü olan, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik olan veya ürtikeryal vaskülit düşünülen hastalar) viral belirteçlerin taranmasının gereksiz olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca bu derlemede viral hepatit serolojisinin bölgeden bölgeye değiştiği üzerinde de durulmaktadır.⁷²

Aynı görüş *Epstein-Barr virus (EBV)*, *Cytomegalovirus (CMV)*, *Influenza A*, *parvo virüs B19* ve *Human Immunodeficiency Virus (HIV)* gibi diğer viral enfeksiyonlar için de geçerlidir. Bu enfeksiyonların KÜ ile ilişkisi tam olarak ispatlanamamıştır.⁶⁹ KÜ'de parazitik enfeksiyonların rolünün araştırıldığı sistematik bir derlemede, erişkin ve pediatrik KSÜ hastalarında parazitik enfeksiyon prevalansının sırasıyla %0-75,4 ve %0-37,8 arasında değiştiği gösterilmiştir. Aynı derlemede erişkinlerde görülen en sık paraziter enfeksiyonların *blastocystis hominis*, *giardia spp.*, *giardia lamblia* ve *entamoeba histolytica* olduğu; çocuklarda ise *ascaris lumbricoides* ve *gi-*

ardia spp. olduğu bildirilmiştir. Antiparaziter tedaviye KSÜ'lü hastaların %64,3'ü cevap vermemiştir. Türkiye bu derlemede yüksek riskli bölgeler arasında yer almaktadır. Eşzamanlı gastrointestinal semptomlar, önceki paraziter enfeksiyon öyküsü, yurtdışına seyahat ve açıklanamayan eozinofili, KSÜ hastalarında paraziter enfeksiyona işaret edebilir ve buna yönelik ileri tetkik yapılması önerilmektedir.⁷³

Onikomikoz, tinea pedis ve mukokutanöz kandidiyazis KSÜ etiolojisinde suçlanmış mantar hastalıklarıdır. Dematofit enfeksiyonları ile ürtiker arasında ilişki olduğunu gösteren ispatlanmış çok az veri mevcuttur. Bazı yayınlarda intestinal kandidiyazisi tedavi edilen olgularda ürtiker lezyonlarının kaybolduğu bildirilmiştir. Fakat bu verilerin randomize kontrollü çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.^{69,70}

Besin ve Besin Maddeleri

Akut ürtiker ve besinler arasında etiyolojik bir ilişki gösterilmiş olmasına rağmen aynı ilişki KSÜ'de halen tartışmalıdır.⁵⁷ 2019 yılında yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada KSÜ'lü hastalarda besin alerjisinin (%3) atopik dermatitin, astımın ve alerjik rinitin kontrol grubuna göre daha sık görüldüğü rapor edilmiştir.⁷⁴ Bir başka çalışmada erken atopik dermatit tanısı alan çocukların ilerleyen yaşlarda KSÜ geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu ortaya konmuştur.⁷⁵

Kronik ürtikerde besin intoleransı, besin alerjilerinden daha sık tarif edilmektedir. Bu durum immünolojik mekanizmaları içermeyen, objektif olarak tekrarlayan besin alımı ile ortaya çıkan semptomlar olarak tanımlanmaktadır Bir dizi besinin KÜ semptomlarını kötüleştirdiği bildirilmiştir. Bu "tetikleyici" yiyecekler arasında alkol, besin katkı maddeleri, deniz ürünleri, bazı sebze ve meyveler, fermente besinler yer almaktadır. Bu hastaların teşhis ve tedavilerinde yemek günlüğü tutmak, oral provakasyon testi (OPT) veya eliminasyon diyetleri yer almaktadır.⁷⁶

Yetişkin ve çocuklarda besin ile ilişkili KÜ olgularının çoğunluğunun psödoalerjik reaksiyon olduğu kabul edilmektedir. Bu reaksiyon IgE aracılı olmayan mekanizmalarla ve daha çok doz bağımlı olarak meydana gelmektedir. Bu reaksiyonun gelişmesi için önceden maruziyet gerekmemekte ve genetik olarak eğilimli kişilerde ortaya çıkmaktadır. Psödoalerjik reaksiyonlar hem doğal içeriklere hem de besin katkı maddelerine karşı oluşabilmektedir. Bu besin ürünleri arasında koruyucular, tatlandırıcılar, suni besin boyaları, sebzeler ve besinlerde (domates, şarap, bitkiler, salisilik asit, portakal yağı, alkol ve yüksek yağlı yiyecekler) yer alan uçucu aromatik bileşikler bulunmaktadır.^{57,77} Bu tip reaksiyonların, gastrik mukozada permabilite değişikliklerine yol açarak klinik tabloları meydana getirdiğine yönelik kanıtlar mevcuttur.⁷⁸

Kronik spontan ürtikerde yiyeceklerin alerjen olarak rolünü belirlemek dört ana sebepten dolayı zordur:^{76,79}

1. Hastaları verdiği tıbbi öykü genellikle güvenilmezdir.
2. Eliminasyon diyetlerinin sonuçları çelişkilidir.
3. Besin için alerjene özgü IgE ölçümü seviyesi zayıf pozitif prediktif değere sahiptir.
4. Çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarla oral yiyecek provokasyon testinin yorumlanması zordur.

Cherrez ve ark. 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada yiyecek alerjisi KSÜ hastalarının %10,7'inde tespit edilmiştir.⁸⁰

Diyet ve KSÜ ile ilgili bir metaanalizde KSÜ'lü hastalara en sık üç tane sistemik diyetin uygulandığı ortaya konmuştur: 1. Psödoalerjen diyeti, 2. Düşük histamin diyeti, 3. Balık ve benzeri deniz ürünlerinin diyetten çıkarıldığı bir diyet. Bu uygulamalar sonrası, hastaların sırasıyla %4,8, %11,7 ve %10,6'sında tam remisyona ulaşıldığı bildirilmiştir. Ayrıca bu metaanalizde, hastaların birçoğunun hikayesinde psödoalerjen öyküsü bulunmadığı ancak tanının düzenli bir diyet sonrası ortaya çıktığı üzerinde durulmaktadır.⁷⁷

Anamnez ve fizik muayene bulguları olmayan KÜ'lü hastalar için, IgE için besin veya inhalanlara karşı, deri veya invitro testlerin ve/veya kapsamlı laboratuvar testlerinin maliyeti yüksek olduğu için uygulanması önerilmemektedir.⁸¹

Otoimmün Hastalıklar

“Örtüşen otoimmün hastalıklar” kavramı, doğası gereği otoimmün olan bozuklukların, bilinen otoimmün hastalığı olan hastalarda artan sıklıkta ortaya çıkması olarak tanımlanır.²⁵ Sistemik lupus eritematozus (SLE), polimiyozit, dermatomiyozit ve romatoid artrit dahil olmak üzere çok sayıda otoimmün durum, KÜ ile ilişkilendirilmiştir.⁸² İsrail'de on iki binden fazla denek üzerinde yapılan büyük bir popülasyon çalışmasında KSÜ'lü kadın hastalarda, çoğunlukla KSÜ tanısından sonraki on yıl içinde teşhis edilen romatoid artrit, Sjögren sendromu, Çölyak hastalığı, tip I diyabet ve SLE gibi hastalıkların insidansında belirgin artış görüldüğü bildirilmiştir. Örtüşen otoimmün durumlar ortaya çıktığında, bunlar sıklıkla KSÜ başlangıcından sonraki ilk on yıl içinde teşhis edilmiştir.⁸³

Otoimmün hastalığın serolojik belirteçlerine daha yakından bakıldığında, kontrol deneklerine kıyasla, KSÜ'lü hastalarda anlamlı derecede daha yüksek anti-TPO antikorları, antinükleer antikorlar (ANA), anti tiroglobulin (anti TG) antikorları, anti-transglütaminaz IgA antikorları, *anti double stranded DNA* (anti-*dsDNA*) antikorları, anti-pariyetal hücre antikorları, anti-kardiolipin antikorları ve romatoid faktör pozitifliği tespit edilmiştir.⁸³

Ayrıca, ortalama trombosit hacminin (OTH), KSÜ hastalarının %29'unda ve kontrol deneklerinin yalnızca %1'inde anormal derecede yüksek olduğu kaydedilmiştir.⁸³ OTH'deki yükselmeler, vücut daha hızlı trombosit ürettiğinde ortaya çıkar ve sistemik enflamasyon seviyeleri ile korelasyon gösterme eğilimindedir.²⁵ Çoğu otoimmün durumda olduğu gibi KSÜ, kadınları erkeklerden daha fazla etkileme eğilimindedir. Ek olarak KSÜ'lü kadınların, erkeklere göre, diğer otoimmün durumları geliştirme olasılığı çok daha yüksektir.⁸³

Kronik spontan ürtiker hastalarının %30-40'ında otoantikorlar bulunur ve bu da bize hastalığın otoimmün bir temeli olduğunu düşündürür. Bu vakalar kronik olarak kategorize edilir ve otoimmün ürtiker (Avrupa tedavi kılavuzlarında) veya antikorla ilişkili KÜ (ABD tedavi kılavuzlarında) olarak adlandırılır.⁵⁹

Kronik spontan ürtiker ile otoimmün troid hastalığı arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. KSÜ'lü hastalarda normal popülasyona göre 2-3 kat daha faz-

la tiroid hastalığı görülmektedir.⁵⁷ Bu hastalarda tiroglobulin ve *TPO* gibi tiroid antijenlerine karşı IgG veya IgE otoantikörleri saptanabilmektedir.⁷⁹ Sistemik bir derlemede KSÜ'lü hastalarda yüksek IgG tiroid otoantikör düzeylerinin (IgG-anti-*TPO*, IgG-anti-TG ve her ikisi) sıklığının %0 ile %53,6 arasında değiştiği bildirilmiştir. Aynı derlemde KSÜ'lü hastalarda yüksek IgE-anti-*TPO* ve IgE-anti-TG oranları sırasıyla %0 ile %54,2 arasında olduğu gösterilmiştir. IgG-anti-*TPO* seviyeleri, diğer tiroid otoantikörlerinden anlamlı derece de yüksek olduğu; hipotroidi ve Haşimato tiroiditi'nin diğer tiroid hastalıklarından daha sık görüldüğü belirtilmiştir.⁸⁴ Ancak, tiroid otoantikör anormalliklerinin çoğunlukla tiroid fonksiyonu anormallikleri ile ilgili olmadığı vurgulanmaktadır.⁷⁹ Ayrıca otoimmün tiroid hastalığı olan KSÜ'lü hastalarda levotiroksin replasmanın hastalığın seyrini etkilemediği gösterilmiştir.⁸⁵ Yazarlar, KSÜ'lü hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin ve tiroid otoantikörlerinin taranmasını, eğer hipo/hipertroidi saptanırsa tedavi edilmesini, normal tiroid fonksiyon testi saptanan ancak tiroid otoantikörleri pozitif olan hastaların ise aralıklı takip edilmesini önermektedirler.^{71,84} KSÜ'lü hastaların %80'inde tiroid disfonksiyonun tanıdan sonraki ilk on yıl içinde teşhis edildiği ve hipotroidizm sıklığının yaşla birlikte arttığı göz önünde bulundurulmalıdır.⁸⁴

Hatada ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sağlıklı popülasyona göre Anti-*dsDNA* düzeyi, KSÜ'lü hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.⁸⁶ Ayrıca başka bir çalışmada KSÜ'lü hastalarda ANA'nın daha yüksek oranda pozitif saptandığı bildirilmiştir.⁸⁷ Rutin olarak ANA bakılması önerilmemekle birlikte, SLE ve diğer bağ dokusu hastalıklarıyla ilişkili semptomu olan kişilerde bakılması tavsiye edilmektedir.^{71,88}

Kronik spontan ürtikerli çocuklarla ilgili yapılan otoimmünite çalışmaları kısıtlıdır. Çocuklarda KSÜ'nün yetişkinlerden çok daha az görüldüğü bildirilmektedir. Ülkemizde yapılan bir retrospektif bir araştırmada KSÜ'lü çocuk hastaların %20,3'ünde tiroid otoantikör varlığı ve %33,3'ünde ANA pozitifliği bildirilmiştir.⁸⁹

Kronik Enflamasyon

Kronik ürtikerin kalıcı ve süregelen olması, hastalığın kronik enflamasyonla olan ilişkisini desteklemektedir. Ayrıca ürtikerde salınan ana mediatör olan histamin, sistemik enflamatuvar yanıtı düzenleyebilmekte ve hücre aracılı bağışıklıkta, örneğin monositler üzerinde belirli etkilere sahip olabilmektedir. Bu sebeplerden ötürü ürtiker, sistemik proenflamatuvar bir durum olarak kabul edilmektedir.^{90,91} Yapılan bir çalışmada normal popülasyona kıyasla KÜ hastaları arasında enflamatuvar hastalıkların sıklığının daha yüksek olduğu saptanmış ve kronik enflamasyonun KÜ'nün kalıcılığında bazı roller oynayabileceği söylenmiştir.⁹²

Ayrıca yapılan birçok çalışmada enflamasyon belirteç (*MMP* vs.) düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir.⁹¹ KÜ'lü hastaların serumlarında C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin düzeyleri de yüksek saptanmıştır. Ayrıca KÜ'lü kişilerde sistemik

vasküler bir enflamasyon olduğu ve bu kişilerin alınan kan örneklerinde *P*-selektin adı verilen hücresel adezyon molekülünün yüksek olduğu bulunmuştur.⁹⁰

Kronik ürtiker ile metabolik sendrom (MS) birlikteliğini inceleyen bir çalışmada, her iki hastalığın birlikte görüldüğü kişilerin daha yaşlı, daha ciddi hastalığa ve daha yüksek enflamatuvar belirteçlere sahip olduğu saptanmıştır.⁹³ KÜ'lü hastalarda MS ve bileşenlerinin daha sık olduğu bilinmektedir.⁹⁴ Asya merkezli bir başka popülasyon çalışmasında ise, hiperlipidemi tanısı konmuş olgular arasında KÜ'nün (KÜ'lü hastalarda hiperlipidemi görülme oranının daha fazla olduğu) daha sık görüldüğü bildirilmiştir.⁹⁵

Enfeksiyöz olmayan kronik enflamatuvar süreçlerin de ürtikerin bir nedeni olabileceği bildirilmiştir. Gastrit, reflü, özofajit, safra yolları veya kesesi iltihabı, çok nadiren kollajen doku hastalıkları ve neoplaziler ürtiker nedeni olarak saptanan enfeksiyöz olmayan enflamatuvar hastalıklardandır.⁵⁷ 2018 yılında yapılan bir çalışmada ise ürtiker hastalarında reflü hastalığının prevelansı sağlıklı kontrollere göre dört kat yüksek bulunmuştur.⁹⁶

Araştırmacılar, OSDT negatif olan bazı hastalarda OPDT'nin pozitif saptanması üzerine KÜ etiolojisinde koagülasyon sisteminin rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir. Çalışmalarda, pıhtılaşma kaskadının KÜ'de aktive olduğu ve önce ekstrinsik yolun, sonra da intrinsik yolun etkilendiği gösterilmiştir.⁹¹ Koagülasyon kaskad proteinlerinin vasküler geçirgenliği veya mast hücre degranülasyonunu etkileyebildiği üzerinde durulmaktadır. Özellikle ciddi KSÜ'lü hastalarda koagülasyon kaskadının aktivasyonu sonucu meydana gelen fibrinolizisin ürünü olan D-dimer düzeyinde artış görülmektedir. Yükselen D-dimer seviyesinin, hastalığın şiddeti ve zayıf antihistaminik cevabıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{90,97} Yine diğer fibrin degranülasyon ürünlerinin ve CRP'nin KSÜ alevlenmesi ile ilişkili olduğu da bilinmektedir.⁹⁰

Kanser ilişkisi

Ürtiker ile kanser arasındaki ilişki tam olarak açığa kavuşmamıştır. Literatürde çok sayıda kanserle ilişkili KÜ olgusu bildirilmiştir. KÜ ile kanser ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada 1155 KSÜ hastası yaklaşık sekiz yıl boyunca takip edilmiş ve beklenen kanser oranı normal toplumdan daha fazla çıkmamıştır. Sonuç olarak KÜ'nün malignite ile ilişkili olmadığı vurgulanmıştır.⁹⁸ Tayvan'da yapılan bir çalışmada malignite, atopi, alerji ve otoimmün hastalık hikayesi olmayan ve iki yıllık süre içinde en az altı ay antihistamin tedavisi alan 12.720 hasta incelenmiştir. Beş yıllık takip sonucu KSÜ'lü hastalarda kanser görülme oranları ulusal kayıt sistemindeki görülme oranları ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada KSÜ hastalarında kanser görülme oranının arttığı bildirilmiştir. Özellikle hematolojik malignitelerde artış saptanırken, 20-39 yaş arası kişilerde malignite görülme oranlarının daha fazla olduğu saptanmıştır.⁹⁹ 2018 yılında yayınlan bir çalışmada KÜ'ye eşlik eden maligniteler incelenmiş ve olguların %68'inde karsinom, %24'ünde hematolojik

malignite, %24'ünde troid bezinin papiller karsinomu, bir olguda seminom ve bir olguda astrositom saptanmıştır.¹⁰⁰

Diğer Etiyolojik Faktörler

Kadınlarda gözlenen prevalans ve ciddiyet artışı, cinsiyet hormonlarının KSÜ üzerindeki olası bir etkisi hakkında spekülasyona yol açmıştır, ancak bu ilişki için mevcut veriler azdır. Bu bağlamda, KÜ'nün endokrinopatiler, adet döngüsü, gebelik, menopoz ve hormonal kontraseptifler veya hormon replasman tedavisi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ortamdaki hormonal dalgalanmaların ve seks hormonlarının salınımındaki değişimlerin ürtikerin tetiklenmesi, sürdürülmesi veya şiddetlenmesindeki etkisinin göz önünde bulundurulması önerilmektedir.¹⁰¹

Kronik spontan ürtikerli hastalarda birçok çalışma stresin rolü üzerinde durmaktadır. Stress iki yönlü olarak etkileşim göstermektedir: 1. Kronik cilt hastalıkları psikolojik sıkıntıyı artırabilmektedir. 2. Kronik stres bir KÜ tetikleyici olabilmektedir.¹⁰² KSÜ'lü hastalarda, yaşam düzeyi stresinin ve algılanan stresin daha yüksek bulunduğu; hastalığın başlangıcından önce stresli yaşam olayları yaşandığı ortaya konmuştur.^{103,104} KÜ'lü hastalarda en sık saptanan psikiyatrik bozukluklar yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen depresyon ve anksiyetedir.¹⁰⁵ 2019 yılında yapılan bir çalışmada KÜ'lü hastalarda depresif ve anksiyöz semptomların görülme sıklığı %48 olarak bildirilmiştir.¹⁰⁶ Yapılan bir metaanalizde, herhangi bir psikopatolojik durumun genel yaygınlığı KÜ'lü hastalarda (%31,6) sağlıklı popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur.¹⁰⁷ Tüm bunlara rağmen psikiyatrik komorbiditeleri tedavi etmenin rolü henüz açıklığa kavuşmamıştır.⁹⁰

Son dönemde vitamin D düzeyi ile KSÜ arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır. KSÜ'lü hastalardaki D vitamini eksikliği, %34,3-89,7 oranında saptanmış ve bu oran kontrol grubundakilerden (%0-68,9) daha yüksek bulunmuştur. KSÜ hastalarında D vitamini desteği ile ilgili yedi çalışma gözden geçirilmiş, yüksek dozlarda D vitamini takviyesi sonrasında hastalıkta iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir. Sonuç olarak, 4-12 hafta boyunca yüksek doz D vitamini takviyesinin hastalık aktivitesini azalttığına yönelik bulgular mevcuttur.¹⁰⁸

Kronik spontan ürtikerde hastalık süresi, şiddeti, aktivitesi ve remisyona kadar geçen süre için kullanılabilecek biyobelirteçler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kronik Spontan Ürtikerde Kullanılan Biobelirteçler ve Hastalıkla İlişkisi¹⁴

Anti-TPO pozitifliği
<ul style="list-style-type: none"> • Daha uzun hastalık süresi ile ilişkili • Hastalığın ciddiyetiyle ilişkisi yok
OSDT ve OPDT pozitifliği
<ul style="list-style-type: none"> • Daha şiddetli hastalık ile ilişkili • Hastalığın remisyon zamanıyla ilişkisi yok
IL-17, IL-31 ve IL-33 düzeyleri
<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek düzeyleri daha şiddetli hastalıkla ilişkili • IL-31 düzeyindeki yükseklik şiddetli kaşıntı ile ilişkili
CRP düzeyleri
<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek düzeyleri daha kısa hastalık süresi ile ilişkili • Yüksek düzeyleri hastalık aktivitesiyle ilişkili

Anti-TPO: anti-tiroidperoksidaz, OSDT: otolog serum deri testi, OPDT: otolog plazma deri testi, IL: interleükin, CRP: C-reaktif protein

Kaynaklar

1. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, Hartmann K, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181(5):321-33.
2. Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol* 2014;14(7):478-94.
3. Hong GU, Ro JY, Bae Y, Kwon I-H, Park G-H, Choi YH, et al. Association of TG2 from mast cells and chronic spontaneous urticaria pathogenesis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117(3):290-7.
4. Kay A, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. *Br J Dermatol* 2015;172(5):1294-1302.
5. Tedeschi A, Asero R, Marzano A, Lorini M, Fanoni D, Berti E, et al. Plasma levels and skin-eosinophil-expression of vascular endothelial growth factor in patients with chronic urticaria. *Allergy* 2009;64(11):1616-22.
6. Tedeschi A, Asero R, Lorini M, Marzano A, Cugno M. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in chronic urticaria patients correlate with disease severity and C-reactive protein but not with circulating histamine-releasing factors. *Clin Exp Allergy* 2010;40(6):875-81.
7. Kasperska-Zajac A, Sztylec J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy* 2011;41(10):1386-91.
8. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micalletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and angioedema: an update on classification and pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54(1):88-101.
9. Claveau J, Lavoie A, Brunet C, Bédard PM, Hébert J. Chronic idiopathic urticaria: possible contribution of histamine-releasing factor to pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(1 Pt 1):132-7.
10. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynek A, Kita H, Clark P, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol* 2014;171(3):505-11.

11. Nettis E, Dambra P, Loria MP, Cenci L, Vena GA, Ferrannini A, et al. Mast-cell phenotype in urticaria. *Allergy* 2001;56(9):915.
12. Smith CH, Kepley C, Schwartz LB, Lee TH. Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(3):360-4.
13. Bédard P, Brunet C, Pelletier G, Hébert J. Increased compound 48/80 induced local histamine release from nonlesional skin of patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78(6):1121-5.
14. Ensina LF, Cusato-Ensina AP, Cardona R. Advances in the pathogenesis representing definite outcomes in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19(3):193-7.
15. Raap U, Gehring M, Kleiner S, Rüdrieh U, Eiz-Vesper B, Haas H, et al. Human basophils are a source of-and are differentially activated by-IL-31. *Clin Exp Allergy* 2017;47(4):499-508.
16. Jain S. Pathogenesis of chronic urticaria: an overview. *Dermatol Res Pract* 2014;2014:674709.
17. Sterba PM, Hamilton RG, Saini SS. Suppression of basophil FcεRI activation by serum from active chronic idiopathic/spontaneous urticaria (CIU/CSU) subjects. *J Invest Dermatol* 2015;135(5):1454-56.
18. Oliver ET, Sterba PM, Devine K, Vonakis BM, Saini SS. Altered expression of chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells on blood basophils and eosinophils in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(1):304-306.e1.
19. Saini SS, Omachi TA, Trzaskoma B, Hulter HN, Rosén K, Sterba PM, et al. Effect of omalizumab on blood basophil counts in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Invest Dermatol* 2017;37(4):958-61.
20. Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, Skov PS, Hawro T, Frischbutter S, et al. Eosinopenia, in chronic spontaneous urticaria, is associated with high disease activity, autoimmunity, and poor response to treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(1):318-325. e5.
21. Altrichter S, Frischbutter S, Fok JS, Kolkhir P, Jiao Q, Skov PS, et al. The role of eosinophils in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(6):1510-6.
22. Gleich G, Klion A, Lee J, Weller P. The consequences of not having eosinophils. *Allergy* 2013;68(7):829-35.
23. Altman K, Chang C. Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45(1):47-62.
24. Turner H, Kinet J-P. Signalling through the high-affinity IgE receptor FcεRI. *Nature* 1999;402(6760 Suppl):B24-30.
25. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol* 2019;10:627.
26. Yamasaki S, Saito T. Progress in allergy signal research on mast cells: signal regulation of multiple mast cell responses through FcεRI. *J Pharmacol Sci* 2008;106(3):336-40.
27. Bugajev V, Bambousková M, Dráberová L, Dráber P. What precedes the initial tyrosine phosphorylation of the high affinity IgE receptor in antigen-activated mast cell? *FEBS Lett* 2010;584(24):4949-55.
28. Siraganian RP, de Castro RO, Barbu EA, Zhang J. Mast cell signaling: the role of protein tyrosine kinase Syk, its activation and screening methods for new pathway participants. *FEBS Lett* 2010;584(24):4933-40.
29. Saini SS, Paterniti M, Vasagar K, Gibbons Jr SP, Sterba PM, Vonakis BM. Cultured peripheral blood mast cells from chronic idiopathic urticaria patients spontaneously degranulate upon IgE sensitization: relationship to expression of Syk and SHIP-2. *Clin Immunol* 2009;132(3):342-8.
30. Gimborn K, Lessmann E, Kuppig S, Krystal G, Huber M. SHIP down-regulates FcεRI1-induced degranulation at supraoptimal IgE or antigen levels. *J Immunol* 2005;174(1):507-16.
31. Vonakis BM, Gibbons Jr S, Sora R, Langdon JM, MacDonald SM. Src homology 2 domain-containing inositol 5'phosphatase is negatively associated with histamine release to human recombinant histamine-releasing factor in human basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5):822-31.
32. Vonakis BM, Vasagar K, Gibbons SP, Jr., Gober L, Sterba PM, Chang H, et al. Basophil FcεRI histamine release parallels expression of Src-homology 2-containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(2):441-8.

33. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983;119(8):636-40.
34. Grattan C, Wallington T, Warin R, Kennedy C, Lbradfield J. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986;114(5):583-90.
35. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988;90(2):213-7.
36. Hide M, Francis DM, Grattan C, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328(22):1599-1604.
37. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991;21(6):695-704.
38. Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clin Exp Dermatol* 2008;33(6):754-8.
39. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005;60(2):256-8.
40. Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, Sterba PM, Saini SS. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *J Invest Dermatol* 2008;128(8):1956-63.
41. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(5):1113-7.
42. Kocatürk E, Kavala M, Kural E, Sarigül S, Zindancı I. Autologous serum skin test vs autologous plasma skin test in patients with chronic urticaria: evaluation of reproducibility, sensitivity and specificity and relationship with disease activity, quality of life and anti-thyroid antibodies. *Eur J Dermatol* 2011;21(3):339-43.
43. Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R, et al. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. *Allergy* 2014;69:683-91.
44. Cugno M, Tedeschi A, Asero R, Meroni PL, Marzano AV. Skin autoimmunity and blood coagulation. *Autoimmunity* 2010;43(2):189-94.
45. Rorsman H. Basophilic leucopenia in different forms of urticaria. *Allergy* 1962; 17(2): p. 168-184.
46. Rorsman H, Slatkin MW, Harber LC, Baer RL. The basophile leukocyte in urticarial hypersensitivity to physical agents. *J Invest Dermatol* 1962;39(6):493-9.
47. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, Preusse P, Freier D, Church MK, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142(3):876-82.
48. de Montjoye L, Herman A, Hendrickx E, Chéou P, Blanchetot C, Hofman E, et al. Increased expression of IL-24 in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2019;74(9):1811-1813.
49. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(6):1772-1781.e1.
50. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcεpsilonRIα autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998;101(1):243-51.
51. Auyeung P, Mittag D, Hodgkin PD, Harrison LC. Autoreactive T cells in chronic spontaneous urticaria target the IgE Fc receptor 1α subunit. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(3):761-768.e4.
52. Hidvégi B, Nagy E, Szabó T, Temesvári E, Marschalkó M, Kárpáti S, et al. Correlation between T-cell and mast cell activity in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132(2):177-82.
53. O'donnell B, O'neill C, Francis D, Niimi N, Barr R, Barlow R, et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140(5):853-8.

54. Bozek A, Krajewska J, Filipowska B, Polanska J, Rachowska R, Grzanka A, et al. HLA status in patients with chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153(4):419-23.
55. Chen J, Tan Z, Li J, Xiong P. Association of HLA-DRB1, DQB1 alleles with chronic urticaria. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2005;25(3):354-6.
56. Grattan CEH, Alexander MM. Urticaria. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, ed. *Rook's Textbook of Dermatology*. 9th ed. West Sussex: John Wiley & Sons; 2016. p. 42.1-42.18.
57. Göncü EK, Aktan Ş, Atakan ZN, Bülbül Başkan E, Erdem T, Koca R, et al. Türkiye ürtiker tanı ve tedavi kılavuzu-2016. *TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 2016;50(3):82-98.
58. Bülbül Başkan E. Kronik Spontan Ürtikerde Etiyoloji ve Patogenez. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2015;8:13-9.
59. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: a comprehensive review: epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol* 2018;79(4):599-614.
60. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(2):245-51.
61. Erbagci Z. Multiple NSAID intolerance in chronic idiopathic urticaria is correlated with delayed, pronounced and prolonged autoreactivity. *J Dermatol* 2004;31:376-82.
62. Zembowicz A, Mastalerz L, Setkowicz M, Radziszewski W, Szczeklik A. Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol* 2003;139(12):1577-82.
63. Gu H, Li L, Gu M, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:486974.
64. Abdou AG, Elshayeb EI, Farag AG, Elnaidany NF. *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies. *Int J Dermatol* 2009;48(5):464-9.
65. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(4):362-9.
66. Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(5):861-4.
67. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73(7):1393-414.
68. Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5(1):10.
69. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(5):387-96.
70. Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Infections and chronic spontaneous urticaria. A review. *Hautarzt* 2010;61(9):758-64.
71. Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: Pathogenesis and Treatment Considerations. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9(6):477-82.
72. Kolkhir P, Pereverzina N, Olisova O, Maurer M. Comorbidity of viral hepatitis and chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Allergy* 2018;73(10):1946-53.
73. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites—a systematic review. *Allergy* 2016;71(3):308-22.
74. Rosman Y, Hershko AY, Meir-Shafirir K, Kedem R, Lachover-Roth I, Mekori YA, et al. Characterization of chronic urticaria and associated conditions in a large population of adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2019;81(1):129-35.
75. Kitsioulis NA, Papadopoulos NG, Kostoudi S, Manousakis E, Douladiris N, Xepapadaki P. Assessment of atopic dermatitis as a risk factor for chronic spontaneous urticaria in a pediatric population. *Allergy Asthma Proc* 2018;39(6):445-8.

76. Jaros J, Shi VY, Katta R. Diet and Chronic Urticaria: Dietary Modification as a Treatment Strategy. *Dermatol Pract Concept* 2019; 10:e2020004-e.
77. Cornillier H, Girardeau B, Samimi M, Munck S, Hacard F, Jonville-Bera A-P, et al. Effect of diet in chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2019; 99(2):127-32.
78. Buhner S, Reese I, Kuehl F, Lochs H, Zuberbier T. Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy* 2004;59(10):1118-23.
79. Hide M, Takahagi S, Hiragun T. Urticaria and Angioedema. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, ed. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. New York: McGraw Hill; 2019. p. 684-709.
80. Cherrez Ojeda I, Vanegas E, Felix M, Mata V, Cherrez S, Simancas-Racines D, et al. Etiology of chronic urticaria: the Ecuadorian experience. *World Allergy Organ J* 2018;11(1):1.
81. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1270-7.
82. Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14(2):59.
83. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(5):1307-13.
84. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, et al. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy* 2017; 72:1440-60.
85. Kiyici S, Gul O, Baskan E, Hacıoglu S, Budak F, Erturk E, et al. Effect of levothyroxine treatment on clinical symptoms and serum cytokine levels in euthyroid patients with chronic idiopathic urticaria and thyroid autoimmunity. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35(6):603-7.
86. Hatada Y, Kashiwakura J, Hayama K, Fujisawa D, Sasaki-Sakamoto T, Terui T, et al. Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161(Suppl 2):154-8.
87. Viswanathan RK, Biagtan MJ, Mathur SK. The role of autoimmune testing in chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(5):337-341.e1.
88. Kolkhir P, Pogorelov D, Olisova O, Maurer M. Comorbidity and pathogenic links of chronic spontaneous urticaria and systemic lupus erythematosus—a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2016;46(2):275-87.
89. Arıkoğlu T. Çocukluk çağındaki kronik ürtikerli olguların etiyolojik açıdan değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2017;12(4):251-7.
90. Darlenski R, Kazandjieva J, Zuberbier T, Tsankov N. Chronic urticaria as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014;32(3):420-3.
91. Asero R, Tedeschi A, Marzano AV, Cugno M. Chronic urticaria: a focus on pathogenesis. *F1000Res* 2017;11;6:1095.
92. Chu C-Y, Cho Y-T, Jiang J-H, Eve I, Lin C, Tang C-H. Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Taiwan: A nationwide population-based study. *J Dermatol Sci* 2017;88(2):192-8.
93. Ye YM, Jin HJ, Hwang EK, Nam YH, Kim JH, Shin YS, et al. Co-existence of chronic urticaria and metabolic syndrome: clinical implications. *Acta Derm Venereol* 2013;93(2):156-60.
94. Shalom G, Magen E, Babaev M, et al. Chronic urticaria and the metabolic syndrome: a cross-sectional community-based study of 11 261 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32:276-81.
95. Chung S-D, Wang K-H, Tsai M-C, Lin H-C, Chen C-H. Hyperlipidemia is associated with chronic urticaria: a population-based study. *PLoS One* 2016;11(3):e0150304.
96. Aitella E, De Bartolomeis F, Savoia A, Fabiani M, Romano M, Astarita C. The overlap syndrome of urticaria and gastroesophageal reflux disease. *PLoS One* 2018;13(11):e0207602.
97. Ferrer M. Immunological events in chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy* 2015;25;5:30.
98. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Wahlgren C, Eklund G. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. *Br J Dermatol* 1990;123(4):453-6.

99. Chen Y-J, Wu C-Y, Shen J-L, Chen T-T, Chang Y-T. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2012;148(1):103-8.
100. Larenas-Linnemann D, Saini SS, Azamar-Jacome A, Maurer M. Chronic urticaria can be caused by cancer and resolves with its cure. *Allergy* 2018;73(7):1562-6.
101. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L, Maurer M. Factors linked to disease severity and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(6):964-71.
102. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychological Stress and Chronic Urticaria: A Neuro-immuno-cutaneous Crosstalk. A Systematic Review of the Existing Evidence. *Clin Ther* 2020; 42:771-82.
103. Chung MC, Symons C, Gilliam J, Kaminski ER. Stress, psychiatric co-morbidity and coping in patients with chronic idiopathic urticaria. *Psychol Health* 2010;25(4):477-90.
104. Malhotra S, Mehta V. Role of stressful life events in induction or exacerbation of psoriasis and chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74(6):594.
105. Engin B, Uguz F, Yilmaz E, Özdemir M, Mevlitoglu I. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(1):36-40.
106. Tat TS. Higher levels of depression and anxiety in patients with chronic urticaria. *Med Sci Monit* 2019;4;25:115-20.
107. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy* 2019; 9:42.
108. Tuchinda P, Kulthanan K, Chularojanamontri L, Arunkajohnsak S, Sriussadaporn S. Relationship between vitamin D and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Clin Transl Allergy* 2018;4;8:51.

5.2.3. KLİNİK

Emel BÜLBÜL BAŞKAN

Kronik spontan ürtiker (KSÜ) tanımı, altı hafta veya daha uzun süren yineleyici özellikte ürtiker ve/veya anjioödem (AE) atakları için kullanılmaktadır. Güncel EA-ACI/GA²LEN/EDF/WAO ürtiker rehberinde, izole AE olguları da kronik ürtiker başlığı altında değerlendirilmiştir. KSÜ olgularının yaklaşık yarısında ürtiker ve AE birlikte ortaya çıkarken, olguların %40'ında tek başına ürtiker ve yaklaşık %10'unda tek başına AE'ye rastlanmaktadır.^{1,2} KSÜ'nün ortalama süresi 2-4 yıldır. Hastalık olguların %30-50'sinde ilk yıl içinde gerilemektedir.³

“Spontan ürtiker” ifadesi ise, bu formu çoğu fiziksel uyaranlarla tetiklenen “uyarılabilir” ürtiker tiplerinden ayırt etmek için kullanılmaktadır. KSÜ %20 oranında kronik uyarılabilir ürtikerlerle (KUÜ)- en sık semptomatik dermografizm, kolinerjik veya soğuk ürtikeri ile birlikte görülür. KSÜ yetişkin yaş grubunda bölgesel farklılıklar gösterse de %0,5-1 oranında ve kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir, ancak 15 yaş altında cinsiyet ayrımı yoktur.⁴

KRONİK SPONTAN ÜRTİKERDE DERMATOLOJİK BULGULAR

Ürtiker lezyonlarının üç tipik özelliği vardır (Resim 1-2):

1. Değişken boyutlarda ödemli, etrafı eritemle çevrili papül ve plakların oluşumu
2. Kaşıntı
3. 30 dakika ile 24 saat arasında değişen sürelerde iz bırakmadan iyileşme



1



2

Resim 1-2. Gövde ön yüzünde yerleşmiş eritemli ödemli papül ve plaklar karakteristik ürtiker lezyonlarını temsil etmektedir.

Ürtiker lezyonları, yuvarlak, anüler veya serpijinöz olabilir ve vücudun her yerinde ortaya çıkabilir. Travma veya sürtünmeyle karşılaşan vücut bölgelerinde daha sık görülür. Yukarıda da belirtildiği gibi, tipik ürtiker plakları, herhangi bir iz bırakmadan tümüyle geriler. Çok ender olarak, şiddetli kaşımaya bağlı gelişen yüzeysel erozyonlara (ve hatta krutlara) rastlanabilir. İlaç baskısı altındayken lezyonlar deri seviyesine inebilir. 24 saatten uzun süren, ağrı ve yanma duyumunun belirgin olduğu lezyonlar gelişiyor ve iyileşirken deride morumsu renk değişikliğine yol açıyorsa vaskülitik bir süreçten kuşkulanılabilmektedir.

Klinik tabloya AE eşlik ettiğinde sıklıkla asimetrik; dudak, yanak, periorbital bölgeler, ekstremiteler ve genital bölgelere yerleşen, epizodik seyirli, submukozal veya subkutan şişlikler görülür. Ürtikere eşlik eden ve dakikalar veya saatler içinde ortaya çıkan bu lezyonlar, genellikle 24-48 saat içinde geriler, bazen kalış süreleri 72 saate kadar uzayabilir.^{1,2}

KRONİK SPONTAN ÜRTİKERDE SİSTEMİK SEMPTOMLAR

Kronik spontan ürtikerin belirtileri deride sınırlı kalabilmekle birlikte, bazı hastalarda sistemik semptomlar da görülebilmektedir. KSÜ hastalarında özellikle alevlenme dönemlerine gastrointestinal semptomlar, *flushing*, eklem ağrısı veya eklemlerde şişlik, çarpıntı, başağrısı/halsizlik ve *wheezing* klinik tabloya eşlik edebilir. Epidemiyolojik bir çalışmaya göre olguların %39,4'ünde deri dışı belirtilere rastlanmaktadır.^{5,6} Örneğin, ürtiker hastalarının %9,1'inde dispne, rinore ve gözlerde iritasyon saptanmıştır. Bazı araştırmacılar, kronik ürtiker hastalarında %40'a varan oranlarda bulantı, kusma ve epigastrik abdominal ağrı gibi semptomların saptanması nedeniyle, "kronik gastrointestinal ürtiker" tanımını gündeme getirmişlerdir.⁷

Alerjik reaksiyonlar, özellikle anafilaksi, sırasında kalpteki mast hücrelerinin degranulasyonu ile ortaya çıkan vazoaaktif maddelerin etkisiyle, koroner kan akımı ve kontraktıl fonksiyonda zayıflama görülebilir. Akut koroner sendromların mast hücre degranulasyonu ile birlikte görülmesi "*Kounis sendromu*" olarak adlandırılır ve kronik ürtikere eşlik edebildiğine ilişkin veriler vardır.^{6,8} Bu sendromun en sık rastlanan tipinde kardiyak enzimler yükselmeden de koroner arter spazmı gelişmektedir. İkinci tipi akut miyokard enfarktüsü gibi klinik tablo sergilerken, üçüncü tipinde koroner arterlerde tromboz gelişir. Dolayısıyla kronik ürtiker tablosuna yineleyen kardiyak semptomlar eşlik ediyorsa *Kounis sendromu* akla getirilmelidir.⁹ Kronik ürtikerde hipertansiyon görülme riski toplumdan 1,37 kat daha fazladır ve hipertansiyonun eşlik ettiği olgularda, KSÜ'nün süresi uzamaktadır.¹⁰

Kronik spontan ürtikerde serebellar aktivitenin bozulduğu ve striatum disfonksiyonun görüldüğüne ilişkin veriler bulunmaktadır.¹¹ Literatürde ürtiker ve AE'ye eşlik eden artrit ve/veya artraljisi olan ve kompleman dahil laboratuvar çalışmaları normal bulunan dokuz olgu bildirilmiş ve "*AHA sendromu*" (*arthritis, hives, angioedema*) olarak adlandırılmıştır.¹²

PEDIATRİK VE GERİATRİK KRONİK SPONTAN ÜRTİKER

Pediyatrik olgularda KSÜ tablosu %0,58-0,86 oranında görülmekte ve cinsiyet ayrımı göstermemektedir. Kronik ürtiker prevalansı altı yaş üzerinde, altı yaş altındaki gruba göre daha siktir. ¹³ Olguların %50'si beş yıl içinde semptomsuz hale gelmektedir. ^{14,15} İyileşme oranları erkek çocuklarında ve 10 yaş altındakilerde daha iyi bulunmuştur. ¹⁴ KSÜ'lü pediatrik olgularda atopi prevalansı (%28,1) normal popülasyondan daha yüksek bulunmuştur. ¹⁶ Kore merkezli, 4076 çocuğun değerlendirildiği bir araştırmada ise, atopi KSÜ'den ziyade akut alerjik ürtikerle ilişkili bulunmuştur. ¹⁷ KSÜ'lü çocuklarda tiroid patolojisi prevalansının (%6,4), yetişkin KSÜ olgularından daha düşük oranda olduğu bildirilmektedir. Ancak, otoimmün patolojiler KSÜ ortaya çıktıktan yıllar sonra da gelişebilir. Çocuk hastalarda KSÜ'ye *Celiac* hastalığının (%5 oranında) eşlik edebildiği gösterilmiştir. Bazı olgularda glutensiz diyetle 5-10 hafta içinde tam remisyona sağlanabilmektedir. ¹⁸

Pediyatrik KSÜ olgularının %5-14'üne AE eşlik eder. Bu oran yetişkinlerde belirlenenenden (%30-50) daha düşüktür. ¹⁸ Altmış yaş üzeri KSÜ'lü olgulardaki klinik bulguların, daha genç hastalarda görülen bulgularla karşılaştırıldığı bir çalışmada, yaşlı hastalarda atopik dermatitin KSÜ tablosuna daha sık eşlik ettiği, ancak aspirin intoleransı oranının daha düşük olduğu belirlenmiştir. Kronik ürtiker yaşlı popülasyonda daha az sıklıkla (%4,1) görülmektedir. Bu popülasyonda hastalığın daha kısa süreli olabileceğini, tiroid otoantikör ve otolog serum deri testi pozitifliğinin (OSDT) daha fazla oranda saptanabileceğini gösteren yayınlar vardır. ¹⁹⁻²¹ KSÜ'nün pediatrik ve geriatrik yaş gruplarındaki özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

KRONİK SPONTAN ÜRTİKER FENOTİPLERİ

İspanya merkezli 1056'dan fazla hasta üzerinde yapılan retrospektif gözlemsel bir çalışmada hastalar (KSÜ, KUÜ, KSÜ ve KUÜ, tek veya çok ataklı KSÜ, 45-65 yaş arası ve üzeri, erken ve geç başlangıçlı ve OSDT pozitif ve negatif olanlar olarak) sınıflandırılmış ve karşılaştırılmıştır. Sonuçta, özellikle kadınlarda OSDT'nin daha

Tablo 1. Pediatrik ve geriatrik KSÜ özellikleri

Pediyatrik KSÜ	Geriyatrik KSÜ
Çok az çalışma var	Neredeyse hiç çalışma yok
Yetişkinlere yakın oranda görülür	Genç yetişkinlerden daha sık görülebilir
Yetişkinlerden daha az sıklıkla anjioödem eşlik eder	Otoantikörlere daha fazla rastlanır
Otoantikörlere daha az rastlanır	Tedavide komorbiditeler sınırlama yaratabilir
Kadın erkek ayrımı yoktur	Sedatif antihistaminlerin yan etkileri daha fazla görülür
Tedaviye yanıt daha iyi	Ayrırcı tanıda ürtikeryal vaskülit ve <i>Schnitzler</i> sendromu akla getirilmelidir
Ayrırcı tanıda otoenflamatuvar hastalıklar düşünülmelidir	

yüksek oranda pozitif olduğu saptanmış; yalnızca KUÜ tanısı konulan hastaların daha genç olduğu, bu hastalarda AE'nin daha az görüldüğü ve tedavilere daha iyi yanıt alındığı belirlenmiştir. OSDT pozitifliği ve eşlik eden KUÜ varlığında ürtiker aktiviteleri daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma, hastalığı fenotiplere ayırma ve buna göre klinik seyir ve tedavi yanıtını belirlemeye yönelik girişimlerin önemini ortaya koymaktadır²². Yine de, genelleme yapabilmek için ileri çalışmaların gerektiği vurgulanmalıdır. (Tablo 2)

KRONİK SPONTAN ÜRTİKERDE KOMORBİDİTELER

Kronik spontan ürtikere bazı otoimmün hastalıklar eşlik edebilir ve bu oran literatürde %27,5'e kadar çıkmaktadır. Bunların arasında tiroid hastalıkları, psoriasis, vitiligo, pernisiyöz anemi, *Celiac* hastalığı, *Sjögren* Sendromu, sistemik lupus eri-

Tablo 2. KSÜ Fenotipleri ve Özellikleri

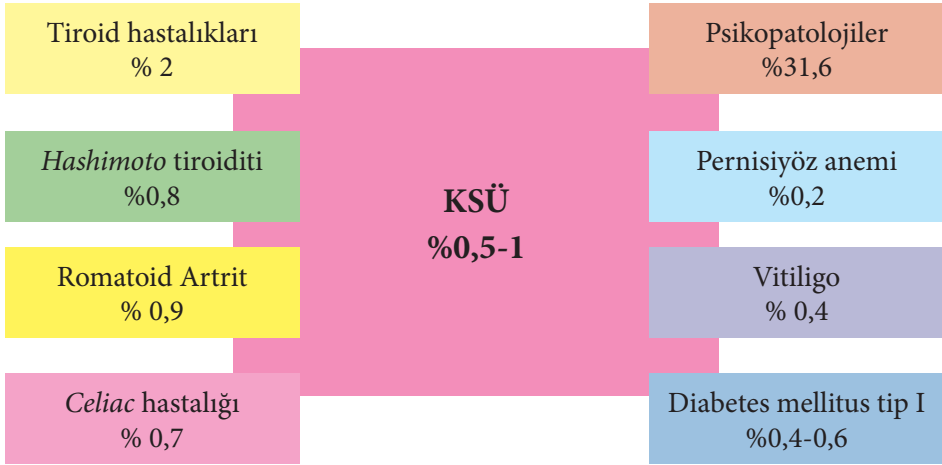
	KSÜ	KUÜ	KSÜ + KUÜ	Yineleyen KSÜ	45-65 yaş	>65 yaş	OSDT pozitif
Kadın predominansı	+	-	+	+	+	+	++
Genç hasta		+					
+KUÜ			+	-	-		
Tiroid hastalığı	+	-			+		
Atopi			+			-	
Psikiyatrik hst.	+	-		-			
Metabolik sendrom					+	+	
Stres	+	-		+			
İlaçlar	+	-				+	+
Enfeksiyon					+		
Anjioödem		-					
Uzun süreli hastalık		+	+	+	+		
Yüksek hastalık aktivitesi			+				+
OSDT pozitifliği						-	+
Antihistaminlere yanıt		+					

KUÜ: kronik uyarılabilir ürtiker, OSDT: otolog serum deri testi

tematozus (SLE), romatoid artrit (RA) ve tip I diyabet sayılabilir. Tiroid disfonksiyonuna KSÜ hastalarında daha sık rastlandığına ilişkin literatürde güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Hipotiroidizm ve *Hashimoto* tiroiditi, KSÜ'ye hipertiroidizm ve *Graves* hastalığından daha çok eşlik etmektedir. Bu durum, yetişkinlerde pediatrik olgulardan, kadınlarda ise erkeklerden daha sıktır. Ayrıca KSÜ hastalarında IgG-anti-TPO ve IgG antitiroid otoantikörleri artmış bulunabilmektedir. İlginç olarak, KSÜ hastalarının %15'inden fazlasının ailelerinde bir otoimmün hastalık öyküsü vardır (Şekil 1).²³

Danimarka kayıt sisteminden elde edilen verilerin incelenmesinde, kronik ürtiker hastalarında RA, SLE, tiroidit ve vitiligo ile depresyon prevalansının artmış olduğu saptanmıştır. Tanı anında komorbiditesi olmayan hastalarda, bu hastalıkların gelişme riski de yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla, kuşku olgularda izlem ve düzenli tarama uygun olacaktır.²⁴

Psikiyatrik komorbiditelere KSÜ hastalarında sağlıklı bireylerden daha sık rastlanmakta; anksiyete bozuklukları, depresyon, intihar düşüncesinden bağımlılıklara kadar değişen spektrumda komorbiditelere rastlanabilmektedir. Bir sistematik derleme ve meta-analizde kronik ürtiker hastalarında herhangi bir psikopatoloji görülme oranı %31,6 olarak bildirilmiştir.²⁵ Ürtiker şiddeti ve süresi ile komorbidite arasında ilişki bulunamamıştır, ancak psikiyatrik ilaç veya diğer destek tedavileri ile ürtikerin gerileyebileceğine ilişkin olgu serileri vardır.²⁶ Neden-sonuç ilişkisi net olarak bilinmese de, hastaların bu açıdan değerlendirilmesi önerilmektedir.



Şekil 1. KSÜ'ye eşlik eden komorbiditeler.

KRONİK SPONTAN ÜRTİKERDE AYIRICI TANI

Tablo 3'te KSÜ'nün ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar görülmektedir. Dermatolojik muayenede lezyonların 24 saatten uzun süreyle aynı yerde kalıp kalmadığı, gerilerken iz bırakıp bırakmadığı dikkatle belirlenmeye çalışılmalıdır. Uzun süren, gerilerken iz bırakan urtikeryal lezyonlara eşlik eden halsizlik, bitkinlik, ateş ve eklem ağrıları "ürtikeryal vaskülit" olasılığını akla getirmeli; lezyonel deri biyopsisi ve vaskülitte yönelik uygun incelemeler yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda (sık görülmeseler de) otoenflamatuvar hastalıklar büyük önem taşır. Bu hastalıklarda gelişen "ürtikeryal" lezyonlar, klasik "ürtiker" görüntüsünde değildir. Daha simetrik, daha düz, solid, stabil lezyonlar ve eritemli yamalar gelişir. Lezyonların kalış süresi 24 saate dek uzayabilir, kaşıntıdan çok yanma ve ağrı yakınmaları vardır ve AE çok ender görülür. Ayrıca hastalarda urtikeryal lezyonların yanısıra; ateş, lenfadenopati, artralji/ artrit, miyalji ve baş ağrısı gibi bulgulara rastlanır. Kuşkulanılan durumlarda deri biopsisi ve gen mutasyon analizleri tanıda yardımcı olabilir.^{2,27} Tek başına AE ile ortaya çıkan tablolarda, (öncelikle) bradikininle ilişkili AE formları akla gelmelidir (Tablo 2).

Tablo 3. KSÜ'de Ayırıcı Tanı

Klasik urtikeryal lezyonları olan hastalık ve sendromlar	Sabit atipik urtikeryal lezyonlar
Kriyopirin aracılı otoenflamatuvar hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> · Ailesel soğuk otoenflamatuvar sendromu <i>Muckle-Wells</i> sendromu · Kronik infantil nörolojik kutanöz artiküler sendromu <i>Schnitzler</i> sendromu 	Kutanöz lupus eritematozus Ürtikeryal vaskülit Kutanöz mastositoz Ürtikerya pigmentoza <i>Sweet</i> Sendromu Sabit ilaç döküntüsü Büllöz pemfigoid Retiküler eritematöz musinözis

Anahtar Özellikler

- Kronik spontan ürtiker yalnızca deriyi etkilemez. Başta gastrointestinal ve kardiyak sistem olmak üzere farklı organ tutulumları görülebilir.
- Kronik spontan ürtikere eşlik eden komorbiditeler arasında psikiyatrik patolojiler ve otoimmün tiroid hastalıkları başta yer almaktadır. Hipertansiyon varlığı uzun süreli hastalığa işaret edebilir.
- Kronik spontan ürtiker, pediatrik olgularda yetişkinlerden farklı olarak cinsiyet ayrımı yapmaz. AE daha az sıklıkla eşlik eder ve otoimmün hastalıklarla birliktelik olasılığı yaşla artar.
- Ürtikeryal lezyonlara eşlik eden ateş ve eklem ağrısı öncelikle otoenflamatuvar hastalıkları düşündürmeli, pigmentasyonla gerileyen ve 24 saatten uzun lezyonlarda ise urtikeryal vaskülit araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73(7):1393-1414.
2. Taşkapan O. Ürtikerde sınıflama ve hasta yaklaşımı. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2015; 8(1):1-6.
3. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007;34(5):294-301.
4. Saini S, Shams M, Bernstein JA, Maurer M. Urticaria and Angioedema Across the Ages. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(6):1866-74.
5. Doong JC, Chichester K, Oliver ET, Schwartz LB, Saini SS. Chronic Idiopathic Urticaria: Systemic Complaints and Their Relationship with Disease and Immune Measures. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(5):1314-8.
6. Kocatürk E, Grattan C. Is chronic urticaria more than skin deep? *Clin Transl Allergy* 2019;9:48.
7. Kalas D, Pronai L, Ferenczi K, Palos G, Daroczy J. Connection between *Helicobacter pylori* infection and chronic gastrointestinal urticaria. *Orv Hetil* 1996;137(36):1969-72.
8. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract* 1991;45:121-8.
9. Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(10):1545-59.
10. Chang HW, Cheng HM, Yen HR, Hsu CY, Lee YC, Chiang JH et al. Association between chronic idiopathic urticaria and hypertension: a population-based retrospective cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116(6):554-8.
11. Wang Y, Fang JL, Cui B, Liu J, Song P, Lang C et al. The functional and structural alterations of the striatum in chronic spontaneous urticaria. *Sci Rep* 2018;8(1):1725.
12. McNeil DJ, Kinsella TD, Crawford AM, Fritzier MJ. The AHA syndrome: arthritis, hives and angioedema. *Rheumatol Int* 1987;7(6):277-9.
13. Balp MM, Weller K, Carboni V, Chirilov A, Papavassilis C, Severin T et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2018 Sep;29(6):630-6.
14. Şahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C et al. Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:224-30.
15. Yilmaz EA, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, Soyer O, Sekerel BE, Sahiner UM. The persistence of chronic spontaneous urticaria in childhood is associated with the urticaria activity score. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:136-42.
16. Shalom G, Magen E, Dreihier J, Freud T, Bogen B, Comaneshter D et al. Chronic urticaria and atopic disorders: a cross-sectional study of 11 271 Patients. *Br J Dermatol* 2017;177:e96-e97.
17. Kim YS, Han K, Lee JH, Kim NI, Roh JY, Seo SJ et al. Increased risk of chronic spontaneous urticaria in patients with autoimmune thyroid diseases: a nationwide, population-based study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:373-7.
18. Caminiti L, Passalacqua G, Magazzu G, Comisi F, Vita D, Barberio G et al. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 428-32.
19. Netchiporouk E, Sasseville D, Moreau L, Habel Y, Rahme E, Ben-Shoshan M. Evaluating Comorbidities, Natural History, and Predictors of Early Resolution in a Cohort of Children With Chronic Urticaria. *JAMA Dermatol*;153(12):1236-42.
20. Chuamanochan M, Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Nuchkull P. Clinical features of chronic urticaria in aging population. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016;34(3):201-5.
21. Ban GY, Kim MY, Yoo HS, Nahm DH, Ye YM, Shin YS et al. Clinical features of elderly chronic urticaria. *Korean J Intern Med.* 2014;29(6):800-6.

22. Curto-Barredo L, Pujol RM, Roura-Vives G, Gimenez-Arnau AM. Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response. *Eur J Dermatol* 2019;29(6):627-635.
23. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy* 2017;72(10):1440-60.
24. Ghazanfar MN, Kibsgaard L, Thomsen SF, Vestergaard C. Risk of comorbidities in patients diagnosed with chronic urticaria: A nation wide registry-study. *World Allergy Organ J* 2020;13(1):100097.
25. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy* 2019;9:42.
26. Gupta MA, Gupta AK. Chronic idiopathic urticaria associated with panic disorder: a syndrome responsive to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants? *Cutis* 1995;56:53-4.
27. Krause K, Grattan CE, Binslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, de Koning HD et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy* 2012;67(12): 1465-74.

5.2.4. TANI VE AYIRICI TANI

Şebnem AKTAN

Kronik spontan ürtiker (KSÜ) altı haftadan uzun süredir devam eden kaşıntılı ve ödemli papül/plaklarla, derin dermis veya subkutis tutulumuna bağlı anjiödem (AE) ile ya da her ikisinin birden gelişimiyle kendini gösteren bir dermatozdur. Ürtikeryal lezyonlar çeşitli deri hastalıklarında ve bazı sendromlar ve sistemik hastalıklarda da görülebileceği için bu olgularda öykü ile eşlik eden diğer deri lezyonları ve sistemik bulguların değerlendirilmesi önemlidir.

ÖYKÜ VE FİZİK MUAYENE

Kronik spontan ürtikerli her hastada tanıda ilk basamak ayrıntılı öykü alınmasıdır.¹⁻³ Hastalık süresi, ürtikeryal lezyonlar ve/veya AE'nin süre ve klinik özellikleri, tetikleyici etmenler, önceden yapılmış tanısall testler ve tedaviler detaylı olarak sorgulanmalıdır (Tablo 1).¹⁻¹¹ Ayrıntılı anamnezin yanısıra olgulara verilebilecek bir sorgulama anketi ile olası tetikleyici etmenler gözden geçirilebilmektedir. Bu anket zaman kazandırıcı, ekonomik ve hastanın tanı sürecine katılımını sağlayan bir araç olarak değerlendirilmektedir.^{3,12}

Tanıda ikinci basamak, ayrıntılı dermatolojik ve sistemik bakıdır.³ KSÜ'nün karakteristik deri bulgusu değişik çap ve şekillerdeki ödemli, pembe-kırmızı kaşıntılı papül ve plaklardır. Ürtiker olarak tanımlanan bu lezyonlar hemen hemen hiçbir zaman skuam, krut gibi epidermal değişiklikler göstermezler. Her ürtiker plağı geçici olup 24 saat içinde kaybolma eğilimindedir. AE ise derin dermal, subkutan veya submukozal dokuda, sınırları belirsiz ödem şeklinde ortaya çıkar. Sıklıkla göz

Tablo 1. Kronik Ürtikerde Sorgulanması Gereken Öykü Özellikleri^{1,2,4}

<p>Hastalık süresi</p> <p>Başlangıç zamanı</p> <p>Atak sıklık ve süresi, tetikleyici etmenler</p> <p>Günlük değişim</p> <p>Hafta sonu, tatil gibi etkinliklerle ilişki</p> <p>Fiziksel bulgular</p> <p>Ürtiker şekil, çap, dağılımı</p> <p>Eşlik eden anjiödem</p> <p>Eklem ağrısı, ateş, karın ağrısı gibi sistemik bulgular</p> <p>Eşlik eden ağrı kaşıntı gibi subjektif bulgular</p> <p>Tetikleyici etmenler</p> <p>Fiziksel ajan veya egzersiz</p> <p>Besin</p> <p>İlaç</p>	<p>Özgeçmiş</p> <p>Ürtiker atopi öyküsü</p> <p>Psikosomatik / psikiyatrik hastalık</p> <p>Alerji, infeksiyon</p> <p>Eşlik eden diğer hastalıklar</p> <p>Gastrointestinal sorunlar</p> <p>Meslek, hobiler</p> <p>Stres öyküsü</p> <p>Cerrahi girişim öyküsü</p> <p>Sigara</p> <p>Aile öyküsü</p> <p>Ailede ürtiker, atopi öyküsü</p> <p>Önceki tanısall test ve tedavi öyküsü</p> <p>Yaşam kalitesine etkisi</p>
---	---

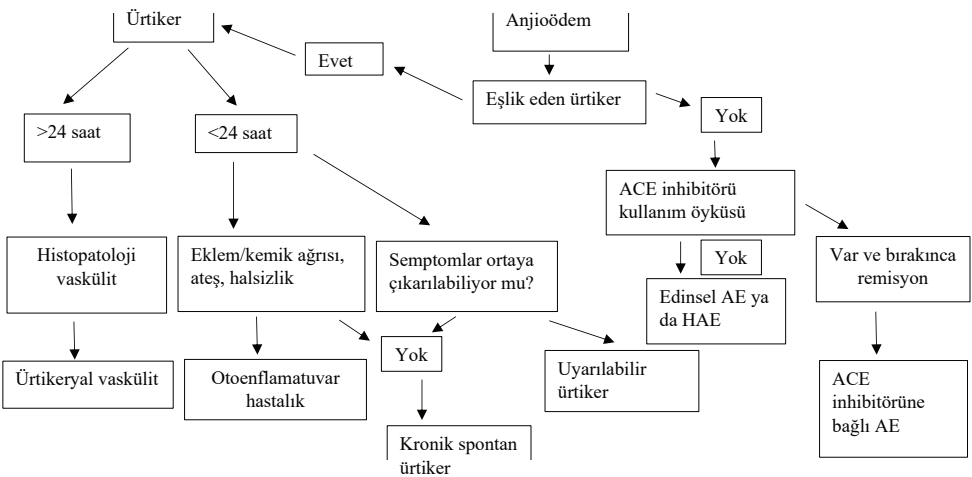
ve dudak gibi müköz membranları tutmakla birlikte şiddetli periferik ödemle de seyredebilir. Şiddetli seyrettiğinde ağrılı olabilir ve gerilemesi 72 saati bulabilir.⁵

Ürtikeryal plak süre, dağılım ve morfolojileri farklı kronik ürtiker tiplerinin ayırımında ve ayırıcı tanıda önemli ipuçları verir. Plaklar işaretlenerek morfoloji ve süreleri, purpura, livedo retikularis varlığı ve sistemik hastalık işaretleri aranmalı; bazen kaşıntının da purpura ve hiperpigmentasyona yol açabileceği unutulmamalıdır.⁶ Geç basınç ürtikeri (GBÜ) dışındaki tüm uyarılabilir ürtiker tiplerinde lezyonlar hızla ortaya çıkıp genellikle bir saat içinde kaybolurlar. GBÜ’de basıdan 4-8 saat sonra oluşan şiddetli yanma ve ağrının eşlik ettiği plakların kaybolması 24 saati aşabilmekte; artralji ve halsizlik gibi sistemik bulgular da klinik tabloya eşlik edebilmektedir. Kontakt ürtikerde ise lezyonlar sadece tetikleyici etmenle karşılaşan deri veya mukoza alanında ortaya çıkıp ortalama iki saatte kaybolurlar.⁵ Ateş, eklem/kemik ağrısı veya genel halsizlik gibi sistemik semptomların eşlik ettiği olgularda ürtikeryal vaskülit veya otoenflamatuvar hastalıklar düşünülmelidir. Ürtikeryal vaskülitte lezyonlar tipik olarak 24 saatten uzun sürelidir ve gerilerken yerlerinde hiperpigmentasyon veya purpura bırakırlar.⁶

Kronik ürtikerde tanısal algoritma Şekil 1’de özetlenmiştir.^{1,3,7,8} İçerdiği özgün sorular ve önerilen testlerle bu algoritmik yaklaşımla otoenflamatuvar hastalıklar, ürtikeryal vaskülit ve bradikinin kökenli AE ayrılabilir.⁸

TANISAL TETKİKLER

Kronik spontan ürtikerde tanısal tetkikler ayırıcı tanı ve seçilmiş olgularda etiyolojik veya tetikleyici etmenleri ortaya çıkarmak amacıyla yapılmaktadır.¹ Ayrıntılı öykü ile birlikte tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif



Şekil 1. Kronik Ürtikerde Tanısal Algoritma^{1,3,7} (AE: Anjiyoödem; HAE: Herediter anjiyoödem; ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim)

protein (CRP) ölçümünün kronik ürtikerli çoğu olguda tanı için yeterli olduğu ve çok sayıda tetkik istemenin önemli finansal yük getirdiği vurgulanmıştır.^{10,11} KSÜ'de istenmesi gereken rutin tanısal tetkikler konusunda farklı görüşler olmasına karşın, genellikle hasta öyküsü ve klinik değerlendirme bulgularına göre özellikle şiddetli veya uzun süreli ürtiker tanımlayan olgularda sınırlı sayıda tetkik planlanması önerilmektedir (Tablo 2).¹⁻²⁴ Uluslararası çok merkezli gözlemsel bir araştırmada, yakınması 12 ay üzerinde olan 673 KSÜ'lü olgunun gerçek yaşam verileri değerlendirilmiş ve tanıda gecikme ile birlikte gereksiz tetkiklerin yüksek masrafına dikkat çekilmiştir.²² Çoğu tedaviye dirençli KSÜ'lü olguda deri biyopsisi gerekli değildir; biyopsi sadece vaskülit, otoenflamatuvar hastalık veya büllöz pemfigoid gibi ürtikeryal lezyonlarla seyredabilen diğer immünolojik hastalıklardan şüphelenildiğinde önerilmektedir.⁵

AYIRICI TANI

Kronik spontan ürtikerdeki ürtikeryal lezyonların bazı dermatozlar ve sistemik hastalıklarla ayırıcı tanısının yapılması gereklidir. KSÜ ayırıcı tanısında yer alan dermatozlar arasında artropod ısırığı reaksiyonları, ilaç erüpsiyonları, büllöz pemfigoid gibi otoimmün büllöz dermatozlar, mastositoz, kontakt dermatitler, gebeliğin ürtikeryal papül ve plakları ve daha nadir olarak eozinofilik sellülit, interstisyel granülomatöz dermatit, nötrofilik ekrin hidradenit, ürtiker benzeri foliküler müsinöz ve otoimmün progesteron dermatiti sayılabilir.²⁵⁻²⁷ Bu dermatozlar, polimorfik görünümüleri, lezyonların 24 saatten uzun süreli olmaları, günlük değişkenlik göstermemeleri ve ürtiker plakları dışında skuam, bül gibi diğer lezyonların da eşlik edebilmesi nedeniyle genellikle klinik olarak KSÜ'den ayrılabilirler. Bu dermatozlarda görülen bilateral ve simetrik dağılımlı uzun süreli ürtikeryal lezyonlar giderken hiperpigmentasyon gibi rezidüel lezyonlar bırakma eğilimindedirler. Şüpheli durumlarda tanı için histopatolojik inceleme gerekebilmektedir.²⁷ Ürtikeryal lezyonların ayırıcı tanısında yer alan sistemik hastalıklar arasında başta ürtikeryal vaskülit olmak üzere; vaskülitler, kriyoglobulinemi gibi hematolojik hastalıklar ve

Tablo 2. Kronik Spontan Ürtikerde (KSÜ) Tanısal Testler¹

KSÜ	Rutin tanısal tetkik	Öyküye dayalı ileri tanısal tetkikler
	<ul style="list-style-type: none"> Tam kan, ESH, CRP 	<ul style="list-style-type: none"> Enfeksiyöz hastalıklar Fonksiyonel otoantikörler Tiroid hormon ve otoantikörleri Alerji yönünden değerlendirme (deri testi, psödoalerjensiz diyet vb.) Uyarılabilir ürtiker için deri testleri Triptaz Lezyonel deri biyopsisi

ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C reaktif protein

otoenflamatuvar sendromlar yer almaktadır.²⁸ Sistemik bulguların eşlik ettiği bu tablolarda da lezyonlar 24 saatten daha uzun sürer ve iyileşirken yerlerinde purpura veya pigmentasyon bırakırlar. Kesin tanı için klinikopatolojik korelasyon gerekli olabilir.²⁸⁻³⁰ Ürtikeryal vaskülitte lezyonel deri biyopsisi histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit ile karakterizedir. Otoenflamatuvar sendromlarda ürtikeryal lezyonların yanı sıra, daha solid ve uzun süreli lezyonların görülmesi, kaşıntıdan çok yanmanın eşlik etmesi, AE'nin eşlik etmemesi, aile öyküsü, ateş, eklem ağrısı ve halsizlik gibi bulguların varlığı ayırıcı tanıda önemlidir (bakınız ürtikerle birlikte görülen sendromlar).^{31,32}

- Kronik spontan ürtikerli her hastada tanıda ilk basamak ayrıntılı öykü ve fizik bakıdır.
- Öykü ve fizik bakı özelliklerine göre sınırlı sayıda tetkik istenmelidir.
- Lezyonları 24 saatten uzun süreli olan, purpura, hiperpigmentasyon izlenen ve sistemik bulguların eşlik ettiği hastalarda deri biyopsisi alınmalıdır

Kaynaklar

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393-1414.
2. Grattan CEH, Saini SS. Urticaria and Angioedema. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. China: Elsevier; 2018. p.304-19.
3. Göncü EK, Aktan Ş, Atakan N, Başkan EB, Erdem T, Koca R ve ark. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerol* 2016; 50: 82-98.
4. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Chronic urticaria: tools to aid the diagnosis and assessment of disease status in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 Suppl 3: 38-44.
5. Beck LA, Bernstein JA, Maurer M. A review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 149-58.
6. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 599-614.
7. Maurer M, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Krause K. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy* 2013; 68: 816-9.
8. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11: 971-7.
9. Fine LM, Bernstein JA. Guideline of chronic urticaria beyond. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8: 396-403.
10. Kozel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1575-80.
11. Carrillo-Martin I, Dudgeon MG, Chamorro-Pareja N, Haehn DA, Rivera Valenzuela MG, Spaulding AC, et al. Cost-utility of routine testing in chronic urticaria/angioedema: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 2823-32.
12. Bülbül Başkan E. Kronik idiyopatik ürtikerde tanısal yaklaşım. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012; 5: 1-10.
13. Maurer M, Church MK, Marsland AM. Questions and answers in chronic urticaria: where do we stand and where do we go? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30 (Suppl. 5): 7-15.
14. Lang DM. Evidence-based diagnosis and treatment of chronic urticaria/angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35:10-6.

15. Hide M, Hiragun T. Japanese guidelines for diagnosis and treatment of urticaria in comparison with other countries. *Allergol Int* 2012; 6: 517-27.
16. Sanchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 125-47.
17. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 631-50.
18. Gimenez-Arnau AM, Grattan C, Zuberbier T, Toubi E. An individualized diagnostic approach based on guidelines for chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 Suppl 3: 3-11.
19. Chow SK. Management of chronic urticaria in Asia: 2010 AADV consensus guidelines. *Asia Pac Allergy* 2012; 2: 149-60.
20. Hide M, Hiragun M, Hiragun T. Diagnostic tests for urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 53-72.
21. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Chanyachailert P, Korkij W, Chunharas A et al. Clinical practice guideline for diagnosis and management of urticarial. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016; 34: 190-200.
22. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy* 2017; 72: 2005-16.
23. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1270-7.
24. Fine LM, Bernstein JA. Urticaria guidelines: Consensus and controversies in the European and American Guidelines. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 30.
25. Göncü EK. Ürtikerde ayırıcı tanı: Ürtikeryal vaskülit, nötrofilik ürtikeryal dermatoz ve ürtikeryal dermatit. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2015; 8: 26-33.
26. Brodell LA, Beck LA. Differential diagnosis of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 181-8.
27. Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria. Part I. Cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 541-55.
28. Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticarial. Part II. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 557-70.
29. Marzano AV, Tavecchio S, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P, Gattorno M. Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes. *G Ital Dermatol Venereol* 2015; 150:41-50.
30. Zuberbier T, Maurer M: Urticarial vasculitis and Schnitzler syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 141-7.
31. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, de Koning HD et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy* 2012; 67:1465-74.
32. Davis MDP, van der Hilst JCH. Mimickers of urticaria: Urticarial vasculitis and autoinflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1162-70.

5.2.5. TEDAVİ

5.2.5.1. GENEL YAKLAŞIM

Emek KOCATÜRK GÖNCÜ

Kronik ürtiker hastaların yarısından fazlasında beş yıldan uzun sürer ve tedavide temel hedef hastalığın remisyona girene kadar tedavisidir.¹ Terapötik yaklaşım dört ana başlıkta incelenebilir. Tedavide amaç mümkün olan en az tedavi ile hastalık kontrolünü sağlamaktır.²

1. Altta yatan nedenlerin bulunması ve ortadan kaldırılması
2. Tetikleyici faktörlerden sakınılması
3. Tolerans geliştirme
4. Mast hücrelerinden mediyatör salınımını durdurmak ya da mediyatörlerin etkisini önlemek.

ALTTA YATAN FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ

Kronik spontan ürtikerde (KSÜ) altta yatan nedenin tedavisi temel yaklaşım olmalıdır. Ancak olguların çoğunda altta yatan nedenin bulunması oldukça güçtür. Bir faktör bulunsa bile bunun neden mi, alevlendirici mi, yoksa ilişkisiz bir faktör mü olduğunu tespit etmek çok zordur. Kesin kanıt ancak şüphelenilen durumun eliminasyonu ile ürtikerin gerilemesi ve tekrar karşılaşma durumunda alevlenmesidir.²

İlaçların rolünü belirleyebilmek için hastaya yakın zamanda antibiyotik, non-steroid antienflamatuvar ilaç (NSAEİ) veya hormonal bir tedavi alıp almadığı sorulmalıdır. Ayrıca, yakın zamanda seyahat öyküsü, enfeksiyon geçirip geçirmediği, sağlık durumunda değişiklik olup olmadığı sorulmalı ve sistemlerin tam değerlendirilmesi yapılmalıdır. Hastalar ayrıca ateş, kilo kaybı, artralji, artrit, halsizlik, soğuk veya sıcak hassasiyeti, karın ağrısı ve kemik ağrısı gibi sistemik hastalık belirtileri yönünden de sorgulanmalıdır. Ürtiker ve anjioödemle başvuran hastada alerji ile ilişkili bir etiyolojiyi sorgularken şu sorular sorulabilir.³

- Hastanın aldığı ilaçlara (ACE inhibitörü, aspirin, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAEİ) vb.) bağlı olabilir mi?
- Belirli bir besini aldıktan sonra 60 dakika (genellikle 20 dakika) içerisinde ve tekrarlayıcı bir şekilde mi ortaya çıkıyor?
- Yer fıstığı ya da kabuklu deniz ürünü gibi belli bir besinin alımını izleyen ekzersiz sırasında mı ortaya çıkıyor?
- Hastanın duyarlı olduğu bir alerjenle (hayvan, ot, besin, lateks, vb) temas etmesi sonrasında mı ortaya çıkıyor?

Enfeksiyon Odakları ve Enflamatuvar Süreçler

Enfeksiyon odaklarının rolü akut ürtikerde kabul edilmiş olmasına rağmen kronik ürtikerdeki rolü halen tartışmalıdır. Kronik ürtikerde randomize kontrollü çalışmalar bulunmamakta ancak persistan enfeksiyonların önemli olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Her ne kadar KSÜ'nün patogenezinin multifaktöriyel olma ihtimali yüksek olsa ve sadece enfeksiyonla tetiklenmesi muhtemel olmasa da, persistan enfeksiyonların otoimmün mekanizmaları tetikleme olasılığı vardır.⁴ *Helicobacter pylori* (HP) enfeksiyonunun rolü pek çok çalışmada vurgulanmış olmasına rağmen; 2019 yılında bir metaanalizde HP'nin KSÜ'nün ortaya çıkışı ve persistansı ile ilişkili olabileceği ve HP eradikasyon tedavisinin KSÜ'yü baskılamada etkili olabileceği belirtilmekle birlikte, KSÜ'nün gerilemesinin HP enfeksiyonunun başarılı eradikasyonu ile ilişkili olmadığı, yani eradikasyon için antibiyoterapi alan hastalarda KSÜ remisyon oranının daha yüksek olduğu vurgulanmıştır.⁵ 2018 yılında yayınlanan EAACI/GA²LEN/EDF/WAO ürtiker kılavuzunda, eğer saptandıysa, özellikle HP enfeksiyonu ya da nazofarenks enfeksiyonlarının tedavi edilmesi önerilmektedir.² Barsak parazitlerinin kronik ürtikerdeki rolünü inceleyen bir metaanalizde KSÜ hastalarında *Toxocariasis* seropozitifliği ve *Anisakis simplex* duyarlanmasının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmış; KSÜ'nün *Strongyloides* ve *Blastocystosis*'in sık görülen bir semptomu olduğu belirtilmiştir.⁶

Safrakesesi ya da safra kanalı enfeksiyonları ya da gastrit, reflü, özofajit gibi kronik enflamatuvar süreçlerin rolü de net bilinmemekle birlikte, bulduklarında tedavi edilmeleri önerilir.²

OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARI

Kronik spontan ürtiker hastalarında insülin-bağımlı diabetes mellitus, romatoid artrit, psoriasis, *Celiac* hastalığı, vitiligo, pernisiyöz anemi ile *Graves* hastalığı ve *Hashimoto* tiroiditi gibi otoimmün hastalıklar sık görülür.⁷ Tiroid otoimmunitesi ile KSÜ ilişkisinin değerlendirildiği bir metaanalizde, KSÜ hastalarında özellikle anti-tiroid peroksidaz otoantikörleri olmak üzere anti-tiroid otoantikörlerinin görülmeye sıklığının yüksek, tiroid disfonksiyon oranının artmış olduğu; hipertroidizmden ziyade hipotroidizm ve "Hashimoto" tiroiditin daha sık görüldüğü (yüksek kanıt düzeyi) bildirilmiş ve fonksiyon bozukluğu durumunda levotiroksin tedavisi ile KSÜ'de düzelleme sağlanabileceği belirtilmiştir (düşük kanıt düzeyi).⁸

TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

Kronik ürtikerde sebep olmaktan çok artırıcı veya tetikleyici olarak sorumlu olabilen bazı faktörler aşağıda sunulmuştur.

Fiziksel faktörler: Bazı KSÜ hastalarında fiziksel faktörlerle alevlenmeler ortaya çıkabilir. Örneğin sıcak banyo, aşırı nemli sıcak ortam, dar giysiler veya askılar

bazı hastalarda lezyonları artırabilir. Bu durum uyarılabilir ürtikerlerden farklı bir durumdur. Eğer soğuk ürtikeri, geç basınç ürtikeri, kolinerjik ürtiker gibi uyarılabilir bir ürtiker varsa, tetikleyici ajandan uzaklaşmak tedavinin temel basamağıdır. Örneğin geç basınç ürtikerinde taşınan çantanın sapının genişletilmesi lezyon gelişimini azaltabilir, soğuk ürtikerinde soğukla temastan korunmanın yanı sıra rüzgardan kaçınma da faydalı olabilir.²

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar: NSAİ'ler KSÜ olgularının %20-40'ında alevlenmeye neden olurlar.⁹⁻¹¹ Kronik ürtiker hastalarında özellikle de NSAİ ve aspirin kullanımı sonrasında ürtiker atağı geçirenlerde bu ilaçların ve diğer siklooksijenaz-1 (COX-1) inhibisyonu yapan analjeziklerin alınması kısıtlanmalıdır. Parasetamol zayıf COX-1 ve COX-2 inhibitörüdür, ayrıca COX-3'ü de inhibe edebilir.¹² NSAİ ve aspirine bağlı ürtikeri olan hastalar "coxib" grubu ağrı kesicileri (selektif COX-2 inhibitörü) genellikle güvenli bir şekilde alabilirler.^{13,14} Ürtiker geçtikten sonra bazı hastalar NSAİ'leri tolere edebilirler ancak güvenli bir şekilde alınamayacakları hekim gözlemi altında değerlendirilmelidir.¹⁵

Stres: Kronik ürtikerli hastalar genellikle fiziksel ya da psikolojik stres sırasında ürtikerin şiddetlendiğini ifade ederler. Psikolojik stresin tek başına etken olması ihtimali düşük olmakla birlikte, birçok hasta KSÜ başlangıcında stresli bir olay geçirdiklerini bildirirler.^{16,17} Hastalarda anksiyete, depresyon ve fibromyalji gibi somatoform hastalıklar sık görülür.^{18,19} Psikiyatrik komorbiditeler yaşam kalitesini anlamlı ölçüde düşürür.²⁰ Bu tür komorbiditelerin tespit edildiği hastalarda psikiyatri desteği sağlanması önemlidir.

Diyet ve alkol: KSÜ'de besin alerjisi çok nadir olmasına rağmen, bazı hastalar özellikle baharatlı yemeklerle semptomlarının arttığını ifade ederler. Alkol de bazı hastalarda semptomları artırabilir. Kronik ürtikerde gıda katkı maddeleri, vazoaktif maddeler, meyve, sebze ve baharatlardan kaçınılmasını içeren psödoalerjenden fakir diyetin kullanılması, etkinliğinin tam olarak gösterilememiş olmasından dolayı tartışmalıdır. Ancak düşük maliyeti ve güvenlik profili dolayısıyla bazı araştırmacılar birkaç çalışmada gösterilmiş olan etkinliğine dayanarak bu diyeti önermektedirler. Diyetin etkili olabilmesi için en az üç hafta devam edilmesi gerekir.²¹ EA-ACI/GA²LEN/EDF/WAO (2018) ürtiker kılavuzunda psödoalerjenden fakir diyet önerilmekle birlikte, Amerikan Alerji Astım ve İmmunoloji Derneği'nin rehberinde önerilmemektedir.¹⁵ 2019 yılında yayınlanan bir sistematik derlemeye göre de, psödoalerjenden fakir diyet ve düşük histamin diyetlerinin kanıt düzeyi yetersiz bulunmuştur.²²

TOLERANS GELİŞTİRME

Tolerans geliştirme bazı ürtiker tiplerinde faydalı olabilir. Buna örnek olarak soğuk ürtikeri, kolinerjik ürtiker ve solar ürtiker verilebilir. UVA tedavisinin solar ürtikerde üç günde etki sağladığı gösterilmiştir.²³ Ancak tolerans geliştirmenin etkinliği sadece birkaç gün sürer ve etkinliğin devamı için uyarana günlük maruziyet gerekir. Bu tip tedaviler, uygulama güçlüğü ve yaygın sistemik reaksiyon riski nedeniyle sınırlı olabilir.²

Kaynaklar

- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317–330
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B et al. The EAACI/GA²-LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73(7):1393-1414
- Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT. British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 2015;45(3):547-65
- Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5(1):10
- Kim HJ, Kim YJ, Lee HJ, Hong JY, Park AY, Chung EH et al. Systematic review and meta-analysis: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic spontaneous urticaria. *Helicobacter* 2019 Dec;24(6):e12661.
- Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites-a systematic review. *Allergy* 2016;71(3):308-22.
- Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2017;16(12):1196-208
- Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy* 2017;72(10):1440-60.
- Moore-Robinson M, Warin RP. Effect of salicylates in urticaria. *BMJ* 1967;4: 262-4.
- Doeglas HM. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. *Br J Dermatol* 1975;93:135-44.
- Erbagci Z. Multiple NSAID intolerance in chronic idiopathic urticaria is correlated with delayed, pronounced and prolonged autoreactivity. *J Dermatol* 2004; 31:376-82.
- Bazan NG, Flower RJ: Lipid signals in pain control. *Nature* 2002, 420:136–138
- Zembowicz A, Mastalerz L, Setkowicz M, Radziszewski W, Szczeklik A. Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol* 2003, 139:1577–1582.
- Nettis E, Di PR, Ferrannini A, Tursi A. Tolerability of rofecoxib in patients with cutaneous adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88:331–334
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(5):1270-7.
- Ozkan M, Oflaz SB, Kocaman N, Ozseker F, Gelincik A, Büyükoztürk S et al. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:29-33.
- Ali S, Ghazanfar MN, Holm JG, Thomsen SF. Events during the 3 Months Immediately Preceding Onset of Chronic Urticaria: A Questionnaire Study. *Dermatology* 2021; 237(2): 320-2.
- Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K et al. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011; 91:557–61.
- Torresani C, Bellafiore S, De PG. Chronic urticaria is usually associated with fibromyalgia syndrome. *Acta Derm Venereol* 2009; 89:389–92.
- Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol* 2006; 154:294–8.
- Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, and Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 484–487
- Cornillier H, Giraudeau B, Samimi M, Munck S, Hacard F, Jonville-Bera AP et al. Effect of Diet in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* 2019; 99:127.
- Masuoka E, Fukunaga A, Kishigami K, Jimbo H, Nishioka M, Uchimura Y et al. Successful and long-lasting treatment of solar urticaria with ultraviolet A rush hardening therapy. *Br J Dermatol* 2012;167(1):198-201.

5.2.5.2. ANTİHİSTAMİNLER

Yasemin ERDEM

Mast hücrelerinden salınan histamin ürtiker patofizyolojisinde rol alan ana mediyatördür. Histaminin vücutta H1, H2, H3, H4 olmak üzere 4 farklı reseptörü bulunur.¹ Ürtiker lezyonlarının oluşumunda H1, H2 ve H4 reseptörleri aracılık eder.² H1 reseptörler endotel ve düz kas hücrelerinde bulunur; uyarılması kaşıntı, vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışına yol açar, alerjik reaksiyonlarda rol alır. H2 reseptörler mide parietal hücrelerinde yer alır, başlıca gastrik asit salınımından sorumludur, bunun yanı sıra deride histamine bağlı vazodilatasyon ve geçirgenlik artışında etkilidir. H4 reseptörleri mast hücre, eozinofil ve sinirlerde eksprese edilir, histaminin indüklediği enflamasyon ve kaşıntıdan sorumludur.² Son yıllarda H4 reseptör antagonisti ilaçlar ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış, atopik dermatitte enflamatuvar lezyonların tedavisinde ve histamine bağlı kaşıntının engellenmesinde etkili bulunmuştur.³ Bu verilerin ışığında H4 reseptör antagonistleri, ürtiker tedavisinde umut vadeden bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır.

Reseptörlerde histaminle yarışmaya girerek etkilerini inhibe eden ya da ortadan kaldıran ilaçlara antihistaminler (AH) veya histamin reseptör blokörleri adı verilir. Histamin, H1 reseptörleri aracılığı ile ürtikerin birçok semptomundan sorumludur. Bu nedenle H1 blokörü antihistaminler tedavide önemli rol oynamaktadır.⁴

H1-ANTİHİSTAMİNLER

H1 antihistaminler reseptöre histamin bağlanmasını engellemez, reseptörün farklı bir bölgesine bağlanarak reseptörü inaktif durumda stabilize eder. Böylece histaminin etkisi inhibe olur, bu nedenle bu ilaçlar ‘invers agonist’ olarak kabul edilirler.⁵ Klinik pratikte “birinci kuşak” (veya “sedatif AH’ler”) ve “ikinci kuşak” (veya “non-sedatif AH’ler”) olarak iki grupta sınıflandırılır (Tablo 1).

Birinci kuşak H1 antihistaminler: Birinci kuşak AH’ler düşük molekül ağırlıkları ve lipofilik yapıları nedeniyle merkezi sinir sistemine (MSS) kolaylıkla geçerek H1 reseptörler aracılığıyla, uyku hali, sersemlik, halsizlik, baş ağrısı gibi semptomlara neden olur.² Uykunun REM evresini etkileyerek hafıza, öğrenme fonksiyonları ve araba kullanma gibi çoklu sensorimotor işlevlerde bozukluklara yol açar. Ayrıca H1 reseptörüne nonspesifik olarak bağlanır. Bu nedenle antimuskarinik etki ile midriyazis, göz kuruluğu, ağız kuruluğu, kabızlık ve üriner retansiyon; antiseratonerjik etki ile iştah ve kilo artışı; alfa adrenerjik etki ile baş dönmesi ve postüral hipotansiyon gibi yan etkilere yol açarlar.² Kalpte doza bağımlı olarak QT aralığında uzama ve ventriküler aritmiler bildirilmiştir (Tablo 2). Bu nedenle yaşlılarda ve alta yatan kardiyak hastalığı olanlarda dikkatli kullanımı önerilir.

Birinci kuşak AH’ler, karaciğerde sitokrom P-450 enzim sistemi yoluyla metabolize olduğundan çok sayıda ilaçla etkileşime girer.² Ek olarak MAO inhibitörleri,

Tablo 1. H1-antihistaminlerin Kimyasal ve Fonksiyonel Sınıflaması

Kimyasal	Fonksiyonel	
	1. Kuşak	2. Kuşak
Alkilaminler	Bromfeniramin, klorfeniramin, dimetinden, feniramin,triprolidin	Akrivastin
Piperazinler	Buklizin, siklizin, hidroksizin, meklizin, oksazomid	Setirizin, levosetirizin
Piperidinler	Azatadin, siproheptadin, difenilpiralin,ketotifen	Astemizol*, bilastin, desloratadin, ebastin, feksofenadin, levokabastin, loratadin, mizolastin, olopatadin, rupatadin, terfenadin*
Etanolaminler	Karbinoksamin, klemastin, dimenhidrinat, difenhidramin, doksilamin	-
Etilendiaminler	Antazolin, pirilamin, tripelenamin	
Fenotiazinler	Metdilazin, prometazin	
Diğer	Doksepin (trisiklik antidepresan+ H1/ H2 antihistamin)	Azelastin, emedastin, epinastin

*1990 yılından itibaren kardiyak yan etkileri nedeniyle kullanımları yasaklanmıştır.

Tablo 2. H1-antihistaminlerin Yan Etkileri

	1. Kuşak	2. Kuşak
Merkezi sinir sistemi (MSS) H1 reseptörleri ile histaminin nötotransmitter fonksiyonunun inhibisyonu	Öğrenme, hafıza, komplike sensorimotor eylemlerde bozulma, sedasyon, baş ağrısı, ajitasyon, çocuklarda davranış bozuklukları	Minimal
Kardiyak Anti-muskarinik ve anti- α -adrenerjik	Doza bağımlı sinüs taşikardisi, supraventriküler aritmiler, doza bağımlı QT intervalinde uzama ve ventriküler aritmiler	Yan etki yok (astemizol ve terfenadin dışında)
Diğer Muskarinik, α -adrenerjik ve seratonin reseptörleri inhibisyonu	Bulanık görme, midriyazis, ağız ve göz kuruluğu, üriner retansiyon, kabızlık, iştah ve kilo artışı	Yan etki yok

trisiklik antidepresanlar, alkol ve antiparkinson ilaçlar gibi santral sinir sistemini deprese eden ajanların etkisini artırırılar.⁴

Ürtiker tedavisinde kullanımlarına ilişkin çift kör plasebo kontrollü çalışma yoktur. Güncel *EAACI/GA²LEN/EDF/WAO* kılavuzunda yüksek yan etki potansiyeli ve düşük yarar/zarar oranı nedeniyle yetişkinlerde ve özellikle çocuklarda kullanımı tavsiye edilmemektedir.⁴

İkinci kuşak H1 antihistaminler: İkinci kuşak AH'ler H1 reseptörüne yüksek oranda spesifite gösterir bu nedenle kolinerjik, α -adrenerjik ve serotonerjik yan etkileri birinci kuşak H1-AH'lere göre çok daha düşüktür. Ayrıca düşük lipofilik özellikleri nedeniyle MSS'ye geçişleri, dolayısıyla sedasyon ve uyku hali yapıcı etkileri daha azdır.² Feksofenadinin MSS'ye geçme olasılığı çok düşüktür, yüksek dozlarda bile sedasyon yapmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte standart dozlarda setirizinin ve levosetirizinin sedasyon yapabildiği bildirilmiştir.⁶ İkinci kuşakta artık kullanılmayan terfenadin ve astemizol dışında standart dozlarda ve yüksek dozda ciddi ventriküler aritmi ve QT uzaması bildirilmemiştir.⁷

Güncel tüm uluslararası ürtiker kılavuzlarında ve "Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu"nda; etkinlikleri ve iyi güvenlik profilleri nedeniyle, ikinci kuşak H1-AH'lerin tedavide birinci basamakta kullanımı önerilmektedir.^{4,8-10} Bu ilaçların ürtiker tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği çok sayıda çift- kör plasebo kontrollü randomize klinik çalışma ile gösterilmiştir.^{6,11-13} Çalışmalarda düzenli kullanımda etkinliğin daha yüksek olduğu bildirilmiştir, bazı özel fiziksel ürtiker tipleri dışında ilaçların her gün düzenli kullanımı önerilir.

Ürtiker hastalarında bu ilaçların etkilerinin karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışma vardır. Mevcut literatür verileri ürtiker tedavisinde AH'lerin birbirlerine üstünlüklerini ortaya koyma konusunda yetersizdir. Feksofenadin, levosetirizin ve desloratadinin karşılaştırıldığı çalışmalarda feksofenadin ve levosetirizin desloratadine göre daha etkili bulunmuştur.^{14,15} Feksofenadin ve setirizinin karşılaştırıldığı bir randomize çift kör paralel grup çalışmada, setirizin alan grupta semptomsuz günler daha yüksek oranda bulunmuştur.¹⁶ Levosetirizinin desloratadin ile karşılaştırıldığı randomize çift kör çalışmalarda levosetirizinin ürtiker semptomlarını azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir.^{17,18} Levosetirizin ile rupatadinin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise, bir çalışmada levosetirizin, bir çalışmada rupatadin daha etkili bulunmuştur.^{19,20} Levosetirizin ve bilastinin karşılaştırıldığı bir çalışmada etkileri benzer bulunurken,²¹ levosetirizin ve ebastinin karşılaştırıldığı bir diğer araştırmada; ebastin 20 mg ebastin 10 mg'dan daha etkili, ebastin 20 mg ve levosetirizin 5 mg benzer etki düzeyinde bulunmuştur.²²

Standart doz AH tedavisi hastaların %50'sinden azında semptom kontrolü sağlamaktadır. Güncel kılavuzlarda standart doz AH tedavisine yanıtız olan hastalarda, ikinci basamak tedavi seçeneği olarak, (yeni bir AH eklenmesi yerine) dört kata kadar doz artırılması önerilmektedir.⁴ Güncel bir metaanalizde standart doz AH tedavisine cevap vermeyen hastaların %63,2'sinin yüksek doz tedaviye cevap verdiği bildirilmiştir.²³ Setirizin, levosetirizin, desloratadin, feksofenadin, bilastin ve rupatadinin yüksek dozda etkinlik ve güvenilirliği gösterilmiştir.²⁴⁻²⁶ Bu ilaçlar yüksek dozlarda kardiyak açıdan da güvenli bulunmuştur.⁶

H2-ANTİHİSTAMİNLER

H2 reseptör antagonistleri çoğunlukla gastrik asit süpresyonu amacıyla kullanılırlar. Ürtiker tedavisinde birinci kuşak AH'lerle kombinasyon şeklinde kullanımları etkili bulunmuştur. Ürtiker tedavisinde etki mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte, deride kan damarlarındaki H2 reseptörlerine bağlanarak eritem ve ödemi gerilettiği ve farmakolojik etkileşime girerek karaciğer metabolizması üzerinden H1-AH'lerin kan düzeyini artırdığı öne sürülmüştür. Bu amaçla en sık kullanılan ilaç simetidindir, ayrıca ranitidin ve lafutidin ile yapılmış çalışmalar mevcuttur. Hidroksizin ile simetidin kombine edildiği bir çalışmada, simetidin kullanımının hidroksizinin plazma konsantrasyonunu artırdığı, ancak semptomlarda anlamlı düzelme sağlamadığı gösterilmiştir.²⁷ Japonya'da H2 reseptör antagonisti lafutidin ile yapılan bir çalışmada, H1-AH ile kombinasyonda etkili bulunmuştur.²⁸ Yine Japonya'dan bildirilen 18 hastalık bir seride, yüksek doz H1-AH kullanımına dirençli kolinerjik ürtiker hastalarında tedaviye lafutidin eklenmesi ile semptomlarda önemli ölçüde düzelme sağlanmıştır.²⁹

H2 reseptör blokörleri geçmiş yıllarda tedavi kılavuzlarında yer almakla birlikte, tedavide etkinliklerini gösteren yeterli ve güncel kanıta dayalı bilgi yoktur. Bu nedenle güncel ürtiker kılavuzlarında yer almamaktadır.

Kaynaklar

1. Cataldi M, Borriello F, Granata F, Annunziato L, Marone G. Histamine receptors and antihistamines: from discovery to clinical applications. *Chem Immunol Allergy* 2014;100:214-26.
2. Simons FE, Simons KJ. H1 antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organ J* 2008;1:145-55.
3. Thurmond RL, Venable J, Savall B, La D, Snook S, Dunford PJ, Edwards JP. Clinical Development of Histamine H₂ Receptor Antagonists. *Handb Exp Pharmacol* 2017;241:301-320.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2017 revision and update. *Allergy* 2018; 73(7): 1393-1414.
5. Church DS, Church MK. Pharmacology of antihistamines. *World Allergy Organ J*. 2011;4:S22-S27.
6. Kavosh ER, Khan DA. Second-Generation H1-Antihistamines in Chronic Urticaria. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:361-76.
7. Cataldi M, Maurer M, Tagliatalata M, Church MK. Cardiac safety of second-generation H₁ -antihistamines when up dosed in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy* 2019 Sep 13.
8. Chow SK. Management of chronic urticaria in Asia: 2010 AADV consensus guidelines. *Asia Pac Allergy* 2012;2:149-60.
9. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-7.
10. Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan N, Başkan EB, Erdem T, Koca R et al. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50:82-98.
11. Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, Maurer M. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm Venereol* 2013;93:168-74.
12. Gimenez-Arnau A, Pujol RM, Ianosi S, Kaszuba A, Malbran A, Poop G et al. Rupatadine Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. *Allergy* 2007; 62: 539-46.

13. Hide M, Yagami A, Togawa M, Saito A, Furue M. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with chronic spontaneous urticaria: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II/III study. *Allergol Int* 2017;66:317-325.
14. Kruszewski J, Klos K, Sulik K. Inhibition of histamine-induced wheal after a recommended single dose administration of 10 mg cetirizine, 5 mg desloratadine, 120 i 180 mg fexofenadine, 5 mg levocetirizine and 10 mg loratadine-a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pol Merkur Lekarski* 2006;21(125):443-8.
15. Dhanya NB, Thasleem Z, Rai R, Srinivas CR. Comparative efficacy of levocetirizine, desloratadine and fexofenadine by histamine wheal suppression test. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74(4):361-3.
16. Handa S, Dogra S, Kumar B. Comparative efficacy of cetirizine and fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 55-7.
17. Potter PC, Kapp A, Maurer M, Guillet G, Jian AM, Hauptmann P, Finlay AY. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients. *Allergy* 2009; 64: 596-604.
18. Hong JB, Lee HC, Hu FC, Chu CY. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group pilot study to compare the efficacy and sedative effects of desloratadine 5 mg with levocetirizine 5 mg in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:e100-102.
19. Johnson M, Kwatra G, Badyal DK, Thomas EA. Levocetirizine and rupatadine in chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2015;54:1199-204.
20. Maiti R, Jaida J, Raghavendra BN, Goud P, Ahmed I, Palani A. Rupatadine and levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: a comparative study of efficacy and safety. *J Drugs Dermatol* 2011;10:1444-50.
21. Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, Medina I, Wesel F, Uhl P et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy* 2010;65:516-28.
22. Goyal V, Gupta A, Gupta O, Lal D, Gill M. Comparative Efficacy and Safety of Ebastine 20 mg, Ebastine 10 mg and Levocetirizine 5 mg in Acute Urticaria. *J Clin Diagn Res* 2017;11:WC06-WC09.
23. Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016;175(6):1153-65.
24. Choonhakarn C, Chaowattanapanit S, Julanon N. The treatment outcomes and dose de-escalation of desloratadine up-dosing in chronic spontaneous urticaria. *Int J Dermatol* 2018;57:423-7.
25. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, Church DS, Dimitrov V, Church MK. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 676-82.
26. Weller K, Church MK, Hawro T, Altrichter S, Labeaga L, Magerl M et al. Updosing of bilastine is effective in moderate to severe chronic spontaneous urticaria: A real-life study. *Allergy* 2018;73:2073-5.
27. Simons FE, Sussman GL, Simons KJ. Effect of the H2-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the H1-antagonists hydroxyzine and cetirizine in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:685-93.
28. Ogawa Y, Ichinokawa Y, Hiruma M, Machida Y, Funakushi N, Sadamasa H et al. Retrospective cohort study on combination therapy with the histamine H2-receptor antagonist lafutidine for antihistamine-resistant chronic urticaria. *J Dermatolog Treat* 2013;24:463-5.
29. Hatakeyama M, Fukunaga A, Washio K, Ogura K, Yamada Y, Horikawa T et al. Addition of lafutidine can improve disease activity and lead to better quality of life in refractory cholinergic urticaria unresponsive to histamine H1 antagonists. *J Dermatol Sci* 2016;82:137-9.

5.2.5.3. LÖKOTRIEN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Emin ÖZLÜ

Ürtiker kaşıntılı ve ödemli papül/plaklar ile anjioödem (AE) tek başına veya her ikisinin birden gelişimiyle karakterize bir hastalıktır. Altı hafta veya daha kısa süren klinik tablolar “akut ürtiker”, altı haftadan daha uzun süren klinik tablolar ise “kronik ürtiker” şeklinde adlandırılır. Kronik ürtiker ise altta yatan herhangi bir uyarıcının olmadığı “kronik spontan ürtiker” (KSÜ) ve belirlenebilir fiziksel veya diğer uyarıcıların varlığında ortaya çıkan ‘kronik uyarılabilir ürtiker’ olarak iki alt gruba ayrılır. ¹ İnsanların yaklaşık %15-20’sinin yaşamlarının herhangi bir döneminde bir akut ürtiker atağı geçirdiği saptanmıştır. Kronik ürtikerin ise toplumun yaklaşık %1’ini etkilediği ve en sık 20-40 yaş arasında görüldüğü bilinmektedir. ²

Ürtiker mast hücre aracılı bir hastalıktır. Mast hücreleri ve bazofiller tarafından salgılanan histaminler, lökotrienler, prostaglandinler ve sitokinler ürtiker patogenezinde rol oynar. ³ Mast hücresi tarafından salınan mediyatörler ve sitokinler duysal sinir aktivasyonu, vazodilatasyon ve plazma ekstrasvazasyonu ile ürtiker lezyonlarına yol açar. ² Ürtiker patogenezinde histamin önemli bir role sahip olsa da; prostaglandinler, lökotrienler ve sitokinler enflamatuvar sürecin uzamasına neden olur. Sisteinil lökotrienler potent proenflamatuvar mediyatörlerdir ve etkileri montelukast, zafirlukast ve pranlukast gibi lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) ile engellenebilir. ³ Lökotrienler ürtiker patogenezinde rol aldığı için, LTRA patogenezde altta yatan anomalileri düzenleyerek remisyon sağlayabilir. ⁴

Yetişkinlerde ürtiker tedavisinde önerilen doz montelukast için 10 mg/gün, zafirlukast için ise 2x20 mg/gün şeklindedir. Çocuklarda ise montelukastın 4 mg’lık oral granül ve çiğneme tableti (2-5 yaş, 4 mg/gün) ile 5 mg’lık çiğneme tableti (6-14 yaş, 5 mg/gün) bulunmaktadır. Astım hastalarında bir yaş üzerinde kullanılabilir. Zafirlukast 12 yaş üzerinde erişkin dozunda kullanılmakta; ancak 12 yaş altında kullanımına dair veri bulunmamaktadır. Yaşlılarda da LTRA’nın ürtiker tedavisinde güvenilirliği konusunda veri yoktur. Ürtiker hastalarında kullanım sürelerine ilişkin ortak bir görüş yoktur, ancak astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda iki yılın üzerinde kullanıldıkları bildirilmiştir. ²

Ürtikerin farmakolojik tedavisinde amaç semptomların tamamen ortadan kaldırılmasıdır. Kronik ürtiker tedavisinde ilk basamakta ikinci kuşak H1 antihistaminler (AH) tercih edilmelidir. Ancak tedavide AH ile birlikte LTRA kullanılması etkinliği artırabileceği belirtilmiştir. ³ Ürtiker hastalarının tanı ve tedavi takiplerinin algoritmik şekilde yapılabilmesi için 2016 yılında yayınlanan Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzunda; LTRA’nın (özellikle montelukastın), AH’lere yanıt vermeyen KSÜ, dermografik ürtiker, soğuk ürtikeri, solar ürtiker ve geç basınç ürtikerinde ikinci kuşak AH’lerle kombine şekilde kullanımı önerilmiştir. ² Güncel bir çalışmada da, AE baskın kronik ürtiker hastalarında AH tedavisine montelukast eklenmesinin semptom sıklığını ve şiddetini azalttığı saptanmıştır. ⁵ Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi ve Dünya Allerji Organizasyonu’nun (EAACI/GA²LEN/EDF/WAO) 2018 rehberinde ise, LTRA’nın ürtikerdeki etkinliğine iliş-

kin verilerin varlığına karşın, popülasyonların farklı olması nedeniyle karşılaştırma yapılmasının zor olduğu ve etkinliği yönündeki kanıt düzeyinin düşük olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle LTRA, adı geçen rehberdeki kronik ürtiker tedavi algoritmasından kaldırılmıştır.¹

Lökotrien reseptör antagonistleri, düşük yan etki profiline sahip, güvenli ve iyi tolere edilen ilaçlardır. Baş ağrısı, karın ağrısı, öksürük, diyare, dispepsi, bulantı ve karaciğer enzimlerinde yükselme gibi bildirilen yan etkiler plasebo ile eşdeğer veya yakın düzeydedir. Mevcut veriler, gebelik kategorisi B olan bu ilaçların gebelikte kullanımının, genel popülasyonu oranla, belirgin bir risk oluşturmadığı yönündedir. Ancak etkinlik ve güvenilirliğine ilişkin daha geniş ve kapsamlı çalışmalar yapılmadan gebelik döneminde görülen ürtikerde LTRA kullanımı önerilmemektedir.²

Yapılacak daha geniş kapsamlı ve ileri çalışmalar bu ilaçların kronik ürtiker tedavisindeki etkinliğine ışık tutacaktır.

Kaynaklar

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73:1393-1414.
2. Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan N, Başkan EB, Erdem T, Koca R ve ark. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venereology* 2016;50:82-98.
3. de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:24.
4. Kjan S, Lynch N. Efficacy of Montelukast as Added Therapy in Patients with Chronic Idiopathic Urticaria. *Inflammation Allergy - Drug Targets* 2012; 11: 235-243.
5. Akenroye AT, McEwan C, Saini SS. Montelukast reduces symptom severity and frequency in patients with angioedema-predominant chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1403-1405.

5.2.5.4. SIKLOSPORİN-A TEDAVİSİ

Pelin KUTEYLA CAN

Siklosporin-A (CsA) T hücre aracılı immüniteyi seçici olarak baskılayan bir kalsinörin inhibitörüdür.^{1,2} CsA ilk olarak transplantasyon sonrası organ reddini önlemek amacıyla kullanılmıştır. 1997 yılında Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından psoriasis tedavisinde onaylanmasından bu yana atopik dermatit, alopesi areata, piyoderma gangrenozum, Behçet hastalığı, *graft-versus-host* hastalığı, liken planus, kronik spontan ürtiker (KSÜ), otoimmün büllöz dermatozlar, konnektif doku hastalıkları gibi birçok dermatolojik hastalıkta kullanılmıştır.¹⁻³

Siklosporin-A yalnızca yüksek doz oral antihistaminlere (AH) dirençli kronik ürtikerli (KÜ) hastalarda tavsiye edilir. *EAACI/GA²LEN/EDF/WAO* ürtiker kılavuzu⁴, AH'lere dirençli kronik ürtikerde ilk seçenek olarak omalizumabı (OMA) önermektedir. Altı aylık OMA tedavisine yanıtı olmayan hastalara, ikinci adım olarak CsA önerilmektedir.⁴ *BSACI (The British Society for Allergy & Clinical Immunology)* ve *JTFPP (Joint Task Force on Practice Parameters)* kılavuzları ise AH'lere dirençli kronik ürtikerde CsA'yı OMA ile aynı basamakta (dördüncü basamak) önermektedirler.^{5,6} CsA, KSÜ tedavisinde oldukça etkili bir ajan olmasına rağmen özellikle uzun süre kullanımda gelişebilecek yan etki riski nedeniyle yüksek doz AH ve OMA tedavisine dirençli olgularda tercih edilmelidir.⁷

ETKİ MEKANİZMASI

Siklosporin-A'nın ürtikerdeki etki mekanizması tam olarak bilinmese de, ilacın mast hücreleri ve bazofillerden anti-IgE bağımlı histamin salınımını inhibe ettiği bildirilmiştir.⁸ CsA, enflamatuvar sitokinlerin üretimini bloke ederek aktifleşmiş T hücreleri üzerinde inhibisyona neden olur. Ayrıca, siklofilinlere bağlanır ve kalsinörin aktivitesini inhibe ederek, aktive T hücrelerinin nükleer faktörünü defosforile eder. Sonuç olarak, aktive T hücrelerinden interlökin (IL)2, IL3, IL4 ve tümör nekrozis faktör (TNF)- α gibi enflamatuvar sitokin üretimi azalır.⁹ IL-4, mast hücre aktivasyonunu indükleyen IgE'nin oluşumunda rol oynar. CsA'nın mast hücrelerinden IgE bağımlı histamin salınımını inhibe edici etkisi gösterilmiştir.¹⁰ Grattan ve ark. CsA tedavisi ile serum histamin salınımında ve otolog serum deri test (OSDT) cevaplarında azalmayı göstermişlerdir.¹¹ Kalsinörin inhibitörleri mast hücrelerinden histamin, lökotrien C4 ve diğer mediyatörlerin salınımını bloke ederek, T lenfosit aktivitelerini baskılayarak ve IgE bağımlı mast hücrelerinden TNF- α salgılanmasını inhibe ederek hedef hücrenin TNF- α cevabını ve böylece nötrofil birikimini azaltmaktadırlar.¹¹⁻¹⁴ CsA'nın, B lenfositler tarafından T hücresine bağımlı antikör oluşumunu azalttığı da gösterilmiştir.¹⁵

FARMAKOKİNETİK

Siklosporin-A, 11 amino asitten oluşan bir siklik polipeptit immünsüpresan ajandır. CsA *Tolypocladium inflatum* mantarından izole edilir.^{1,16} Oral ve parenteral formülasyonları mevcuttur. CsA, oral yoldan uygulandığında zayıf emilen, ortalama %30 (%1-%89) biyoyararlanımı olan lipofilik bir moleküldür. Emilimi için safra tuzları gerekir ve yaklaşık 30 dakika içinde emilerek 2-4 saat sonra pik serum konsantrasyonuna ulaşır.¹⁶⁻¹⁹ CsA günlük dozajı iki kez olacak şekilde bölünmeli ve serum konsantrasyonundaki değişimi en aza indirmek için her gün aynı saatlerde alınmalıdır.¹⁷ CsA, lipofilik yapısı nedeniyle vücuda yaygın olarak dağılır. Emildiğinde eritrosit, lökosit ve lipoproteinlere (%90) bağlanır.²⁰ Oral biyoyararlanımı ve sistemik klirensi, karaciğer ve ince bağırsaktaki sitokrom P450 izoenzimleri 3A4 (*CYP3A4*) ve 3A5 (*CYP3A5*) ile kontrol edilir.¹⁷ CsA metabolitlerinin büyük bir kısmı safra yolu ile, sadece %6'sı idrarla atılır.¹⁸ Serumdaki CsA'nın yarı ömrü 6-24 saat arasındadır.^{18,19}

KULLANIM ŞEKLİ VE DOZAJ

Kronik spontan ürtikerde optimal CsA dozu belli olmamakla birlikte, 3mg/kg/gün (1-5 mg/kg/gün) ikiye bölünmüş dozlarda başlanması önerilmektedir.²¹ Yetişkinlerde ortalama doz 200 mg/gündür (3-3,5 mg/kg/gün). Birkaç ay içinde, ayda bir 50 mg azaltılarak 100 mg/gün dozuna inilir, takiben ayda 25 mg azaltılır. Kullanım süresi 3-6 aydır.²² Çoğu hastaya 6-9 aylık tedavi yeterli gelse de, bazı hastalar düşük dozda (1-1,5 mg/kg/gün) uzun süre tedavi gereksinimi duyarlar (5-10 yıl).²³ Diğer bir kullanım önerisi de 3mg/kg/gün dozunda başlayıp altı hafta kullanım sonunda, 2 mg/kg/gün üç hafta ve bunu takiben üç hafta 1 mg/kg/gün dozunda verilip kesilmesi şeklindedir.^{1,24} CsA 25 mg, 50 mg ve 100 mg'lık kapsüller içinde ve 100 mg/mL içeren bir sıvı formülasyon halinde mevcuttur. Aç karnına veya yemeklerden önce alınmalıdır.²

ETKİNLİK

Kronik ürtiker hastalarının %40-50'si H1-AH'lere dirençli olup, daha agresif tedavilere ihtiyaç duymaktadırlar.^{23,25,26} *EAACI/GA²LEN/EDF/WAO* kılavuzu, CsA'nın yan etki profili nedeniyle, AH'lere dirençli KÜ'de ilk seçenek olarak OMA tedavisini önermektedir.⁴ Ancak, OMA'ya dirençli vakalar da bulunmaktadır. Altmış yedi yayının değerlendirildiği bir metaanalizde, gerçek yaşam verilerine göre KSÜ'de OMA tedavi cevabı %72,2 (%52-90) olarak bildirilmektedir.²⁷ Dirençli hastalar için dördüncü basamak tedavi seçeneklerinden biri CsA'dır. Plasebo-kontrollü çalışmalarda, CsA'nın II. kuşak H1-AH'ler ile kombinasyonlarının KSÜ'de etkinlikleri gösterilmiştir.^{11,21,28}

On sekiz çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde CsA'nın (2-5 mg/kg/gün) KSÜ hastalarındaki toplam cevap oranları dördüncü haftada %54, sekizinci haftada

%66, ve 12. haftada %73 olarak bildirilmiştir.²¹ *Grattan* ve arkadaşlarının yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada; hem tedavi, hem de plasebo koluna setirizin 20 mg/gün dozunda verilmiş, CsA'nın (4 mg/kg/gün) etkinliği plaseboya göre anlamlı olarak bulunmuş, 19 hastanın sekizi dördüncü haftada cevap verirken, ortalama ürtiker aktivite skorlarındaki (ÜAS) azalma CsA alan grupta plaseboya göre yine anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Bu çalışmada, sekizinci haftada toplam cevap oranının ise %65 olduğu bildirilmiştir.¹¹ *Vena* ve arkadaşlarının yaptığı çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmada ise üç kol olup; bir grup 16 hafta plasebo, bir grup sekiz hafta CsA ve sekiz haftayı takiben plasebo, bir grup ise 16 hafta boyunca CsA almıştır. CsA 5 mg/kg/gün dozunda 13 gün, 4 mg/kg/gün dozunda 14. günden 27 güne, 3 mg/kg/gün 28. günden çalışma sonuna kadar verilmiş olup (sekiz veya 16 haftaya kadar) tüm hastalara setirizin 10mg/gün tedavisi de eklenmiştir. Şiddet skorları 16 haftalık tedavi grubunda %62,5, sekiz haftalık CsA grubunda ise %62,1 ve sekiz haftalık CsA tedavisinden sonra plaseboya (%23,3) oranla istatistiksel olarak anlamlı iken, her iki CsA grubunda da 16. haftada (16 haftalık tedavi grubunda %52,9, 8 haftalık tedavi grubunda %45,6) şiddet skorlarında ve semptomlarda plaseboya (%30,2) oranla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldüğü bildirilmiştir.²⁸ CsA'nın 4 mg/kg/gün dozunda uzun tedavi (12 hafta) ve kısa tedavi (4 hafta) sonuçlarını karşılaştıran bir yayında ise, klinik iyileşmenin her iki grubun tedavisinin ilk ayında belirgin olduğu bulunmuştur. Ancak dört hafta boyunca CsA alanlar ile 12 hafta boyunca CsA kullanan hastalar arasında ürtiker aktivite skorlarındaki (ÜAS) değişim ve tedavi cevapları açısından anlamlı bir fark saptanmamış olması, bir aydan uzun süren CsA tedavisinin klinik iyileşmede çok fazla bir ek fayda sağlamayacağı düşünülmektedir.²⁹

Kessel ve Toubi, 120 KÜ hastasında uzun süreli CsA'nın etkinliğini incelemişlerdir. Üç ay boyunca 3 mg/kg/gün CsA ile hastaların %68,3'ü tedaviye cevap vermiştir. Tedavi kesilince ürtikeri alevlenen 20 hastanın sekizi 8-14 ay boyunca AH ile birlikte 1-2 mg/kg/gün dozunda CsA'ya devam etmiş ve yarar görmüş; ancak, diğer 12 hastanın 5-10 yıl boyunca düşük doz CsA (1-1,5 mg/kg/gün) alması gerekmiştir. Bu çalışma, bazı hastalarda uzun süreli tedaviye ihtiyaç duyulduğunu ve uzun süreli tedavinin güvenli olabileceğini ortaya koymaktadır.²³ Başka bir çalışmada ise 27 hastaya 2,5 mg/kg/gün dozunda tedavi verilmiş olup, dört hafta sonunda olguların %70,4'ünde tam cevap saptanmıştır.³⁰

Asero ve ark. 29 hastayı değerlendirdikleri bir çalışmada, 3-5 mg/kg/gün (çoğu olguda ortalama 4 mg/kg/gün) CsA ile 12 haftada olguların %86'sında tedavi cevabı saptamışlardır.³¹ *Hollander ve ark.*³² tarafından gerçekleştirilen bir retrospektif analizde, 68 hastaya 1 mg/kg/gün dozunda CsA başlanmış, her 2-4 haftada bir doz 25-50 mg artırılmış, tedavi remisyon sağlanan dozda altı ay sürdürülmüştür. Hastalarda ortalama remisyon sağlayan dozun 1,63 mg/kg ve remisyon için ortalama sürenin 20,5 hafta olduğu belirtilmektedir. Tedavi cevap oranı %94 iken, tam cevap oranı ise %78 olarak saptanmıştır. OMA ve CsA sonuçlarını karşılaştıran bir diğer retrospektif araştırmada ise OMA ile tedavi edilen hastaların %79'unda ve CsA alan hastaların %41'inde dermatoloji yaşam kalite indeksinde (DYKI) en az %75 düzelleme sağlanmıştır. Bu çalışmada OMA alan hastaların %42'sinde CsA alan hastaların ise %17'sinde semptomların tümüyle gerilediği bildirilmektedir.³³ 110 hastanın

değerlendirildiği başka bir çalışmada hastalar (A) 1 -1,5 mg/kg/gün, (B) 1,6-2 mg/kg/gün, and (C) 2,1-3 mg/kg/gün dozlarında CsA almışlardır. 24 hafta sonra şiddet skorlarında; A grubunda %63, B grubunda %76, C grubunda ise %85 oranında düşme saptanmış ve bu üç grup için semptomlardaki tam gerileme oranları sırasıyla %28, %37,5 ve %45 olarak bulunmuştur.³⁴ CsA'nın kronik indüklenabilir ürtikerlerde etkinliği olgu serileri ve olgu bildirimleri ile sınırlıdır.³⁵⁻³⁷ Düşük doz (2,5 mg/kg/gün) CsA ile semptomatik dermatografizmi olan altı hastanın semptomlarında düzelme sağlanmıştır.³⁶ Soğuk, kolinerjik ve solar ürtiker olgularında da CsA tedavisi başarılı bulunmuştur.^{35,37,38}

KRONİK SPONTAN ÜRTİKERLİ HASTALARDA CSA TEDAVİ YANITINI BELİRLEYEN FAKTÖRLER

Son yıllarda bazal D-dimer seviyelerinin CsA tedavi cevabı ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği ve D-dimer'in klinik cevabı izlemek için yararlı bir gösterge olduğu bildirilmiştir.³¹ CsA tedavi yanıtını öngörmeye kullanılabilecek potansiyel diğer bir biyobelirteç ise bazofil histamin salınım testidir. Yapılan çalışmalarda, bazofil histamin salınım testi pozitif olan KSÜ olgularının, negatif olanlara oranla CsA tedavisine daha iyi cevap verdikleri bildirilmiştir.^{11,39,40} OSDT ve CsA klinik tedavi cevabı arasındaki ilişki de incelenmiş olup, üç çalışmada pozitif OSDT ile tedavi cevabı arasında anlamlı ilişki saptanırken, dört çalışmada anlamlı ilişki saptanmamıştır. Üç çalışmada tedavi ile OSDT kabarıklık çaplarında anlamlı azalma saptarken, üç çalışmada CsA tedavisi sonrası OSDT pozitif hasta sayısında azalma bildirilmiştir.⁴⁰ Başka bir çalışmada ise yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyelerine sahip hastaların, yüksek olmayan gruba göre daha kısa sürede CsA ile tedavi edilebildiği saptanmıştır (8,7 aya karşı 22,7 ay).⁴¹ Yapılan bazı çalışmalarda serum IgE düzeyi düşük olan KSÜ'lü hastaların, serum IgE düzeyi yüksek olanlara oranla CsA'ya daha iyi yanıt verdiği bulunmuştur.^{42,43} Yüksek serum IL-2, IL-5 ve TNF- α seviyeleri ile CsA tedavisine iyi yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanırken, anti-nükleer antikor pozitifliği ve tiroid otoantikör seviyeleri ile CsA yanıtları arasında bir ilişki gösterilememiştir.^{30,40}

TEDAVİ MONİTORİZASYONU VE İZLEMİ

Hastaların izlenmesinde önerilen laboratuvar testlerine ilişkin ayrıntılı yaklaşım Tablo 1'de görülmektedir.^{2,44,45}

- Tedaviye başlamadan önce iki ayrı zamanda kan basıncının bazal seviyeleri değerlendirilmeli, ilk üç ay boyunca her iki haftada bir ve stabil ise aylık olarak izlenmelidir.⁴⁵
- Serum kreatinin bazal seviyeleri, tedavi başlanmadan önce iki ayrı zamanda değerlendirilmeli, CsA tedavisinin ilk iki ayında iki haftada bir daha sonra ise ayda bir tekrarlanmalıdır.^{2,46}

Tablo 1. Siklosporin A Tedavisinde İzlem

	Tedavi öncesi	2. hafta	4. hafta	8. hafta	12. hafta	16. hafta
Tam kan sayımı*	X	X	X	X	X	X
Karaciğer fonksiyon testleri**	X	X	X	X	X	X
Elektrolitler***	X	X	X	X	X	X
Serum kreatinin seviyeleri****	X	X	X	X	X	X
Üre/ürük asit	X		X	X	X	X
Tam idrar tahlili	X		X	X	X	X
Gebelik testi	X					
Kolesterol/ trigliserid/ HDL	X		X		X	
Magnezyum*****	X		X		X	
HBA/HBV/HCV	X					
HIV	X					

*Eritrosit, lökosit, trombosit, **ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin, ***Sodyum, potasyum, ****En az iki kez bazal seviye bakılmalı, *****Kas krampları mevcutsa bakılmalı

- Malign deri lezyonlarının taranması ve yaşa uygun kanser taraması (ulusal kılavuzlara göre serviks, meme ve kolon kanseri) önerilmektedir. En az yılda bir deri muayenesi yapılmalıdır.^{17,44}

YAN ETKİLER

Yan etkiler doza bağımlı ve tedavinin süresi ile ilişkilidir.¹⁷ En önemli yan etkiler böbrek toksisitesi ve hipertansiyondur. Yaygın olarak karşılaşılan diğer yan etkiler arasında gastrointestinal rahatsızlıklar, jinjiva hiperplazisi, hiperlipidemi, hipertrikoz, parestezi ve titreme bulunur.^{2,17,21} CsA'nın yan etkileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Nefrotoksisite

Siklosporin-A'nın hangi fizyopatolojik mekanizmayla nefrotoksisiteye yol açtığı tam olarak anlaşılamamıştır. En olası mekanizmanın intrarenal renin anjiyotensin

Tablo 2. Siklosporin-A'nın Yan Etkileri^{2,17,47,48}

Kardiyovasküler	Ödem, hipertansiyon
Renal	Renal fonksiyon bozukluğu, kalıcı renal hasar
Gastrointestinal	Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, transaminaz, alkalen fosfataz veya bilirubin seviyelerinde yükselme, pankreatit
Mukokütanöz	Akne, epidermal kist, folikülit, sebasöz hiperplazi, jinjival hiperplazi, hirşutizm, hipertrikoz, herpes simpleks, keratozis pilaris, stria, trikomegali, verruka vulgaris
Kas-iskelet	Artrit, artralji, sırt ağrısı, bacaklarda kramp, kas güçsüzlüğü, miyopati, miyalji
Nörolojik	Baş ağrısı, tremor, parestezi, psikoz, uyku bozukluğu, posterior reversibl ensefelopati sendromu, nöbet, psödötümör serebri, görmede anormallik
Metabolik	Hiperkalemi, hiperürisemi, hiperlipidemi, hipomagnezemi, hipoglisemi, kemik kaybı
Hematolojik	Anemi, lökopeni, trombositopeni
Malignite	<i>Non-Hodgkin</i> lenfoma, skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, <i>Bowen</i> hastalığı, melanom, <i>Kaposi</i> sarkomu

sisteminin aktivasyonu ve gelişen vazokonstriksiyon olduğu düşünülmektedir.² Nefrotoksisite doz bağımlıdır ve tedavi süresiyle ilişkilidir.^{17,46} 16 haftaya dek CsA kullanımı sırasında gelişebilecek nefrotoksisitenin tamamen geri dönüşümlü olduğuna dair kanıtlar vardır. Uzun süreli CsA tedavileri sırasında geri dönüşü olmayan yapısal değişiklikler (interstisyel fibrozis, arteriyolar hyalinosis, tübüler atrofi ve glomerüloskleroz) gelişebilir.^{2,46} İki yılı aşkın süreyle CsA alan hastalarda ise kalıcı renal hasar bildirilmiştir. CsA %5-30 oranında serum kreatinin seviyesini artırır, %20 oranında da kreatinin klerensini azaltır ve %20 hastada serum kreatinin seviyesindeki artışın %30'dan fazla olduğu bildirilmiştir. CsA, hastaların yaklaşık yarısında üre seviyelerinde, %5'inde ise ürik asit seviyelerinde artışa neden olabilmektedir.⁴⁴ Takiplerde serum kreatininin hastanın başlangıç değerinin %30'undan fazla yükselmesi durumunda test iki hafta içinde tekrarlanmalıdır. Artış bu seviyede devam ederse, CsA dozu günde en az 1 mg/kg azaltılmalıdır.^{2,44,46} Kreatinin seviyesi %30'un altına düşerse tedaviye azaltılmış dozdan devam edilmesi, düşmemesi durumunda, tedavinin kesilmesi önerilmektedir.^{2,17,44,46} Diğer bir görüş de, serum kreatinin düzeyi bazalin %25'inden fazla artarsa, değerini iki hafta içinde yeniden kontrol edilmesidir. Eğer bazal değer %25'inden düşük olursa, tedaviye mevcut dozda devam edilebilir. Ancak yükseklik o seviyede devam ederse, doz %25-50 düşürülmeli ve ardından serum kreatininini tekrar kontrol edilmelidir. Hâlâ bazal değer %25'inden fazla ise tedavi kesilmelidir.^{2,17,44,46}

Hipertansiyon

Siklosporin-A tedavisi ile hipertansiyon (%0-57) gelişebilmektedir.^{17,44,46} Hipertansiyon genellikle ilaç kesildiğinde düzelir. Patogenez iyi anlaşılammıştır, ancak özellikle böbreklerde vasküler düz kas üzerinde vazokonstriktif etkiye ikincil olduğu düşünülmektedir.² Hipertansiyon geliştiğinde, doz %25 ila %50 oranında azaltılmalı veya antihipertansif tedavi uygulanmalıdır. Dihidropiridin sınıfından olan kalsiyum kanal blokerleri tercih edilen antihipertansiflerdir (amlodipin veya isradipin).^{17,46}

Maligniteler

Organ transplantasyonu yapılan popülasyonda uzun süreli CsA kullanımı ile artan malignite riski bildirilmiştir.² CsA ile ilişkili artan neoplazi insidansının, konakçının neoplazmalara yanıtını inhibe eden immünoşüpresyonun ve onkojenik virüslerin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. CsA kullanan hastalar deri kanserleri ve lenfoproliferatif hastalıklar açısından takip edilmelidir.^{17,23} CsA tedavisi gören psoriasisli 1252 hastanın değerlendirildiği bir prospektif bir çalışmada, kütanöz malignitelerde altı kat artış olduğu ve kütanöz kanserlerin iki yıldan uzun süren CsA tedavisi sırasında daha belirgin olduğu bildirilmiştir.^{16,49} CsA tedavi süresinin yanısıra, psöralen-ultraviyole A (PUVA) ve immünoşüpresanlara maruz kalmanın da melanom dışı deri malignitelerinin insidansı üzerinde anlamlı etki gösterdiği bildirilmiştir.⁴⁹

KONTRAENDİKASYONLAR

Kontrolsüz hipertansiyonu, böbrek hastalığı, ciddi enfeksiyonları ve bazal hücreli karsinoma dışında maligniteleri olan hastalar ile malignite geçmişi olanlar ve CsA ya da formülasyondaki herhangi bir bileşene karşı hipersensitivitesi olanlarda ilaç kontrendikedir.^{2,17,44,50}

DİKKATE ALINMASI GEREKEN DURUMLAR VE GÖRELİ KONTRAENDİKASYONLAR

Gebelik, emzirme, epilepsi varlığı, belirgin hepatik bozukluk, primer veya sekonder immün yetmezlikler, diyabet, obezite, premalign durumların varlığı, 18 yaş altı-65 yaş üstü olmak, tedavi ve takibe uyumsuzluk, madde kullanımı veya alkol bağımlılığı eğilimi ve öncesinde potansiyel karsinojenik tedaviler almış olmak görelİ kontraendikasyonlar arasında sayılabilir. Daha önce yüksek kümülatif dozda PUVA fototerapisi alanlarda (>1000 j/cm²), radyoterapi görenlerde ve ciddi aktinik hasarları olan hastalarda CsA kütanöz karsinojeniteyi arttırabileceğinden verilmemelidir. Canlı aşılarla aşılınmak, eşzamanlı nefrotoksik ya da CsA etkileşime giren ilaç kul-

lanımı, eş zamanlı fototerapi, metotreksat ve diğer immünsüpresiflerin kullanımı da görece kontraendikasyonlar arasında sayılabilir.^{2,17,44,45,50}

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Siklosporin, sitokrom P450 IIIA sistemi tarafından karaciğerde neredeyse tamamen metabolize edilir. Sitokrom P450 (özellikle 3A4) sistemini inhibe eden veya uyarıcı ilaçlar CsA seviyelerini artırabilir veya azaltabilir. Tam bir ilaç öyküsü ilaç başlanmadan önce ve her kontrol görüşmesinde alınmalıdır.^{2,17,46,51} CsA, ACE inhibitörleri ve tiazid grubu diüretiklerle birlikte kullanılmamalıdır. Potasyum tutucu diüretiklerle birlikte kullanılırsa hiperkalemi riski olabilir. Alkol siklosporin düzeyini artırabilir. CsA'nın en yaygın görülen ilaç etkileşimleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Siklosporin-A'nın İlaç Etkileşimleri

<p>Siklosporin-A konsantrasyonunu artıran ilaçlar (Sitokrom P450 sistemini inhibe eden ilaçlar)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Allopürinol • Amiodaron • Aminoglikozid (gentamisin and tobramisin) • Antifungaller (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol ve vorikonazol) • Azitromisin • Bromokriptin • Danazol • Diüretikler (furosemid, karbonik anhidraz inhibitörleri, tiazidler) • Doksisisiklin • Florokinolonlar • Grefurt suyu • İmatinib • Kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem, nikardipin, verapamil, mibefradil) • Klorokin • Kolik asit ve türevleri • Kolşisin • Makrolid antibiotikler (eritromisin, klaritromisin, josamisin) • Metoklopramid • Nefazodon • Oral kontraseptifler ve androjen steroidler • Propafenon • Proteaz inhibitörleri (ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakonavir) • Ranitidin • Simetidin • Statinler (atorvastatin and simvastatin) • Takrolimus • Telaprevir • Tikarsilin • Varfarin • Yüksek doz metilprednizolon
<p>Siklosporin konsantrasyonunu azaltan ilaçlar (Sitokrom P450 sistemini uyarıcı ilaçlar)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antikonvülzanlar (karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, and valproik asit) • Bosentan • Bekсарoten • İzonyazid • Metamizol • Nafsilin • Oktreotid • Orlistat • Probukol • Rifabutin • Rifampisin • Sarı kantaron • Sulfadiazin • Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (sertralin) • Sulfadimidin • Sulfinpirazon • Terbinafin • Tiklopidin • Troglitazon
<p>Nefrotoksik olan ilaçlar</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Amfoterisin B • Aminoglikozid (gentamisin and tobramisin) • Asiklovir • Fibratlar • Ketokonazol • Klotrimazol • Kolşisin • Melfalan • Metotreksat • NSAİİ • Ranitidin • Simitidin • Siprofloksasin • Takrolimus • Trimetoprim-sülfametoksazol • Vankomisin
<p>Plazma seviyeleri artan ilaçlar</p>	<ul style="list-style-type: none"> • NSAİİ: Diklofenak CsA ile birlikte verildiğinde seviyeleri yükselir, diklofenak dozu yarıya indirilmelidir. • Digoksin: CsA digoksin atılımını azaltarak, digoksin toksisitesine neden olabilmektedir • Kolşisin • Prednizolon

AŞILAMA

Siklosporin ile tedavi sırasında aşılama (ölü aşı) daha az etkili olacağından önerilmemektedir. Canlı aşılar ise kontrendikedir. CsA kesilmesinden en az üç ay sonrasında kadar canlı aşılamasının yapılmaması ve aşılama ile immünsüpresan tedaviye başlanması arasında en az dört haftalık bir aralık olması gerekmektedir.^{2,17}

PEDİATRİK KULLANIM

Güncel ürtiker kılavuzunda çocuk hastalarda erişkin hastalarla aynı tedavi algoritmasının dikkatle kullanılması önerilmektedir. Çocuklarda ürtiker tedavisinde CsA kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak yedi çocuk hastanın (9-16 yaş) retrospektif değerlendirilmesinde, altısında 1-dört haftada, birinde ise sekiz hafta içinde remisyon sağlanmıştır.⁵² Aynı grubun yaptığı retrospektif bir çalışmada yaşları 9-18 arasında değişen AH'lere dirençli kronik ürtikeri olan 16 hastanın, 11'inde üç mg/kg/gün CsA kullanımıyla ürtiker gerilemiş, ancak beş olguda (%31,3) tedavi bırakıldıktan sonra nüks görülmüştür.⁵³

GEBELİKTE KULLANIM

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) CsA'nın gebelik kategorisini C olarak belirlemiştir.¹⁷ CsA tedavisi teratojenik olarak görünmemektedir.^{2,17} On beş çalışmayı kapsayan (410 hasta) bir meta-analizde, düşük doğum ağırlığına (prevalans %43) ve prematüriteye (prevalans,%56) eğilimler olmasına rağmen, gebelik sırasında CsA maruziyeti ile ilişkili doğumsal malformasyon, erken doğum veya düşük doğum ağırlığı insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterilmemiştir.⁵⁴ CsA ile tedavi edilen 629 gebe hastanın incelendiği bir çalışmada ise, prematürite ve düşük doğum ağırlığı insidansında artış saptanırken, fetal kayıp ve malformasyon oranları genel popülasyon ile aynı bulunmuştur.⁵⁵

LAKTASYON

Siklosporin anne sütüne geçmekte olup, CsA alan annelere yenidoğanda immüno-süpresif etkilerle ilgili endişeler nedeniyle emzirmemeleri önerilmiştir (IV. seviye kanıt).¹⁷ Tedavi sırasında emzirmenin güvenliği ile ilgili kanıtlar, olgu serileri ve sunumları ile sınırlıdır.^{2,17, 56-58}

Kaynaklar

1. Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: Part I. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(6):925–46.
2. Berth-Jones J, Exton LS, Ladoyanni E, Mohd Mustapa MF, Tebbs VM, Yesudian PD et al. British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018. *Br J Dermatol* 2019;180(6):1312–38.
3. Dehesa L, Abuchar A, Nuno-Gonzalez A, Vitiello M, Kerdel FA. The use of cyclosporine in dermatology. *J Drugs Dermatol* 2012;11(8):979–87.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy* 2018;73(7):1393-1414.
5. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PAJ, Nasser SM, Clark AT. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 2015;45(3):547–65.
6. Bernstein J, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(5):1270–77.
7. Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan N, Başkan EB, Erdem T, Koca R ve ark. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venereology* 2016;50:82-98.
8. Ju HY, Kim HS, Kim HO, Park YM. Cyclosporine treatment in a patient with concurrent autoimmune urticaria and autoimmune hepatitis. *Ann Dermatol* 2009;21(3):291–3.
9. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 2000;47(2-3):119–25.
10. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol* 2007;150(4):509–18.
11. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143(2):365–72.
12. Marsland AM, Soundararajan S, Joseph K, Kaplan AP. Effects of calcineurin inhibitors on an in vitro assay for chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2005;35(5):554–9.
13. Wershil BK, Furuta GT, Lavigne JA, Choudhury AR, Wang ZS, Galli SJ. Dexamethasone or cyclosporin A suppress mast cell-leukocyte cytokine cascades multiple mechanisms of inhibition of IgE- and mast cell- dependent cutaneous inflammation in the mouse. *J Immunol* 1995;154(3):1391-8.
14. Marone G, Triggiani M, Cirillo R, Giacommo A, Siri L, Conderelli M. Cyclosporin A inhibits the release histamine peptide leukotriene C4 from Hum lung mast cells. *Ric Clin Lab* 1988;18(1):53-9.
15. Folci M, Heffler E, Canonica GW, Furlan R, Brunetta E. Cutting Edge: Biomarkers for Chronic Spontaneous Urticaria. *J Immunol Res* 2018;2018:5615109.
16. Kazlow Stern D, Tripp JM, Ho VC, Lebwohl M. The use of systemic immune moderators in dermatology: An update. *Dermatol Clin* 2005;23(2):259–300.
17. Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: Part II. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(6):973-4.
18. Kahan BD. Individualization of cyclosporine therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Transplantation* 1985;40(5):457–76.
19. Vine W, Bowers LD, Shaw LM. Cyclosporine: structure, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1987;25(4):275–311.
20. Wasan KM, Pritchard PH, Ramaswamy M, Wong W, Donnachie EM, Brunner LJ. Differences in lipoprotein lipid concentration and composition modify the plasma distribution of cyclosporine. *Pharm Res* 1997;14(11):1613–20.
21. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(2):586–99.
22. Kaplan AP. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4(6):326-31.

23. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: The option for long-term therapy. *Allergy* 2010;65(11):1478–82.
24. Galindo Bonilla PA, Borja Segade J, Gomez Torrijos E, Feo Brito F. Urticaria and cyclosporine. *Allergy* 2002;57(7):650–1.
25. Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angioedema. *Br J Dermatol* 2003;148(3):501–6.
26. Shahar E, Bergman R, Guttman-Yassky E, Pollack S. Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. *Int J Dermatol* 2006;45(10):1224–7.
27. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, Macdonald K, Denhaerynck K, et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria: a meta-analysis of 'real-world' evidence. *JAMA Dermatology* 2019;155(1):29–38.
28. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P, Neo-I-30 study group. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(4):705–9.
29. Baskan EB, Tunali S, Turker T, Saricaoglu H. Comparison of short- and long-term cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat* 2004;15(3):164–8.
30. Serhat Inaloz H, Ozturk S, Akcali C, Kirtak N, Tarakcioglu M. Low-dose and short-term cyclosporine treatment in patients with chronic idiopathic urticaria: a clinical and immunological evaluation. *J Dermatol* 2008;35(5):276–82.
31. Asero R. Plasma D-dimer levels and clinical response to ciclosporin in severe chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(5):1401–3.
32. Hollander SM, Joo SS, Wedner HJ. Factors that predict the success of cyclosporine treatment for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107(6):523–8.
33. Savic S, Marsland A, McKay D, Ardern-Jones MR, Leslie T, Somenzi O et al. Retrospective case note review of chronic spontaneous urticaria outcomes and adverse effects in patients treated with omalizumab or ciclosporin in UK secondary care. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11(1):21.
34. Leal EDI, Nettis E, Aloi AM, Moschetta M, Carbonara M. Cyclosporin-A efficacy in chronic idiopathic urticaria. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24(1):195–200.
35. Marsland AM, Beck MH. Cold urticaria responding to systemic ciclosporin. *Br J Dermatol* 2003;149(1):214–5.
36. Toda S, Takahagi S, Mihara S, Hide M. Six cases of antihistamine-resistant dermatographic urticaria treated with oral ciclosporin. *Allergol Int* 2011;60(4):547–50.
37. Iwasaki A, Ito T, Kawakami H, Nishiwaki K, Numata T, Saito M et al. A case of cholinergic urticaria with localized hypohidrosis showing sweat gland eosinophilic infiltration. *Allergol Int* 2017;66(3):495–6.
38. Edström DW, Ros A-M. Cyclosporin A therapy for severe solar urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997;13(1-2):61–3.
39. Iqbal K, Bhargava K, Skov P, Falkencrone S, Grattan CE. A positive serum basophil histamine release assay is a marker for ciclosporin-responsiveness in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy* 2012;2(1):19.
40. Kulthanan K, Subchookul C, Hunnangkul S, Chularojanamontri L, Tuchinda P. Factors Predicting the Response to Cyclosporin Treatment in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11(5):736–55.
41. Ohtsuka T. Response to oral cyclosporine therapy and high sensitivity-CRP level in chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2010;49(5):579–584.
42. Santiago L, Ferreira B, Ramos L, Gonçalo M. IgE levels are negatively correlated with clinical response to ciclosporin in chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol* 2019;180(1):199–200.
43. Endo T, Toyoshima S, Kanegae K, Izaki S, Nishimori N, Ito M et al. Identification of biomarkers for predicting the response to cyclosporine A therapy in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergol Int* 2019;68(2):270–3.
44. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 1 - Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16(5):645–69.

45. Maiberger MP, Nunley JR, Wolverson SE. Other Systemic Drugs, Cyclosporine, In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. eds. *Dermatology*, 4th ed., Philadelphia: Elsevier; 2018. p.2287-8.
46. Madan V, Griffiths CEM. Systemic ciclosporin and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Ther* 2007;20(4):239–50.
47. Gottschalk S, Raymond V, Bilodeau M. Putative impact of cyclosporine on hepatocellular apoptosis in vivo: role of the formulation vehicle cremophor el. In: Leon V. Berhardt ed. *Advances in Medicine and Biology*. NY, Nova Science Publishers; 2013.p.43-63.
48. Thappa DM, Laxmisha C. Immunomodulators in the treatment of psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2004 Jan-Feb;70(1):1-9.
49. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtmaan B, Guillaume JC et al. Risk of Malignancies in Psoriasis Patients Treated with Cyclosporine: a 5 y Cohort Study. *J Invest Dermatol* 2003;120(2):211–6.
50. Yorulmaz A, Metin A. Siklosporin. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2014;7(2):19-29.
51. Ogu CC, Maxa JL. Drug Interactions Due to Cytochrome P450. *Baylor Univ Med Cent Proc* 2000;13(4):421–3.
52. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009;26(4):409–13.
53. Neverman L, Weinberger M. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(4):434–8.
54. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001;71(8):1051–5.
55. Lamarque V, Leleu MF, Monka C, Krupp P. Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with sandimmun. *Transplant Proc* 1997;29(5):2480.
56. Osadchy A, Koren G. Cyclosporine and Lactation: When the Mother Is Willing to Breastfeed. *Ther Drug Monit* 2011;33(2):147-8.
57. Munoz-Flores-Thiagarajan KD, Easterling T, Davis C, Bond EF. Breast-feeding by a cyclosporine-treated mother. *Obstet Gynecol* 2001;97(5pt2):816–8.
58. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, Sauve RS, Woolgar MJ, Taddio A et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 2003;75(12):2144–6.

5.2.5.5. OMALİZUMAB

Emek KOCATÜRK GÖNCÜ

Omalizumab, alerjik solunum yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş bir anti-IgE antikorudur.¹ ABD’de 2003, Avrupa’da ise 2005 yıllarında orta-şiddetli astım tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Kronik spontan ürtikerdeki (KSÜ) etkinliğini kanıtlayan faz çalışmaları sonrasında 2014 yılında KSÜ tedavisinde kullanım onayı almıştır.²

YAPISI VE ETKİ MEKANİZMASI

Omalizumab rekombinan DNA kökenli, IgE’ye karşı geliştirilmiş 149 KDa ağırlığında IgG1 kappa yapıda humanize monoklonal bir antikordur. Yapısının %95’i insan, %5’i ise kemirgen (fare ve tavşan) kaynaklıdır.³⁻⁵ Omalizumab IgE’nin C3 bölgesine bağlanır; bu bölge IgE’nin FcεRI reseptörüne bağlandığı yerdir. Böylece IgE efektör hücrelere bağlanamaz ve hücre degranülasyonu meydana gelemmez. Omalizumab halihazırda FcεRI reseptörüne bağlanmış olan IgE’ye bağlanamaz. Tipik omalizumab-IgE kompleksinde iki omalizumab bir IgE bulunur. Çözünebilir nitelikteki bu omalizumab-IgE immünkompleksi hepatik retiküloendotelyal sistem tarafından temizlenir; ancak, serbest IgE’nin temizlenmesinden daha yavaş temizlenir.⁶ Serbest serum IgE’sinin yaklaşık %99’u omalizumab uygulanmasından iki saat sonra hızla tükenir. Ancak, omalizumab-IgE kompleksinin temizlenmesi daha yavaş olduğundan omalizumabın ilk uygulanmasından itibaren total serum IgE’sinde artış görülür.⁷ Serbest IgE azalınca mast hücreleri, bazofiller, dendritik hücreler ve monositler üzerindeki FcεRI reseptör ekspresyonu da önemli derecede azalır.^{8,9}

Omalizumab hem hedef hücrelerin mediyatör salınımını hem de bu hücrelerin sitokin üretimini (IL-5, IL-8, IL-13, TNF-α, lökotrienler, prostaglandinler) baskılamaktadır. Ayrıca hedef hücre yüzeyindeki FcεRI ekspresyonu dolaşımdaki IgE antikor düzeyi ile de ilişkilidir. IgE’nin dolaşımdaki düzeyinin azalması ile hedef hücre yüzeyindeki FcεRI de azalacak ve bu şekildeki bir pozitif döngü ile IgE’nin FcεRI’ye bağlanması da azalmış olacaktır.^{5,10,11} Omalizumab bazofillerin yüzeyindeki FcεRI reseptör ekspresyonunu da yedi gün içinde azaltır ve bazofil yanıtlarında üç ay içinde %90 azalma oluşturur.¹² Bu da omalizumabın alerjik yanıtın sadece erken fazını değil, aynı zamanda alerjik duyarlanmayı da etkilediğini göstermektedir. Bazofillerdeki reseptör azalması mast hücrelerinden daha hızlı olur.¹³ Sonuçta mast hücre fonksiyonları azalır, eozinofil apoptozisi tetiklenir, bazofillerden sitokin salınımı, immün hücrelerin dokuya göçü azalır. Böylelikle derideki enflamatuvar yanıtlar azalır.¹⁴ Omalizumabın kronik ürtikerdeki etki mekanizması Tablo 1’de sunulmaktadır.

Tablo 1. Omalizumabın kronik ürtikerdeki etki mekanizması.^{15,16}

- IgE seviyesinde azalma ve dolayısıyla FcεRI reseptörlerinin ekspresyonunda azalma
- Mast hücre degranülasyonunun azalması
- Bazofil yanıtlarının azalması, bazofil sayısının artması
- Enflamatuvar mediyatörlerin salınımının önlenmesi
- Ig E'ye ve FcεRI'e karşı gelişen IgG tipi otoantikörlerin azalması
- IgE otoantikörlerinin otoantijene afinitesinin azalması

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

Omalizumab subkutan enjeksiyonu takiben %62 biyoyararlanımla emilir. Tek doz uygulama sonrası maksimum konsantrasyona 7-8 günde, tekrarlayan uygulamalar sonrasında ise stabil serum konsantrasyonuna 14-28 günde ulaşılır.^{4,5,17} Omalizumabın büyük bir kısmı karaciğerin retiküloendotelial sistemi ile, küçük bir kısmı ise safra yoluyla atılır. Yarı ömrü insan IgG'si ile benzer bir şekilde 3-4 haftadır (ortalama 26 gün). İlacın farmakokinetik özellikleri yaş, cinsiyet, ırk veya tedavi edilen hastalığa göre farklılık göstermez.^{5,18}

ETKİNLİK

Omalizumabın KSÜ'deki etkinliği 1000'in üzerinde hastanın katıldığı bir çok faz çalışmasıyla desteklenmiştir (*XCUISITE*, *MYSTIQUE*, *ASTERIA I*, *ASTERIA II* ve *GLACIAL*).¹⁹⁻²³ Bu çalışmalarda omalizumabın KSÜ tedavisinde etkin ve güvenli bir ilaç olduğu ve hastalık aktivitesinde placebo ile karşılaştırıldığında anlamlı düşme sağladığı gösterilmiş; hastaların %55-62'sinde kısmi remisyon (ÜAS7<6) ve %34-44'ünde tam remisyon (ÜAS7 = 0) sağladığı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda gözlenen önemli bir bulgu, tedavi yanıtlarının ilacın kesilmesiyle birlikte bazal seviyeye dönmesidir. *OPTIMA* çalışmasının erken verilerine göre, hastaların %50'sinde 4,7 hafta içerisinde nüks görülmekte, ancak tedaviye tekrar başladığında hastaların %85'inde semptom kontrolü sağlanmaktadır.²⁴ Bir incelemede, tedaviye tekrar başlanması durumunda tedaviye yanıtın erken başladığı ancak tekrar tedaviye başlamak için sekiz haftayı geçmemenin uygun olacağı, aksi taktirde yanıtın gecikebileceği belirtilmektedir.²⁵

Ayrıca klinik çalışmalardaki yanıt paternleri incelendiğinde bazı hastaların erken (4.haftadan önce), diğerlerinin ise 12 haftadan sonra yanıt verdiği gözlenmiş ve sonuçta tedaviye yanıtı değerlendirmek için 24 hafta beklemenin uygun olacağı ve tedaviyi üç enjeksiyondan önce kesmenin tedavi yanıtının yanlış değerlendirilmesine neden olabileceği vurgulanmıştır.²⁶

Daha sonraki çalışmalarda erken ve geç yanıt veren hastalar incelenmiştir. *Geri-cke* ve ark. yaptıkları bir araştırmada, geç yanıt veren hastalarda bazofil histamin salınım testi (BHST) pozitifliğinin daha sık olduğunu bildirmişlerdir.²⁷ Benzer şekilde başka bir çalışmada da otolog serum deri testi (OSDT) pozitifliği olan hastalarda yanıtın daha geç ortaya çıktığı belirtilmiştir.²⁸

Omalizumabın KSÜ tedavisindeki etkinliği daha sonra bir çok gerçek yaşam verisiyle desteklenmiş, hatta tedaviye yanıt oranlarının faz çalışmalarından daha yüksek olduğu belirtilmiş; tam yanıt %72,2, kısmi yanıt oranı %17,8 olarak bildirilmiştir.²⁹⁻³³ Omalizumab KSÜ'de yalnızca hastalık aktivite skorları üzerinde değil, yaşam kalitesi ölçeklerinde ve ürtiker kontrol testi ile değerlendirilen hastalık kontrolü değerlendirmesinde de düzelmeye sağlamaktadır.³⁴⁻³⁷

Omalizumab anjioödem (AE) üzerine de oldukça etkilidir ve AE'li hastalarda önerilen doz 300 mg'dır. *X-ACT* çalışmasında 300 mg omalizumab AE aktivite skorumu, AE'li günlerin sayısını ve nöksleri belirgin olarak azaltmıştır.³⁸

Yalnızca KSÜ'de onaylı olan omalizumabın uyarılabilir ürtikerlerde de etkili olduğuna ilişkin bir çok olgu bildirisi ve retrospektif çalışma vardır. Ayrıca, semptomatik dermografizm, soğuk ürtikeri, solar ürtiker ve kolinerjik ürtikerdeki etkinlikleri plasebo kontrollü çalışmalarla değerlendirilmiş ve etkili bulunmuştur.³⁹⁻⁴⁵ *Maurer* ve ark. var olan verileri derledikleri çalışmalarında omalizumabdan en çok fayda gören uyarılabilir ürtiker tiplerini semptomatik dermografizm, soğuk ürtikeri ve solar ürtiker olarak bildirmişlerdir.⁴⁶

UYGULAMA ŞEKLİ VE DOZU

Alerjik hastalıkta enflamatuvar mediyatör salınımının azalması için serum IgE seviyesinin %95 azalması gerekir; böylece reseptörlerde *downregulation* ve takiben alerjen yanıtlarında azalma olur.⁴⁷ Bu nedenle alerjik astım tedavisinde omalizumab dozu serum total IgE seviyesine ve vücut ağırlığına göre belirlenir Ancak KSÜ alerjenlerin rol aldığı bir hastalık olmadığından, total IgE ve vücut ağırlığından bağımsız sabit doz dört haftada bir subkutan 300 mg'dır.⁴⁸ Ancak bazı hastalarda tedavi aralıklarının hastanın semptomlarına göre ayarlanması (örneğin iki haftada bir 150 mg) veya dozunun yükseltilmesi gerekebilir (örneğin 450 ya da 600 mg gibi).^{49,50}

Tedaviden önce veya tedavi süresince herhangi bir laboratuvar testi yapılmasına gerek yoktur. Ancak son yayınlarda tedavi öncesi ve takip eden dönemlerde total IgE seviyesinin yüksek olmasının iyi tedavi yanıtıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir.⁵¹⁻⁵³

Kronik spontan ürtikerde omalizumab tedavisinin süresi ve nasıl yönlendirileceği konusunda yeterli veri yoktur. Ancak omalizumab hastalıkta kür sağlayan ya da hastalığın gidişatını değiştiren bir potansiyele sahip değildir.⁵⁴ Mevcut verilere göre tedavi genellikle bir yıldan uzun sürmektedir ve bu nedenle tedaviyi sabit bir zaman ile sınırlamak yerine hastalığı bitene kadar tedavi etmek daha mantıklı olur.⁵⁵ Bu durumda uygulanabilecek iki yol vardır: Hastalık kontrol altına alındıktan sonra ya tedavi aralıkları uzatılır (örneğin önce beş hafta ile başlanıp, hasta tolere ettikçe birer hafta açılır) ve sekiz haftalık ara tolere edildikten sonra kesilebilir ya da omalizumab dozu önce 150 mg'a düşülerek tedavi sonlandırılabilir.^{55,56}

Sonuçta omalizumab tedavisi, maliyeti artırmayacak kadar erken, semptomların şiddetlenmesine fırsat vermeyecek kadar geç kesilmelidir.

YAN ETKİLER

Klinik çalışmalardan ve gerçek yaşam verilerinden elde edilen bilgilere göre omalizumab güvenli bir ilaçtır ve sık görülen yan etkileri hafiftir. Klinik çalışmalarda en çok bildirilen yan etkiler, hastaların %1-10'unda görülen bulantı, nazofarenjit, sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonları, artralji, baş ağrısı ve öksürüktür.⁵⁷ Gerçek yaşam verilerinde de klinik çalışmalara benzer oranda yan etki görüldüğü bildirilmektedir.⁵⁸

Omalizumabın kesilmesini gerektirebilecek şiddetli yan etkiler de bildirilmiştir. Bunların arasında trombositopeni, hipertansiyon, retroperitoneal enfeksiyon ve pelvik abse bulunmaktadır.^{55,59,60} Uygulama sonrası bazı olgularda AE ve ürtikerde artış görülebilmektedir. Başka bir olguda ise çarpıntı ve halsizlik geliştiği bildirilmiştir.^{61,62}

Anafilaksi gelişimi alerjik astımlı hastalarda %0,1-0,2 oranında bildirilmektedir ve omalizumab uygulanan tüm hastaların omalizumabın ilk üç uygulamasında iki saat, takip eden uygulamalarda ise 30 dakika gözlem altında kalması önerilmektedir.^{63,64} Anafilaksi, ürtikerli hastalarda nadiren görülür; X-TEND CIU çalışmasında iki olguda, Türkiye'den de bir olguda fatal olmayan anafilaksi bildirilmiştir.^{65,66} Omalizumab uygulanan hastalarda anafilaksinin özellikle ilk üç enjeksiyonda ve enjeksiyondan sonraki 30-60 dakika içerisinde görüldüğü ve özellikle de daha önceden anafilaksi öyküsü olanlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir.⁶⁷ İngiltere'de omalizumabın evde kullanımıyla ilgili bir yayında, 97 hastanın 70 aylık izleminde ev kullanımıyla ilgili sorun yaşanmadığı bildirilmiştir.⁶⁸

Omalizumabın uzun süreli kullanımının da güvenli olduğu hem astım hem ürtiker çalışmalarında gözlenmiştir; ancak kardiyovasküler ya da serebrovasküler yan etkiler bildirilmiştir.⁶⁹⁻⁷³

ÖZEL POPÜLASYONLARDA VE KOMORBİDİTELERDE KULLANIM

Çocuklarda Kullanım

Omalizumab KSÜ'de 12 yaş üzeri kullanımda onaylıdır. Randomize kontrollü çalışmalarda 12 yaş üzeri çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği gösterilmiştir.^{19-21,23} Kronik ürtikerde omalizumabın 12 yaş altı çocuklarda kullanımı ile ilgili olgu serileri bulunmaktadır. Kronik ürtikerli çocuk hastalarda kullanımını özetleyen bir derlemede, 2-11 yaş aralığındaki KSÜ ve çeşitli uyarılabilir ürtiker tiplerinde, 150 mg'dan 600 mg'a değişen doz aralıklarında kullanılmış ve önemli bir yan etki gözlenmediği bildirilmiştir.⁷⁴

Gebelikte Kullanım

Omalizumab tüm monoklonal antikorlar gibi plasentayı geçer, bu geçiş en çok üçüncü trimesterde olur. Hayvan çalışmalarında embriyotoksisite ya da teratojenisite gösterilmemiştir ve FDA gebelik kategorisi B'dir.⁷⁵

Gebelerde prospektif klinik çalışmalar etik nedenlerden ötürü yapılamamakla birlikte omalizumab kullanan 250 astımlı gebe hastanın izlendiği prospektif gözlemsel *EXPECT* çalışmasının sonuçları, benzer bir kohortla karşılaştırılmış ve omalizumab alan hastalarla almayan hastalar arasında major konjenital anomali riski açısından farklılık izlenmediği bildirilmiştir.⁷⁶ KSÜ'de gebelikte omalizumab kullanımına ait 12 olgu bildirimini mevcut olup tedavi süresince herhangi bir yan etki görülmemiş ve doğan bebekler sağlıklı doğmuştur.⁷⁷⁻⁸⁰ Ancak her zaman için gebelerin tedavisinde yarar zarar oranının detaylı bir şekilde değerlendirilmesi ve hasta ile konuşularak karar verilmesi önerilir.

Laktasyonda Kullanım

Omalizumab 145,058 moleküler ağırlığı olan büyük bir protein olduğundan süte geçme oranı çok düşüktür ve infantın gastrointestinal sisteminde yıkılacağından emilimi de muhtemel değildir.⁷⁵ Omalizumab kullanan astımlı gebelerin izlendiği *EXPECT* çalışmasında 230 infanttın 154'ünün anneleri omalizumab kullanmaya emzirme döneminde de devam etmiş, 32'si emzirme döneminde omalizumab kullanmamış, 44 infant ise emzirmemiştir. Bu üç grup arasında ciddi yan etkiler ve enfeksiyöz komplikasyonlar açısından fark olmadığı bildirilmiştir.⁸¹

Sonuç olarak, omalizumab emzirme döneminde güvenli kabul edilebilir.⁵⁵ Ancak her zaman için annenin ilaca ihtiyacı ve bebek üzerindeki potansiyel yan etkiler gözetilmelidir.

Komorbidite Durumlarında Kullanım

Omalizumabın çeşitli komorbidite durumlarında kullanımına dair olgu bildirimleri vardır. Kardiyometabolik (hipertansiyon, iskemik kardiyomyopati gibi), onkolojik (meme, larenks, tiroid karsinomu gibi) ve enfeksiyöz (*HIV*, *HCV*) hastalıkları olan hastalarda yan etkiye neden olmadan kullanılmıştır, ancak veriler oldukça sınırlıdır.⁸²⁻⁸⁴ Ayrıca omalizumabın astımda uzun süreli kullanımlarda malignite riskini artırmadığı belirtilmektedir.^{85,86}

Kaynaklar

1. Schulman ES. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001; 164(supplement-1):S6-S11

2. Kocatürk Göncü E, Kızılaç K, Leslie T. Kronik ürtikerde omalizumab: Kapsamlı bir derleme. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology* 2018;52:112-9
3. Scheinfeld N. Omalizumab: A a recombinant humanized monoclonal IgE blocking antibody. *Dermatology Online Journal* 2005;11(1).
4. Vichyanond P. Omalizumab in allergic diseases, a recent review. *Asian Pacific journal of allergy and immunology* 2011; 29(3):209.
5. Erdem T. Omalizumab. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics* 2014; 7(2):102-7.
6. Licari A, Marseglia G, Castagnoli R, Marseglia A, Ciprandi G. The discovery and development of omalizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Discov* 2015; 10: pp. 1033-42
7. Polk BI, Stokes J. Anti-immunoglobulin E therapy. *Immunotherapies for Allergic Diseases*. Cambridge, Elsevier, 2020. pp. 355-72
8. MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC et al: Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997; 158: 1438-45.
9. Beck L, Marcotte GV, MacGlashan D, Togias A, Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell Fce psilon RI expression and function. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 527-30
10. Iemoli E, Piconi S, Fusi A, Borgonovo L, Borelli M, Trabattoni D. Immunological effects of omalizumab in chronic urticaria: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(3):252-4.
11. Saavedra MC, Sur S. Down regulation of the high-affinity IgE receptor associated with successful treatment of chronic idiopathic urticaria with omalizumab. *Clinical and Molecular Allergy* 2011; 9(1):2.
12. Lin H, Boesel KM, Griffith DT et al: Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and Fce psilonRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:297-302.
13. Tonacci A, Billeci L, Pioggia G, Navarra M, Gangemi S. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic urticaria: systematic review of the literature. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2017; 37(4):464-80.
14. Chang TW, Chen C, Lin C-J, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015;135(2):337-42. e2.
15. Kocatürk E. Role of Biologics and Future Perspectives in the Treatment of Urticaria. *Current Treatment Options in Allergy* 2017; 4(4):428-37.
16. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, and Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2017; 72(4):519-33.
17. Belliveau PP. Omalizumab: a monoclonal anti-IgE antibody. *Medscape General Medicine* 2005; 7(1):27.14, 21, 22.
18. Şavk E. Allerjik Deri Hastalıklarında Omalizumab Kullanımı. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics* 2012; 5(2):38-43.
19. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ et al: Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
20. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al: Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.
21. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M et al: Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebocontrolled study. *J Invest Dermatol* 2015;135:67-75.
22. Maurer M, Altrichter S, Bieber T et al: Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:202-9.
23. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1- antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:567-73.
24. Sussman G, Hebert J, Gulliver W, Lynde C, Yang WH, Chambenoit O et al. Omalizumab retreatment of patients with chronic idopathic urticaria/spontaneous urticaria (CIU/CSU) following return of symptoms: primary results of the OPTIMA study. Poster presented at: Fall Clinical Dermatology Conference; October 18-21, 2018; Las Vegas, NV.

25. Tonacci A, Nettis E, Asero R, Rossi O, Tontini C, Gangemi S. Omalizumab retreatment in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review of published evidence. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2020; 52(3): 100-3.
26. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, Antonova E, Trzaskoma B, Raimundo K et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(2):474–81.
27. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, Altrichter S, Skov PS et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3):1059–1061.e1.
28. Nettis E, Cegolon L, Di Leo E, Lodi Rizzini F, Detoraki A, Canonica GW; Italian OCUREL study group. Omalizumab in chronic spontaneous urticaria: Efficacy, safety, predictors of treatment outcome, and time to response. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121(4):474-8.
29. Bulur I, Bulbul Baskan E, Ozdemir M, Balevi A, Kocatürk Göncü E, Altunay I et al. The efficacy and safety of omalizumab in refractory chronic spontaneous urticaria: real-life experience in Turkey. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2018;27(3):121-6.
30. Vadasz Z, Tal Y, Rotem M, Shichter-Confino V, Mahlab-Guri K, Graif Y et al. Omalizumab for severe chronic spontaneous urticaria: Real-life experiences of 280 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(6):1743-5.
31. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Likitwattananurak C, Ungaksornpairote C. Omalizumab therapy for treatment of recalcitrant chronic spontaneous urticaria in an Asian population. *J Dermatolog Treat* 2017;28(2):160-5.
32. Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(2):160-165. *Br J Dermatol* 2016;175(2):404-6.
33. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, Abraham I, Lee CS. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of “Real-world” Evidence. *JAMA Dermatol* 2019;155(1):29-38.
34. Ghazanfar MN, Holm JG, Thomsen SF. Effectiveness of omalizumab in chronic spontaneous urticaria assessed with patient-reported outcomes: a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2018;32(10):1761-7.
35. Salman A, Demir G, Bekiroglu N. The impact of omalizumab on quality of life and its predictors in patients with chronic spontaneous urticaria: Real-life data. *Dermatol Ther* 2019;32(4):e12975
36. Casale TB, Murphy TR, Holden M, Rajput Y, Yoo B, Bernstein JA. Impact of omalizumab on patient-reported outcomes in chronic idiopathic urticaria: Results from a randomized study (XTEND-CIU). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(7):2487-90.
37. Bérard F, Ferrier le Bouëdec M, Bouillet L, Reguiat Z, Barbaud A, Cambazard F et al. Omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients nonresponsive to H1-antihistamine treatment: results of the phase IV open- label SUNRISE study. *Br J Dermatol* 2018;180:56-66.
38. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Bräutigam M, Canvin J, Maurer M. Effect of omalizumab on angioedema in H1 -antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial. *Allergy* 2016;71(8):1135-44
39. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci* 2014; 73(1):57-62.
40. Giménez-Arnau A, Velasco M, Hita JCA, Labrador-Horrillo M, Salvador JFS. Omalizumab: what benefits should we expect? *European Journal of Dermatology* 2016; 26(4):340-4.
41. Kocatürk E, Can PK, Akbas PE, Copur M, Degirmentepe EN, Kızıltac K et al. Management of chronic inducible urticaria according to the guidelines: A prospective controlled study. *J Derm Sci*; 87(1): 60-9.
42. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 (2): 638-49.

43. Aubin F, Avenel-Audran M, Jeanmougin M, Adamski H, Peyron J-L, Marguery M-C et al. Omalizumab in patients with severe and refractory solar urticaria: A phase II multicentric study. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(3):574-5.
44. Metz M, Schütz A, Weller K, Gorczyza M, Zimmer S, Staubach P et al. Omalizumab is effective in cold urticaria-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(3):864-7.
45. Maurer M, Schütz A, Weller K, Schoepke N, Peveling-Oberhag A, Staubach P et al. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism—results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(3):870-73.
46. Gastaminza G, Azofra J, Nunez-Cordoba JM, Baeza ML, Echechipía S, Gaig P et al. Efficacy and Safety of Omalizumab (Xolair) for Cholinergic Urticaria in Patients Unresponsive to a Double Dose of Antihistamines: A Randomized Mixed Double-Blind and Open-Label Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(5):1599-1609.
47. Saini SS, MacGlashan DW, Jr, Sterbinsky SA, Togias A, Adelman DC, Lichtenstein LM et al. Down-regulation of human basophil IgE and FCεRIα surface densities and mediator release by anti-IgE-infusions is reversible in vitro and in vivo. *J Immunol* 1999;162:5624-30.
48. https://www.novartis.com.tr/sites/www.novartis.com.tr/files/XolairPFS150KUB_19.12.2017.pdf
49. Türk M, Kocatürk E, Cüre K, Yılmaz I. Two-week intervals during omali- zumab treatment may provide better symptom control in selected patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1389-90.
50. Kocatürk E, Deza G, Kızıldağ K, Gimenez-Arnau AM. Omalizumab up dosing for better disease control in chronic spontaneous urticaria patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;177:360-4.
51. Weller K, Ohanyan T, Hawro T, Ellrich A, Sussman G. Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab. *Allergy* 2018;73:2406-8.
52. Jörg L, Pecaric-Petkovic T, Reichenbach S, Coslovsky M, Stalder O, Pichler W, et al. Double-blind placebo-controlled trial of the effect of omalizumab on basophils in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy* 2018;48: 196-204.
53. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy* 2018;73:705-12.
54. Gimenez-Arnau AM. Omalizumab for treating chronic spontaneous urticaria: an expert review on efficacy and safety. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17: 375-85.
55. Türk M, Carneiro-Leão L, Kolkhir P, Bonnekoh H, Buttgerit T, Maurer M. How to Treat Patients with Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab: Questions and Answers. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(1):113-124.
56. Kocatürk, E. Role of Biologics and Future Perspectives in the Treatment of Urticaria. *Curr Treat Options Allergy* 2017; 4: 428-37.
57. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, Meng L, Hawro T, Wei JF, Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(6):1742-50.
58. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K et al. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of “Real-world” Evidence. *JAMA Dermatol* 2019;155(1):29-38.
59. Hide M, Igarashi A, Yagami A, Chinuki Y, Inomata N, Fukunaga A et al. Efficacy and safety of omalizumab for the treatment of refractory chronic spontaneous urticaria in Japanese patients: subgroup analysis of the phase 3 POLARIS study. *Allergol Int* 2018;67:243-52.
60. Mandel VD, Guanti MB, Liberati S, Demonte A, Pellacani G, Pepe P. Omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: an Italian retrospective clinical analysis with suggestions for long-term maintenance strategies. *Dermatol Ther* 2018;8:291-301.
61. Rottem M, Segal R, Kivity S, Shamshines L, Graif Y, Shalit M et al. Omalizumab therapy for chronic spontaneous urticaria: The Israeli experience. *The Israel Medical Association journal: IMAJ* 2014; 16(8):487-90.

62. Ertaş R, Özyurt K, Yıldız S, Ulaş Y, Turasan A, and Avcı A. Adverse Reaction to Omalizumab in Patients with Chronic Urticaria: Flare Up or Ineffectiveness? *Iranian J Allergy Asthma Immunol* 2016; 15(1):82-6.
63. Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1378–81.
64. Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, Schwartz LB, Simons FE, Wallace DV. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1373–77
65. Maurer M, Kaplan A, Rosén K, Holden M, Iqbal A, Trzaskoma BL et al. The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(3):1138-9.
66. Gönül M, Özenergün Bittacı A, and Ergin C. Omalizumab-induced triphasic anaphylaxis in a patient with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(11): e135-e136.
67. Lieberman PL, Jones I, Rajwanshi R, Rosén K, Umetsu DT. Anaphylaxis associated with omalizumab administration: Risk factors and patient characteristics. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(6):1734-6
68. Denman S, Ford K, Toolan J, Mistry A, Corps C, Wood P, Savic S. Home Self-Administration of Omalizumab for Chronic Spontaneous Urticaria. *Br J Dermatol* 2016;175(6):1405-7.
69. Mansur AH, Srivastava S, Mitchell V, Sullivan J, Kasujee I. Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: Study of efficacy and safety. *Respir Med* 2017;124:36-43.
70. Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, Frisenda F, Minenna E, Pasculli C et al. Long-term “real-life” safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: a nine-year study. *Respir Med* 2017;130:55-60.
71. Iribarren C, Rahmaoui A, Long AA, Szefer SJ, Bradley MS, Carrigan G et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1489-95.
72. Pinto Gouveia M, Gameiro A, Pinho A, Gonçalves M. Long-term management of chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *Clin Exp Dermatol* 2017;42(7):735-42.
73. Vollono L, Piccolo A, Lanna C, Esposito M, Bavetta M, Campione E, Bianchi L, Diluvio L. Omalizumab for chronic spontaneous urticaria in “complex” patients: data from real-life clinical practice. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:3181-6.
74. Al-Shaikhly T, Rosenthal JA, Ayars AG, Petroni DH. Omalizumab for chronic urticaria in children younger than 12 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123(2):208-10.
75. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/103976s52241bl.pdf
76. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, Scheuerle AE, Cabana MD, Thorp JM et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(2):528-36.
77. Ghazanfar MN, Thomsen SF. Successful and safe treatment of chronic spontaneous urticaria with omalizumab in a woman during two consecutive pregnancies. *Case Rep Med* 2015;2015:368053.
78. Cuervo-Pardo L, Barcena-Blanch M, Radojicic C. Omalizumab use during pregnancy for CIU: a tertiary care experience. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016;48:145-6.
79. Gonzalez-Medina M, Curto-Barredo L, Labrador-Horrillo M, Gimenez-Arnau A. Omalizumab use during pregnancy for chronic spontaneous urticaria (CSU): report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(5):e245-e246.
80. Ensina LF, Cusato-Ensina AP, Camelo-Nunes IC, Sole D. Omalizumab as third-line therapy for urticaria during pregnancy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017;27:326-7.
81. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, Chen H, Carrigan G, Wang Y, Veith J, Andrews EB. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(2):407-12.
82. Iemoli E, Niero F, Borgonovo L, Cossu MV, Piconi S. Successful Omalizumab treatment in HIV positive patient with chronic spontaneous urticaria: a case report. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2017;49(2):88-91.



83. Leiva-Salinas M, Francés L, Marin-Cabanas I, Arribas Granados MP, Silvestre JF. Effectiveness and safety of omalizumab in a patient with chronic urticaria and hepatitis C. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(5):1027-8.
84. Ghazanfar MN, Thomsen SF. Combined treatment with omalizumab and etanercept in a patient with chronic spontaneous urticaria and rheumatoid arthritis. *J Dermatolog Treat* 2019;30(4):387-8.
85. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, Guinan E, Eisner M, Bradley MS, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:560-7.
86. Busse W, Buhl R, Vidaurre CF, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:983-9.

5.2.5.6. SİSTEMİK STEROİDLER VE DİĞER TEDAVİLER

Ömer KUTLU

SİSTEMİK STEROİDLER

Antihistamin (AH) tedavisine dirençli akut ve kronik ürtikerli olguların tedavisinde kısa süre sistemik steroid kullanımı önemli bir tedavi seçeneğidir.¹ Sistemik steroidler mast hücre degranülasyonunu inhibe etmezler. Ancak, güçlü antienflamatuvar özellikleri, antikor oluşumu ve histamin-salan faktörler üzerine olan inhibe edici etkileriyle ürtiker tedavisinde etkili olabilmektedirler. Sistemik steroidlerin kronik ürtiker tedavisinde uzun süreli olarak kullanılması olası yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir.^{2,3} Kronik ürtikerde uzun süre steroid kullanılması halinde yan etki profili bakımından hastaların takip edilmesi gerekmektedir.⁴ Bu yan etkiler başlıca kilo alma, duyu durum değişikliği, miyopati, göz içi basınç artışı, katarakt, hipertrikoz, akne, hipertansiyon, glukoz disregülasyonu, gastrik iritasyon ve osteoporoz olarak sıralanabilir. Gerekirse osteoporozun önlenmesi için özellikle tedavi başlangıcından itibaren 1000-1500 mg/ gün kalsiyum ve 800 IU/ gün D vitamini takviyesi önerilmektedir.

Sistemik steroidler; akut ürtiker ve/veya kronik ürtikerin akut ataklarında maksimum 7-10 gün önerilse de, yukarıda da vurgulandığı gibi, kronik spontan ürtikerin (KSÜ) uzun süreli tedavisinde önerilmemektedir.⁵ Kronik ürtiker akut atağında önerilen tedavi dozu çocuk ve erişkinlerde 0,5-1 mg/kg/gün prednizolon veya bunun eşdeğer dozlarıdır. Gebelikte kronik ürtiker atak tedavisinde sistemik steroid kullanımı ilk trimesterde fetal anomali riskini artırabileceğinden önerilmemektedir. İkinci ve üçüncü trimesterde sistemik steroid tedavisi tercih edilmesi durumunda plasentadan daha az geçen prednizolon tedavisi tercih edilmelidir. Ürtiker tedavisi için prednizolon tedavisi alan laktasyondaki anneler ilaç aldıktan 4-6 saat sonra bebeği emzirebilmektedir.¹⁻³

DİĞER TEDAVİLER

Dapson gibi antienflamatuvar etkileri ön planda olan ilaçlar, immünsüpresifler, antikoagülanlar, fototerapi, plazmaferez, intravenöz immünglobülin (İVİG) ve biyolojik ajanlar kronik ürtiker tedavisinde kullanılan diğer ilaç ve tedavi yaklaşımlarını oluştururlar (Tablo 1).

ANTIENFLAMATUVAR İLAÇLAR

Dapson

Nötrofil, eozinofil miyeloperoksidaz enzim inhibisyonu ve nötrofil kemotaksisini önleyerek etki gösteren dapson, tedaviye dirençli KSÜ ve geç basınç ürtikeri (GBÜ) teda-

Tablo 1. Kronik Spontan Ürtiker Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Olası Etki Mekanizmaları

İlaç	Etki mekanizması
Sülfonlar (dapson, sülfasalazin)	Nötrofil, eozinofil miyeloperoksidaz enzim inhibisyonu ve nötrofil kemotaksisinin önlenmesi
Hidroksiklorokin	Hücreyel aracılı immün sistemin baskılanması
Metotreksat	Dihidrofolat redüktaz enzim inhibisyonu
Azatiyoprin	T lenfosit fonksiyonu inhibisyonu
Varfarin	Trombin, mast hücre degranülasyonu, Faktör VII, IX ve X inhibisyonu
Doksepin	H1 ve H2 reseptör antagonizması
Fototerapi	Deride bazofil ve mast hücrelerindeki histamin salınımının inhibisyonu
Plazmaferez	Serum histamin salgılama aktivitesinin azalması
İVİG	Histamin salgılatan IgG1 ve I G3 antikorlarının inhibisyonu
Ritüksimab	B hücrelerinden antikor sentezinin inhibisyonu

visinde kullanılan antienflamatuvar ve immünomodülatör bir ajandır. Kronik ürtiker tedavisinde dapson, 25-50 mg/gün dozunda başlanıp, her 2-4 haftada 25-50 mg doz artışı yapılarak 200 mg/güne kadar çıkılabilmektedir. Dapson tedavisine başlamadan önce hemolitik anemi riski açısından glukoz-6 fosfat dehidrogenaz enzim düzeyi ölçülmelidir. Glukoz-6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olan ve hemoglobin değeri 7 g/dl'den az olan hastalarda dapson tedavisi önerilmemektedir. 50 mg/gün ve üzeri dapson tedavisi alan hastaların yaklaşık %80'inde hemoglobin değeri en az 1 g/dl azalabilmektedir. Ayrıca, DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) sendromu, methemoglobinemi, periferik nöropati ve gastrointestinal sistemle ilişkili yan etkiler yönünden hastalar dikkatle izlenmelidir. Gebelik kategorisi C olan dapson, seçilmiş olgularda verilebilse de, süte geçerek bebekte hemolitik anemiye neden olabilir ve bu nedenle emzirme döneminde önerilmez.⁶

Sulfasalazin

Sulfasalazin, sulfon grubu bir diğer ilaç olup dapsona benzer şekilde antienflamatuvar ve immünomodülatör özellikleri ile KSÜ ve GBÜ tedavisinde kullanılabilir. Sulfasalazin dozu, ürtikerde 500 mg/gün olacak şekilde başlanıp, haftalık 500 mg doz artışı ile 2000 mg/güne kadar çıkılabilir. Bulantı, baş ağrısı, hafif veya geçici lökopeni ve karaciğer enzim yüksekliği gelişebilen yan etkilerdir. Gebelik kategorisi B olan sulfasalazin; bebekte sarılık, kanlı ishal ve hemolize neden olabileceğinden, seçilmiş olgular dışında emzirme döneminde önerilmemektedir.⁷

Hidroksiklorokin

Kinin derivesi olan ve hasarlı hücrelerdeki lizozomları stabilize ederek antijen sunumunu ve hücre aracılı immün sistemi inhibe eden hidroksiklorokin, az sayıda çalışmada kronik ürtikerde ve anektodal olarak soğuk ürtikeri tedavisinde etkili bulunmuştur. Kronik ürtikerdeki etki mekanizması tam olarak bilinmeyen hidrok-siklorokin 400 mg/gün dozunda verilebilmektedir. Sigara ilacın etkisini dramatik olarak azaltabilmektedir. Deride mavi-gri renk değişikliği sık görülen yan etkiler arasındayken, miyelotoksisite ve retinopati ciddi yan etkiler arasında yer almaktadır. Ayrıca, COVID-19 pandemisi sürecinde çok sayıda hastada hidroksiklorokin kullanımı sonrasında psoriasisle alevlenme tablosu raporlanmıştır.^{8,9} Hidroksiklo-rokin malarya tedavisi dışında primer olarak gebelerde ve emzirenlerde önerilmez.¹⁰

İMMÜNSÜPRESİF İLAÇLAR

Metotreksat

Metotreksat, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eden, daha çok hematolojik malignite ve otoimmün hastalıklarda kullanılan bir ajandır. Otoimmün KSÜ ve GBÜ'de 10-15 mg/hafta dozunda etkili olduğu bildirilmiştir. Hepatotoksite, pulmoner fibrozis, pansitopeni, ülserle stomatit ve bulantı/ kusma gibi gastrointestinal sistem bulguları görülebilen yan etkiler arasında yer almaktadır. Metotreksat, gebelikte kontrendike olup emzirme döneminde de önerilmez.¹¹

Azatiyoprin

Vücuda alındıktan sonra 6-merkaptopürine dönüşen azatiyoprin; gamma globülin sentezi, T lenfosit fonksiyonu ve interlökin-2 gibi T-hücresi bileşenlerini inhibe ederek etki etmektedir. Bu mekanizma ile otoimmün kökenli kronik ürtiker tablosunda etkili olduğu düşünülmektedir. Bu tabloda 50-100 mg/gün tedavi dozunun etkili olabileceği bildirilmiştir. Tedaviye başlamadan önce tiyopürin metiltransferaz enzim düzeyi kontrol edilmelidir. Tiopürin metiltransferaz düzeyi <6,3 U/ml olanlarda azatiyoprin tedavisi önerilmez. İlacın en sık karşılaşılan yan etkileri bulantı, kusma ve diyare olsa da, pansitopeni gibi ciddi yan etkileri de bulunmaktadır. Gebelik kategorisi D olan azatiyoprin, emzirme döneminde de önerilmez.¹²

ANTİKOAGÜLAN TEDAVİLER

Kronik spontan ürtikerde ekstremsk koagülasyon yolağı etkilenebilmektedir. Varfarin gibi antikoagulan ajanların; trombin, mast hücre degranülasyonu ve koagülasyon yolağındaki Faktör VII, IX ve X'u inhibe ederek KSÜ'de etkili olabileceği düşünülmektedir. En sık yan etkisi kanama olan varfarin için rutin INR (*Interna-*

tional Normalized Ratio) takibi yapılması ve bu değerin 3'ün altında olması önerilmektedir. Varfarin dozu *INR* düzeyine göre belirlenmekte olup önerilen tedavi dozu 2-5 mg/gündür. *INR* değeri 2-2,5 arasında olan KSÜ'lü hastalarda varfarinin etkili olduğu bildirilmiştir. Gebelikte kontrendike olan varfarin, emzirme döneminde kullanılabilir. ¹³

DOKSEPİN

Antidepresan bir ajan olan oral doksepin, H1 ve H2 histamin reseptörlerini inhibe ederek klasik tedaviye dirençli KSÜ olgularında kullanılabilir. Önerilen doz akşam 25-50 mg veya günlük 3-4 kez 10-25 mg olacak şekildedir. Ağız kuruluğu, uyuşukluk, uyku hali ve kilo alma oral doksepin tedavisinin yan etkileri arasında yer almaktadır. Gebelik ve emzirme döneminde oral doksepin önerilmemektedir. ¹⁴

FOTOTERAPİ

Ultraviyole ışınlarının deride bazofil ve mast hücrelerindeki histamin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Dar-band UVB ve PUVA tedavisi, kanıt düzeyi düşük olsa da, KSÜ'de kullanılabilir. Haftada 2-3 seans olmak üzere 4-12 haftalık tedavi uygulamasıyla ürtikeryal lezyonlarda azalma olduğu bildirilmiştir. Eritem ve kaşıntı fototerapide görülebilen akut dönem yan etkiler arasındadır. ¹⁵ Dar-band UVB tedavisi gebelik ve emzirme döneminde kullanılabilir. COVID-19 pandemisi sürecinde fototerapi kullanım sıklığında azalma olsa da, UVC destekli fototerapi ünitelerinin kurulması ve uygun dezenfektan önlemlerin alınması ile mevcut tedavilere devam edilebilmektedir. ¹⁶

PLAZMAFEREZ

Plazmaferez, plazmada yer alan antikor, immünkompleks, paraproteinler, enflamatuvar mediyatörler, ilaç ve toksin gibi çok sayıda farklı proteinlerin uzaklaştırılması işlemidir. Plazmaferez sonrasında serum histamin salgılama aktivitesinin azaldığı saptanmıştır. Bu durum plazmaferezin otoimmün kaynaklı kronik ürtiker olgularında etkili olabileceği düşüncesini doğurmuştur. Hipotansiyon, respiratuvar stres, sıvı-elektrolit dengesizliği, alerjik reaksiyonlar ve koagülasyon anomalisi gibi çok sayıda yan etkileri olan plazmaferez seçilmiş olgular dışında önerilmemektedir. ¹⁷

OTOLOG KAN ENJEKSİYONU

Tedaviye dirençli KSÜ'lü olgularda kişinin kendi kanının haftalık intramüsküler olarak enjeksiyonu ile ürtiker lezyonlarında iyileşme gözlemlenmiştir. Yan etki pro-

fili düşük olmakla birlikte, bu uygulamanın etkinliği ile ilgili kanıt düzeyi de düşüktür.¹⁸

İNTRAVENÖZ İMMÜNOGLOBÜLİN

Kronik spontan ürtikerli hastaların plazmasında histamin salgılatan IgG1 ve IgG3 antikorları İVİG uygulamasıyla ortadan kalkabilmekte ve klinik tablo gerileyebilmektedir. Özellikle klasik tedavilere dirençli, otolog serum deri testi pozitif KSÜ'de, aylık İVİG tedavisi etkili olabilmektedir. Tedavi maliyeti yüksek ve etkinlik çalışmalarının az olması nedeniyle bu tedavi özel durumlar dışında tercih edilmemektedir.¹⁹

BİYOLOJİK AJANLAR

CD 20 inhibitörü rituksimab ve TNF- α inhibitörleri (infliksimab, etanersept ve adalimumab) klasik tedavilere dirençli KSÜ ve GBÜ'de etkili bulunurken, anakinra gibi IL-1 inhibitörleri özellikle otoenflamatuvar tablolara eşlik eden ürtikeryal lezyonlarda etkili bulunmuştur. Bununla birlikte bu konu ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar henüz mevcut değildir.^{20,21}

NADİR KULLANILAN DİĞER TEDAVİLER

Danazol, traneksemik asit, kolşisin, heparin, mirtazapin ve D vitamini ürtiker tedavisinde nadir kullanılan diğer ajanlar arasında yer almaktadır.^{1,2,22}

GELECEK TEDAVİLER

Ligelizumab, quilizumab gibi yeni nesil monoklonal IgE inhibitörleri ve prostaglandin D2 reseptör antagonistleri KSÜ'de yakın gelecekte kullanılacak tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.²³

Kaynaklar

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73:1393-14.
2. Godse KV. Chronic urticaria and treatment options. *Indian J Dermatol* 2009;54:310-2.
3. Kocatürk E, Piril E, Taşkan O, Atakan N, Teoman E, Utaş S et al. Turkish dermatologists' approach for chronic spontaneous urticaria: A questionnaire based study. *Dermatol Sin* 2018;36:70-74.
4. Vas K, Altmayer A, Mihályi L, Garaczi E, Kinyó A, Jakobicz E. Successful treatment of autoimmune urticaria with low-dose prednisolone therapy administered for a few months: A Case Series of 42 Patients. *Dermatology* 2017;233:419-24.

5. Godse KV. Severe chronic urticaria treated with oral mini-pulse steroid therapy. *Indian J Dermatol* 2010;55:402-3.
6. Liang SE, Hoffmann R, Peterson E, Soter NA. Use of dapsone in the treatment of chronic idiopathic and autoimmune urticaria. *JAMA Dermatol* 2019;155:90-95.
7. McGirt LY, Vasagar K, Gober LM, Saini SS, Beck LA. Successful treatment of recalcitrant chronic idiopathic urticaria with sulfasalazin. *Arch Dermatol* 2006;142:1337-42.
8. Kutlu Ö, Metin A. A case of exacerbation of psoriasis after oseltamivir and hydroxychloroquine in a patient with COVID-19: Will cases of psoriasis increase after COVID-19 pandemic? *Dermatol Ther* 2020;33:e13383.
9. Gelfand JM, Armstrong AW, Bell S, L Anesi G, Blauvelt A, Calabrese C et al. National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force guidance for management of psoriatic disease during the pandemic: Version 2-Advances in psoriatic disease management, COVID-19 vaccines, and COVID-19 treatments. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:1254-1268.
10. Boonpiyathad T, Sangasapaviliya A. Hydroxychloroquine in the treatment of antihistamine refractory chronic spontaneous urticaria, randomized single blinded placebo-controlled trial and an open label comparison study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2017;49:22-24.
11. Sagi L, Solomon M, Baum S, Lyakhovitsky A, Trau H, Barzilai A. Evidence for methotrexate as a useful treatment for steroid-dependent chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011;91:303-06.
12. Bhanja DC, Ghoshal L, Das S, Das S, Roy AK. Azathioprine in autologous serum skin test positive chronic urticaria: A case-control study in a tertiary care hospital of eastern India. *Indian Dermatol Online J* 2015;6:185-88.
13. Mahes PA, Pudupakkam VK, Holla AD, Dande T. Effect of warfarin on chronic idiopathic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:187-89.
14. Özkaya E, Babuna Kobaner G, Yılmaz Z, Kutlay A. Doxepin in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective, cross-sectional study from Turkey. *Dermatol Ther* 2019;32:e12993.
15. Aydoğan K, Karadoğan SK, Tunali S, Saricaoglu H. Narrowband ultraviolet B (311 nm, TL01) phototherapy in chronic ordinary urticaria. *Int J Dermatol* 2012;51:98-103.
16. Kutlu Ö. Ultraviolet C supported novel phototherapy units at the crossroads of the COVID-19 pandemic. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* 2021;39:437-438.
17. Kartal O, Gulec M, Caliskaner Z, Nevruz O, Cetin T, Sener O. Plasmapheresis in a patient with "refractory" urticarial vasculitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:245-47.
18. Kitsioulis NA, Xepapadaki R, Roussaki-Schulze AV, Papadopoulos N, Zafiriou E. Effectiveness of autologous whole blood injections in patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;172:161-66.
19. Holm JG, Ivyanskiy I, Thomsen SF. Use of nonbiologic treatments in antihistamine-refractory chronic urticaria: a review of published evidence. *J Dermatolog Treat* 2018;29:80-97.
20. Cooke A, Bulkhi A, Casale TB. Role of biologics in intractable urticaria. *Biologics* 2015;13:25-33.
21. Kaplan AP. Biologic agents in the treatment of urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:288-91.
22. Kocatürk E, Aktan Ş, Atakan N, Bülbül Başkan E, Erdem T, Koca R et al. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50:82-98.
23. Kocatürk E, Maurer M, Metz M, Grattan C. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy* 2017;3:7-11.

5.2.5.7. ÖZEL DURUMLARDA TEDAVİ

Zafer TÜRKOĞLU

ÇOCUKLARDA ÜRTİKER TEDAVİSİ

Tedavi Planı

Saptanabilen tetikleyicilerin (enfeksiyon, ilaç, psödoalerjen, parazit vb.) ortadan kaldırılması tedavide birincil hedef olmalıdır. Medikal tedavi erişkinlerde belirlenmiş olan tedavi ilkelerine göre (basamak tedavisi) planlanmalıdır. 12 yaş altı çocuklar için spesifik bir kronik spontan ürtiker (KSÜ) tedavi kılavuzu mevcut değildir. Tedavi algoritmaları genel olarak erişkin çalışmalarından üretilmiştir.

H1-antihistaminler

Klinik uygulamada, hem birinci hem de ikinci kuşak H1- antihistaminler (AH) çocuklarda KSÜ tedavisi için düşünülmüştür. Bununla birlikte, yukarıda açıklanan nedenlerden dolayı, en son *EAACI/GA2LEN/EDF/WAO* ürtiker kılavuzu, birinci basamak tedavide ikinci kuşak (nonsedatif) H1-AH'lerin yer alması gerektiğini belirtmekte ve "ürtikerli hastalarda özel bir endikasyon yoksa, birinci kuşak (sedatif) H1-AH'lerin rutin kullanımını önermiyoruz" yorumunu getirmektedir. Bu yaklaşım çocuklar için de geçerlidir. Bütün bunların sonucunda ikinci kuşak H1-AH'ler, uzun dönem güvenlik profilleri daha iyi olduğundan, ürtiker tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmekte; birinci kuşak H1- AH'ler ise sedasyon etkilerinin yüksek olması ve psikomotor yeti azalmasına yol açmaları nedeni ile önerilmemektedir.¹⁻⁴

Kronik ürtiker yaşamın ikinci yılı gibi erken bir dönemde ortaya çıkabilir ve bu durum lisanslı AH'lerin seçiminde kısıtlılık yaratabilir. Setirizin ve desloratadin bir yaşından itibaren kronik ürtikerli çocuklarda lisanslıdır. Loratadin, levosetirizin, ebastin iki yaşın üzerinde; akrivastin, bilastin, feksofenadin, mizolastin ve rupatidin ise 12 yaş üzerindeki çocuklarda lisanslıdır. Desloratadin, setirizin, loratadin ve setirizin şurup formunda mevcuttur. Setirizinin çocuklarda metabolizması yetişkinlerden farklıdır bu nedenle günde iki defa alınmalıdır.³⁻⁵

Şimdiye kadar, çocuklarda güvenlik için sadece birkaç H1-AH araştırılmıştır: setirizin, levosetirizin, desloratadin, feksofenadin, rupatadin, bilastin ve loratadin kullanım çalışmalarıdır. Bu ilaçların pediatrik popülasyonda uzun vadeli güvenirliliği ve etkinliği en kapsamlı şekilde araştırılmıştır.⁵⁻¹⁴

Lee ve ark. yaptıkları prospektif gözlemsel çalışmada, setirizin, desloratadin, levosetirizin, feksofenadin kullanmış, %50-60 çocuk hastada tek dozla, %97.5 oranında çocuk hastada ise dört katı dozla tam remisyon sağlanmıştır. Erişkinlerden farklı olarak H1-AH'lerin dört kata kadar doz artırımı ve AH cevapsızlığında bir diğer gruba geçilmesi konusunda randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.¹⁵⁻¹⁷

Yapılan çalışmalarda H1-AH'lerle sonuçlar iyidir, ancak erişkinlerde feksofenadin ve ebastin ile tariflenen belirgin QT uzaması gibi nadir yan etkiler, çocuklarda araştırılmamıştır. Bu veriler, ürtiker veya alerjik rinitli çocuklarda H1-AH'lerin iyi tolere edildiğini gösteren önceki çalışmalar ile uyumludur.^{14,15,18}

Yetişkinlerde olduğu gibi, standart dozlara yanıt alınamayan durumlarda AH dozları hastanın yaş ve kilosu dikkate alınarak 2-4 katına kadar çıkılabilir. Çocuklarda buna yönelik güvenlik çalışmaları olmamakla birlikte bazı kılavuzlarda önerilmektedir.¹ Yüksek doz AH'lere cevapsızlık durumunda altta yatan vaskülit gibi bir neden araştırılmalıdır.¹⁹

Daha önce de belirtildiği gibi, difenhidramin, hidrokizin, prometazin ve klorfeniramin gibi çocukluk döneminde kullanımı lisanslı olan birinci kuşak sedatif AH'ler; psikomotor bozukluk riski, eğitim ve bilişsel düzey üzerindeki olası olumsuz etkileri nedeniyle çocuklarda ürtiker tedavisinde önerilmemektedir.¹

Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Çocuklarda ürtiker tedavisinde mevcut önerilerde lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir, ancak LTRA'nın monoterapi olarak kullanılmasına dair kanıtlar zayıftır. Düşük maliyetli ve güvenli kabul edilirler, ancak pediatrik popülasyondaki psikiyatrik güvenliklerinin aydınlatılması gerekir.^{20,21} Az sayıdaki olgu raporu bildirimlerine göre çocuklarda KSÜ tedavisinde LTRA plaseboya göre daha etkilidir. Ancak AH'lere yanıtızlık durumunda mutlaka AH'lerle birlikte kullanılması (1-4 hafta, akşamları 4-10 mg/gün) önerilmektedir.¹

Kortikosteroidler

Oral kortikosteroidlerin kısa dönem kullanımı semptom kontrolünü sağlamada etkili olabilir (3-5 gün). Anjiödem (AE) atakları veya yaygın ürtiker söz konusu olduğunda ise çocuk hastalarda da maksimum 10 gün olacak şekilde sistemik kortikosteroid kullanılabilir. Geç basınç ürtikerli hastalarda kortikosteroidler daha etkilidir. Oral kortikosteroidlerin uzun süre kullanımı ciddi yan etkilere neden olabileceği için kontrendikedir.^{1,22}

Anti-IgE (Omalizumab)

Kronik ürtikeri olan ve birinci basamak tedaviye dirençli yedi yaş üzeri çocuklarda omalizumabın etkinlik ve güvenliğine dair kanıtlar artmaktadır. Yetişkin ürtiker tedavisi temel alınarak ekstrapolasyon yapıldığında bu ajanlar EAACI/GA²LEN/EDF/WAO 2018 ürtiker kılavuzunda belirtildiği üzere, üçüncü basamakta kullanılabilir. Yüksek doz AH tedavisine dirençli olgularda omalizumab 12 yaş ve üzeri çocuk hastalarda 150-300 mg/ay dozunda 3-6 kez uygulanır. Uygulama ve takibi yetiş-

kinlerdeki gibidir. ²³⁻²⁵ Omalizumab tedavisi çocuklarda iyi tolere edilir, ancak bu konuda deneyimli hekimlerce kullanılması uygun olur.

Diğer Tedaviler

Siklosporin yalnızca diğer tedavilere dirençli olgularda kullanılmalıdır. Siklosporin AH ve omalizumab tedavisine yanıtız çocuk hastalarda yetişkinlerde olduğu gibi (yetişkin ürtiker tedavisi baz alınarak ekstrapolasyon yapıldığında) kullanılmış ve oldukça etkili bulunmuştur. Ancak kullanımının endikasyon dışı olduğu unutulmamalıdır. *Neverman* ve arkadaşlarının 12 yaş altı 16 KSÜ'lü çocukta, 3 mg/kg/gün dozunda uyguladıkları siklosporin tedavisi (bu yaş grubunda literatürde bildirilen en geniş siklosporin kullanım serisi olarak) tam remisyon ile sonuçlanmıştır.²⁶

Bununla birlikte, KSÜ'lü çocukların tedavisinde H2 reseptör antagonistleri, hidroklorokin, azatiyoprin veya metotreksat gibi diğer ilaçların kullanımını desteklemek için kontrollü bir çalışma yoktur. Olgu bildirimleri şeklinde literatürde başarılı sonuçlar mevcuttur.²⁷⁻²⁸

Pediyatrik popülasyonlarda KSÜ için psödoalerjen içermeyen diyetlerle ilgili çalışma yoktur. Bu diyetlerin kısıtlayıcı, takip edilmesi zor ve olumsuz sonuçları olabileceği göz önüne alındığında; psödoalerjen içermeyen diyetlerin KSÜ'lü çocuklarda rutin olarak önerilmemesi gerektiğini söyleyebiliriz.²⁹

GEBELİK VE EMZİRME DÖNEMİNDE ÜRTİKER TEDAVİSİ

Gebelik

Gebelikte ürtiker ya önceden var olan bir KSÜ tablosunun devamı ya da gebelik ürtikeri (gestasyonel ürtiker) şeklinde ortaya çıkabilir. Gestasyonel ürtiker oldukça nadir görülür ve her gebelikte tekrarlar. Nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte hormonlara karşı aşırı duyarlılık nedeni ile geliştiği düşünülmektedir.³⁰

Kronik ürtiker genellikle gebelikte düzelir ve böylelikle AH tedavi gerekliliği azalır. Ancak bazı nadir vakalarda ürtikerin kötüleşmesi de olasıdır. İnsanlarda AH'lerin teratojenik olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur, ancak hayvan çalışmalarında yüksek dozda hidroklorokin embriyotoksisteye neden olduğu gösterilmiştir.³¹ Gebelikte setrizin ve loratadinin kullanımında kayda değer klinik deneyim vardır ve konjenital anomali oranında artış saptanmamıştır.³² Setrizin için küçük örneklem büyüklüğünde çalışmalar ve loratadin için büyük bir meta-analiz mevcuttur.^{33,34} Gebelikte ve özellikle ilk trimesterde sistemik ilaç kullanılmaması en tercih edilen seçenektir. Klorfeniramin, loratadin, setrizin ve levosetirizin için gebelik kategorisi B olarak belirlenmiştir. Diğer tüm AH'lerde ise gebelik kategorisi C'dir. Birinci kuşak AH'lerin hemen doğum öncesi kullanılmaları bebekte solunum depresyonuna yol açması nedeniyle sakıncalıdır.³¹ Gebelikte omalizumab kullanımının güvenli olduğu kanıtlanmıştır ve bugüne kadar teratojenite belirtisi saptanmamıştır. Tedavi erişkinde olduğu gibi 300 mg/ay dozunda uygulanır.^{23,24,35}

Kortikosteroidler ciddi akut ataklarda on günü geçmeyecek şekilde kullanılabilir. Siklosporin teratojenik olmasa da, hayvan modellerinde embriyotoksiktir ve insan bebeklerinde erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilidir.^{1,26}

Emzirme Dönemi

Antihistaminler (ciddi oranda anne sütüne geçtikleri için) gereken en düşük dozda ve olabildiğince kısa süre kullanılmalıdır. Klorfeniramin kullanan annelerin bebeklerinde oluşan emme refleksini zayıflatabilir. Hem loratadin, hem de setirizin sütte daha düşük seviyelerde bulunduğu için daha güvenli görünmektedir.³⁶

Kaynaklar

1. Powell R, Leech SC, Till S, Huber PAJ, Nasser SM, Clark AT. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 2015;45(3): 547-65.
2. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, Van Cauwenberge P, Bousquet J et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA²LEN position paper. *Allergy* 2010;65(4):459-66.
3. Fitzsimons R, Van der Poel LA, Thornhill W, du Toit G, Shah N, Brough HA. Antihistamine use in children. *Arc Dis Child Educ Pract Ed* 2015;100(3):122-31
4. Fortina AB, Fontana E. Update on antihistamine treatment for chronic urticaria in children. *Curr Treat Opt Allergy* 2014; 1:287-98.
5. Choi SH, Baek HS. Approaches to the diagnosis and management of chronic urticaria in children *Korean Journal of Pediatrics* 2015;58(5):159-64.
6. Nayak AS, Berger WE, LaForce CF, Urdaneta ER, Patel MK, Franklin KB et al. Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2017;38 (3):222-30.
7. Gupta S, Khalilieh S, Kantesaria B, Banfield C. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:534-540.
8. Gupta SK, Kantesaria B, Banfield C, Wang Z. Desloratadine dose selection in children aged 6 months to 2 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:174-184
9. Meltzer EO, Scheinmann P, Rosado Pinto JE, Bachert C, Hedlin G, Wahn U et al. Safety and efficacy of oral fexofenadine in children with seasonal allergic rhinitis—a pooled analysis of three studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:253-260.
10. Pampura AN, Papadopoulos NG, Spicak V, Kurzawa R. Evidence for clinical safety, efficacy, and parent and physician perceptions of levocetirizine for the treatment of children with allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:367-378.
11. Potter P, Mitha E, Barkai L, Mezei G, Santamaría E, Izquierdo I et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2–11 years. *Pediatric Allergy and Immunology* 2016;27(1):55-61.
12. Novák Z, Yáñez A, Kiss I, Kuna P, Tortajada-Girbés M, Valiente R et al. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatric Allergy Immunol* 2016;27(5):493-8.
13. Simons FE, Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study G: H1- antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:261-6.
14. Cornillier H, Giraudeau B, Munck S, Hacard F, Jonville-Bera AP, d'Acremont G, et al. Chronic spontaneous urticaria in children—a systematic review on interventions and comorbidities. *Pediatric Allergy Immunol* 2018;29(3):303-10.

15. Lee XH, Ong LX, Cheong JY, Sultana R, Rao R, Lim HH et al. A stepwise approach in the management of chronic spontaneous urticaria in children. *Asia Pacific Allergy* 2016;6(1):16-28.
16. Lee HC, Hong JB, Chu CY. Chronic idiopathic urticaria in Taiwan: a clinical study of demographics, aggravating factors, laboratory findings, serum autoreactivity and treatment response. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi* 2011; 110: 175-182.
17. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010;125(3):676-82.
18. La Rosa M, Leonardi S, Marchese G, Corrias A, Barberio G, Oggiano N et al. Double-blind multicenter study on the efficacy and tolerability of cetirizine compared with oxatomide in chronic idiopathic urticaria in preschool children. *Annals of Allergy Asthma Immunol* 2001;87(1):48-53.
19. Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan N, Bülbül Başkan E, Erdem T, Koca R et al. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venereology* 2016; 50: 82-98.
20. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Pellitteri ME, Bianco CL, Ditta V, Martinelli N et al. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 619-625.
21. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiolo Drug Saf* 2009; 18: 858-864.
22. Greaves MW. Chronic urticaria in childhood. *Allergy* 2000; 55:309-20.
23. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp Jr JM, Chen H, Carrigan G et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:407-412.
24. Gonzalez-Medina M, Curto-Barredo L, Labrador-Horrillo M, Gimenez-Arnau A. Omalizumab use during pregnancy for chronic spontaneous urticaria (CSU): report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;3: e245-e246.
25. Ghazanfar MN, Thomsen SF. Successful and safe treatment of chronic spontaneous urticaria with omalizumab in a woman during two consecutive pregnancies. *Case Rep Med* 2015;2015:368053.
26. Neverman L, Weinberger M. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2(4): 434-8.
27. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of Refractory Chronic Urticaria: Current and Future Therapeutic Options. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:481-8
28. Kanchanapoomi K, Pacharn P, Visitsunthorn N, Jirapongsananuruk O. Medication used to control symptoms of chronic urticaria in children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020; 38(2): 114-9.
29. Gray PE, Mehr S, Katelaris CH, Wainstein BK, Star A, Campbell D et al. Salicylate elimination diets in children: is food restriction supported by the evidence? *Med J Aust* 2013;198(11):600-2.
30. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 125-47.
31. Katelaris CH, Smith W, Choi J, Frith K, Lau WY, Nolan R et al. ASCIA chronic spontaneous urticaria (CSU) guidelines.2015.
32. Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985; 65:451-5.
33. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008; 26:19-23.
34. Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A, Moerman L, Arnon J, Wajnberg R et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1239-43.
35. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393-1414.
36. Hilbert J, Radwanski E, Affrime MB, Perentesis G, Symchowicz S, Zampaglione N. Excretion of loratadine in human breast milk. *J Clin Pharmacol* 1988; 28:234-9.

5.2.5.8. ÜRTİKER PROGNOZU

Zafer TÜRKOĞLU

Akut ürtiker çoğunlukla kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. Ancak anjioödem eşlik ettiği, anafilaksiye kadar gidebilen ağır olgular yaşamı tehdit edebilir. Kronik spontan ürtiker (KSÜ) çoğunlukla kendi kendini sınırlayan, epizodik bir hastalıktır. Altta yatan bir hastalık veya tetikleyici saptanmayan hastalarda bir yıl içinde spontan remisyon oranı %30-50'dir.^{1,2} Ortalama hastalık süresi 2-5 yıldır.^{3,4} KSÜ'de etiyolojik ajanın çoğu kez saptanamaması, hastalığın kontrolünü ve tedavisini zorlaştırmaktadır. 5003 yetişkin ürtikerli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %11,3'ünün semptomlarının beş yıldan uzun sürdüğü saptanmıştır.⁵

Kronik spontan ürtiker hastalarının bozulmuş bir yaşam kalitesine sahip oldukları bildirilmektedir.^{6,7} Ayrıca, KSÜ'lü hastalar sıklıkla cinsel işlev bozukluğu, uyku bozuklukları, depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik komorbiditeler geliştirebilirler.^{8,9} KSÜ'nün yönetimi zaman alıcıdır ve önemli ekonomik yüke neden olabilir.¹⁰ Şiddetli seyreden olgularda hastalığın daha uzun sürmesi olasıdır. Hastalık şiddeti ve süresi, anjioödem, fiziksel ürtikerlerle birliktelik, ileri yaş ve otolog serum deri testi pozitifliğinin şiddetli semptomlarla ilişkili olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır.¹¹ Yüksek hastalık aktivitesi [yüksek ürtiker aktivite skoru (UAS)], yüksek seviyelerde C-reaktif protein, D-dimer, eşlik eden kronik uyarılabilir ürtiker ve ikinci kuşak antihistaminlere yanıtın zayıf olması veya hiç olmaması kötü prognoz belirteçleridir. Serum total IgE düzeyinin düşük olması omalizumab tedavisine yanıtı olumsuz yönde etkileyebilen bir faktördür. Bazofil histamin salınım testi pozitif ve serum total IgE düzeyleri düşük olan hastalarda siklosporine iyi bir yanıt beklenir.¹²

Çocuklarda yapılan prospektif bir çalışmada, 4-15 yaş arasındaki 92 çocukta hastalık başladıktan 1, 3 ve 5 yıl sonraki remisyon oranları sırası ile %18,5, %54 ve %67,7 olarak bulunmuştur. Otoimmunité ile remisyon arasında bir ilişki kurulamamış ve remisyonu belirleyen bir faktöre de rastlanmamıştır.¹³ Ürtikerli çocuklarda hastalığın iki hafta ile dokuz ay arasında değişen sürelerde kontrol altına alınabildiği bildirilmektedir.¹⁴

Kaynaklar

1. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:66.
2. Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkitt P, Pacharn P, Visitsunthorn N, Vichyanond P et al. The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(4):663-8.
3. Nebiolo F, Bergia R, Bommarito L, Bugiani M, Heffler E, Carosso A et al. Effect of arterial hypertension on chronic urticaria duration. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103:407.
4. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:387.

5. Gaig P, Olona M, Lejarazu DM, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investing Alergol Clin Immunol* 2004; 14:214-20.
6. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol.*1997;136(2):197- 201.
7. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and deter-mined by psychiatric comorbi-dity. *Br J Dermatol.* 2006;154(2):294-298.
8. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a sys-tematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2019; 9:42.
9. Ertas R, Erol K, Hawro T, Yilmaz H, Maurer M. Sexual function-ing is frequently and markedly impaired in female patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(3):1074-1082.
10. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy* 2017;72(12):2005-2016.
11. Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan, N. Bülbül Başkan E, Erdem T, Koca R et al. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venereology* 2016; 50: 82-98
12. Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontane-ous urticaria. *Allergy.* 2021;76(10):2965-2981.
13. Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Pacharn P, Visitsunthorn N, Vichyanond P et al. The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study. *J Am Acad Der-matol* 2014;71(4):663-8
14. Lee XH, Ong LX, Cheong JY, Sultana R, Rao R, Lim HH et al. A stepwise approach in the mana-gement of chronic spontaneous urticaria in children. *Asia Pacific Allergy* 2016;6(1):16-28.

5.3

Kronik Uyarılabilir Ürtiker

5.3.1. FİZİKSEL ÜRTİKERLER

5.3.1.1. SEMPTOMATİK DERMOGRAFİZM

M. Teoman ERDEM

TANIM

Semptomatik dermografizm (SD) (*urticaria factitia*, dermografik ürtiker) en sık görülen fiziksel ürtiker olup; deriye uygulanan ovalama, sıkma, kaşıma veya bası gibi künt travmalar sonucunda gelişen kaşıntılı ve/veya yanmalı deri kabarıklığı ile karakterize bir hastalıktır. Çok nadiren anjioödem de oluşabilir.^{1,2} SD'yi diğer dermografizm durumlarından ayırmak gereklidir. Dermografizm kelime anlamı olarak deriye yazı yazmak demektir. Deriye uygulanan sert künt bir travma sonucunda deride kaşıntısız kızarıklık ve kabarıklıkla karakterize bir bulgudur. Travmadan 3-5 dakika sonra lineer bir kabarıklık oluşmakta ve ödem 15-60 dakika sürebilmektedir. Dermografizm birçok normal kişide görülen fiziksel bir durumdur.^{3,4} SD dışında da, çeşitli dermografizm tipleri vardır. Lokalize dermografizm daha önceki yama testi alanı, sabit ilaç döküntüsü veya dövme gibi bir deri lezyonu olan alanda gelişebilen ürtikeryal lezyondur.^{5,6} Kırmızı dermografizm ise künt travmadan ziyade daha çok deriyi ovma sonucunda oluşan kırmızı alan üzerinde çok sayıda küçük kabarıklık ürtikeryal papüllerle karakterizedir.⁷ Bazı kolinerjik ürtikerli hastalarda görülen çizgisel eritematöz alan üzerinde noktasal ürtikeryal papüllerin varlığı kolinerjik dermografizm olarak tanımlanmaktadır.^{8,9} Gecikmiş tip dermografizm nadir görülen bir klinik tablodur. Bu tabloda dermografizmin solduğu alanda hassas ve 48 saate kadar kalıcı olabilen ürtikeryal lezyonlar oluşmaktadır. Geç basınç ürtikerli hastalarda sık karşılaşılan bu bulgunun nedeni tam olarak bilinmemektedir.^{5,9} Beyaz dermografizm atopik dermatitin tanı kriterlerindedir. Deriye uygulanan hafif künt travma sonrasında vazokonstriksiyon ve doku ödeminin damarlara basısı sonucunda anemik veya beyaz bir görünüm oluşmaktadır.³ Mastositozlu hastalarda, lezyonlarda ovalama ya da sürtünme sonucu ürtiker gelişimi *Darier* bulgusu olarak bilinmektedir.¹¹

ETİYOPATOGENEZ

Semptomatik dermografizm yaklaşık yüz yıl önce tanımlanmış olmasına rağmen etyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir.^{1,12,13} Travma sonrasında oluşan otoantikorlara bağlı spesifik IgE oluşumu sonucunda doku mast hücrelerinin aktivasyonu ve degranülasyonu ile başta histamin olmak üzere proenflamatuvar sitokinlerin salınımı üzerinde durulmaktadır.^{1,11,13} Hastalığın IgE vasıtasıyla serum yoluyla pasif olarak transfer edilebileceği gösterilmiştir.^{1,14} 91 SD hastasının gözden geçirildiği bir araştırmada, hastaların %14'ünün ailesinde de SD tespit edilmiş, bu hastaların %21'inde başka bir ürtiker formunun da mevcut olduğu ortaya konulmuştur.¹

Semptomatik dermografizmin genellikle psikosomatik problemlere eşlik ettiği kabul edilmektedir. Bazı olgularda psişik faktörlerin tetikleyici rol oynadığı belirlenmiştir. Çeşitli ilaçlar (progesteron, atorvastatin, penisilin), enfeksiyonlar (hepatit, dental enfeksiyonlar, skabiyes enfestasyonu, ÜSYE) ve diyabetes mellitus gibi bazı hastalıklar suçlanmış olsa da, bu konuda yeterli kanıt bulunmamaktadır. SD hastalarında %20-48 oranında diğer alerjik hastalıklarla birliktelik bildirilmiş olsa da, yine de bu ilişkinin zayıf olduğu düşünülmektedir. Bazı hastalarda tiroid hastalığı ve tiroid otoantikor pozitifliği tespit edilmiştir. Ancak, SD'nin atopi, besin alerjisi, otoimmünite veya diğer sistemik hastalıklarla ilişkili olmadığı düşünülmektedir.^{1,12,13,15}

KLİNİK BULGULAR

Semptomatik dermografizm fiziksel ürtikerlerin en sık görülen formu (%50) olup, genel popülasyonda da %2-5 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir.¹⁶⁻¹⁷ Kronik spontan ürtikerli hastalarda görülme oranı %10-25'tir.^{16,19} SD her yaşta görülebilmekle beraber, sıklıkla genç erişkinlerde gözlenmektedir.^{5,17} Kaşıma alanları ve elbiselerin oluşturduğu bası alanları başta olmak üzere künt travmanın uygulandığı alanlarda çizgisel ürtikeryal lezyonlar oluşur. En sık karşılaştığımız tablo sıklıkla sabah veya akşam saatlerinde hastanın kaşıntı sonucunda, kaşıntılı alanlarında ürtikeryal lezyonların oluşmasıdır. En sık tutulan bölgeler kollar, bacaklar ve sırttır.^{1,2,20} Lezyonlar provokasyondan 1-5 dakika sonra oluşmakta ve 5-30 dakika sürmekte; stres, sıcak, alkol ve bazı ilaçlara (penisilin, famotidin, DNCB) bağlı olarak şiddetlenebilmektedir.^{1,5,21-23} SD aylarca ve yıllarca sürebilir. Bir araştırmada hastalığın ortalama süresinin altı yıl olduğu bildirilmiştir. Hastaların çoğunda hastalık süreliken, %25'inde iyileşme ve tekrarlamalar ile seyrettiği belirtilmektedir.^{1,4}

Semptomatik dermografizm semptomlarının şiddeti 150 hastada araştırılmış ve hastaların %17'sinde hafif, %45'inde orta, %33'ünde şiddetli olarak tespit edilmiştir. Yaşam kalite indeksi hastaların %42'sinde anlamlı olarak azalmış, hastaların %7'si hayatlarının zorlaştığını söylemişlerdir. Hastaların %72'sinde halsizlik, %53'ünde

uyku bozukluğu, %60'ında iş performansında azalma ve %60'ının günlük aktivitelerinde etkilenme tespit edilmiştir.¹ Başka bir araştırmada ise, 27 SD hastasının %43'ünde yaşam kalitesinin bozulduğu belirlenmiştir.¹⁸

TANI

Hastaların çoğunda tanı anamnezle konulabilmektedir. Ürtiker lezyonları olmaksızın kaşıntı ve hastanın kaşındığı bölgede birkaç dakika içinde oluşan çizgisel ürtiker-yal lezyonlar tarif eden hastalar SD açısından değerlendirilmelidir. Hastaların lezyonlarını fotoğraflamaları da tanıda yardımcı olabilir. Tanıyı doğrulamak amacıyla provokasyon testleri kullanılır. Ön kol volar yüzü veya üst sırt derisi künt düzgün bir cisimle (kapalı tükenmez kalem ucu, tahta spatula vs.) çizilir. 10 dakika sonra ürtiker ve kaşıntı gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.²⁴ Bu uygulamanın daha doğru ve bilimsel yöntemi ise kalibre edilmiş dermografometre kullanımudur. Deri test bölgesi sağlam olmalıdır. Uygulama sonrası kaşıntısız oluşan ürtiker basit dermografizm olarak değerlendirilir. Provokasyondan sonraki 10 dakika içinde oluşan kaşıntılı palpabl ürtiker ise SD tanısını doğrulayıcıdır. Bu amaçla en sık kullanılan dermografometreler *HTZ Dermographic tester* ve *FricTest*[®]'tir. Birincisi kalem benzeri bir aygıt olup deriye lokalize ve kontrollü basınç uygulamaktadır. HTZ uygulaması ile 36 g/mm² basınçla oluşan kaşıntılı ve palpabl ürtiker SD için pozitif olarak kabul edilmektedir. Tarak benzeri ve sert uçlara sahip bir cihazla uygulanan *FricTest*[®]'te ise uygulamayı takiben 10 dakika içerisinde ≥ 3 mm oluşan kaşıntılı palpabl ürtiker SD açısından pozitif kabul edilmektedir.^{4,25-28}

TEDAVİ

Dressler ve arkadaşlarının yaptıkları geniş taramalı literatür çalışmalarına göre SD tedavisi ile ilgili çalışmaların bilimsel kanıt düzeyi çok yüksek değildir.²⁹ SD'li tüm hastalar öncelikle tetikleyici faktörler konusunda bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir. Tedavide ilk seçenek ikinci kuşak (nonsedatif) H1 antihistaminleri (AH) standart dozda her gün almaktır. Fayda görmeyen hastalarda doz dört katına kadar yükseltilmelidir (II. basamak).^{4,30-32} *Schoepke* ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AH tedavisiyle hastaların %23'ünde semptomlar tam olarak kontrol altına alınmış, %49 hastada anlamlı olarak iyileşme gözlenirken, %4 hastada herhangi bir etki elde edilememiştir.¹ Çok az bir hasta grubunda H1+H2 AH kombinasyonu faydalı olmuştur.^{4,33b}

Antihistaminlere dirençli hastalarda omalizumab veya siklosporin başlanmalıdır (III. basamak).^{30,34,35} Az sayıda yapılan çalışmada fototerapi veya fotokemoterapinin faydalı olabileceği gösterilmiştir.³⁰ Omalizumab 55 SD hastasının tedavisinde yüksek oranda etkili ve hastalık aktivitesini azaltıcı bulunmuştur.³⁵

Semptomatik dermografizmin önemli özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Semptomatik Dermografizm

Diğer isimleri	<i>Urticaria factitia</i> , dermografik ürtiker
Etken	Deriye uygulanan künt travma (ovalama, sıkma, kaşıma veya bası)
Sıklık	Tüm fiziksel ürtikerlerin %50'si, genel popülasyonda da %2-5 oranında
Klinik bulgular	Provokasyondan 1-5 dakika sonra oluşan ve 5-30 dakika süren ürtiker, kaşıntı ve bazen anjiödem
Tanı	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ön kol volar yüzü veya üst sırt derisi künt düzgün bir cisimle (kapalı tükenmez ucu, tahta spatula vs.) çizilir. 10 dakika sonra ürtiker ve kaşıntı gelişimi pozitif olarak değerlendirilir 2. HTZ uygulaması ile 36 gr/mm² basınçla oluşan kaşıntılı ve palpabl ürtika 3. <i>Fric Test</i> uygulamasını takiben 10 dakika içerisinde ≥ 3 mm oluşan kaşıntılı palpabl ürtiker
Ayırıcı Tanı	Dermografizm, lokalize dermografizm, kırmızı dermografizm, kolinerjik dermografizm, gecikmiş tip dermografizm, beyaz dermografizm, <i>Darier</i> bulgusu
Tedavi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tedavide ilk seçenek ikinci kuşak H1 antihistaminleri standart dozda her gün alınmasıdır 2. Fayda görmeyen hastalarda ikinci kuşak antihistaminlerin dozu dört katına kadar artırılır 3. Antihistaminlere dirençli hastalarda omalizumab veya siklosporin başlanır

Kaynaklar

1. Schoepke N, Mlynek A, Weller K, Church MK, Maurer M. Symptomatic dermatographism: an inadequately described disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(4): 708-12.
2. Abarjian M, Mlynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 281-7.
3. Grappe J. Urticaria and Angioedema. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Landthaler M, Wolf HH, eds. *Braun-Falco's Dermatology*. 3 rd ed. Italy: Springer Medizin Verlag; 2009. p.359-76.
4. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(4): 1119-30.
5. Kobza Black A. Physical and Cholinergic Urticarias. In: Greaves MW, Kaplan AP, eds. *Urticaria and Angioedema*. 1 st ed. New York: Marcel Dekker; 2004. p.171-214.
6. Pellicano R, Camassa F, Lomuto M. Localized dermatographism at the site of a fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 1995; 132(1): 156-8.
7. Worin RP. Factitious Urticaria: red dermatographism. *Br J Dermatol* 1981; 104: 285-8.
8. Mayou SC, Kabza Black A, Grawes MW. Cholinergic dermatographism. *Br J Dermatol* 1986; 115: 371-7
9. Grattan CEH, Kobza Black A. Urticaria and Mastocytosis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8 th ed. Singapore: Wiley-Blackwell; 2010. P. 22.1-36.

10. Lawlor F, Kobza Black A, Greaves M. Immediate-pressure urticaria-a distinct disorder. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16(3): 155-7.
11. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34(1): 73-88.
12. Breathnach SM, Allen R, Ward AM, Greaves MW. Symptomatic dermographism: natural history, clinical features laboratory investigations and response to therapy. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8(5): 463-76.
13. Wallengren J, Isaksson A. Urticarial dermographism: clinical features and response to psychosocial stress. *Acta Derm Venereol* 2007; 87(6): 493-8.
14. Newcomb RW, Nelson H. Dermographia mediated by immunoglobulin E. *Am J Med* 1973; 54: 173-80.
15. Taşkapan O, Harmanyeri Y. Evaluation of patients with symptomatic dermographism. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20(1): 58-62.
16. Sánchez-Borges M, González-Aveledo L, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Review of Physical Urticarias and Testing Methods. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17(8): 51.
17. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy* 2011; 66(3): 317-30.
18. Silpa-archa N, Kulthanan K, Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(10): 1194-9.
19. Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of Inducible Urticaria in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Associated Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(2): 464-70.
20. Magerl M, Schmolke J, Metz M, Zuberbier T, Siebenhaar F, Maurer M. Prevention of signs and symptoms of dermographic urticaria by single-dose ebastine 20 mg. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34(5): e137-40.
21. Smith JA, Mansfield LE, Fokatis A, Nelson HS. Dermographia caused by IgE mediated penicillin allergy. *Ann Allergy* 1983; 51: 30-3.
22. Warner DMcC, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Famotidine (Pepcid)-induced symptomatic dermatographism. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 677-8.
23. Skrebova N, Nameda Y, Takiwaki H, Arase S. Severe dermographism after topical therapy with diphenylcyclopropenone for alopecia universalis. *Contact Dermatitis* 2000; 42(4): 212-5.
24. Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan N, Başkan EB, Erdem T, Koca R, et al. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50: 82-98.
25. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 2016; 71(6): 780-802.
26. Giménez-Arnau AM, Grattan C, Zuberbier T, Toubi A. An individualized diagnostic approach based on guidelines for chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 Suppl 3: 3-11.
27. Can PK, Etikan P, Kızıldağ U, Kızıldağ K, Singer R, Kocaturk E. Fric Test Revisited: A Suggestion for a New Scoring System and Its Correlation with Urticaria Control Test and Dermatology Life Quality Index. *Int Arch Allergy Immunol* 2019; 178(1): 76-82.
28. Lembo C, Patrino C, Balato N, Ayala F, Balato A, Lembo S. Rational ideation and empiric validation of an innovative digital dermographic tester. *Clin Exp Dermatol* 2018; 43(3): 268-73.
29. Dressler C, Werner RN, Eisert L, Zuberbier T, Nast A, Maurer M. Chronic inducible urticaria: A systematic review of treatment options. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(5): 1726-34.
30. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73(7): 1393-414.
31. Zuberbier T, Bernstein JA. A Comparison of the United States and International Perspective on Chronic Urticaria Guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(4): 1144-51.
32. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, Sheikh J, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(5): 1270-7.

33. Cook J, Shuster S. The effect of H1 and H2 receptorantagonistson the dermographic response. *Acta Derm Venereol* 1983; 63: 260-2.
34. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(2): 638-49.
35. Maurer M, Schütz A, Weller K, Schoepke N, Peveling-Oberhag A, Staubach P, et al. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(3): 870-3.e5.

5.3.1.2. SICAK ÜRTİKERE

M. Teoman ERDEM

TANIM

Sıcak ürtikeri derinin sığağı maruz kalması sonucunda oluşan ürtiker lezyonları ile karakterize, çok nadir görülen kronik uyarılabilir bir ürtiker formudur. Literatürde 100 civarında olgu bildirilmiştir.¹⁻⁴

ETİYOGENEZ

Sıcak ürtikerinin patogenezi henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.⁵ Sıcak hava, sıcak banyo veya sıcak bir cisimle temas gibi nedenlerle oluşur.⁶⁻⁹ Hastaların yarısında lezyonlar güneş maruz kalma sonucunda gelişir.⁶

KLİNİK BULGULAR

Sıcak ürtikeri ile ilgili en değerli çalışmalardan birini *Pazzolo* ve arkadaşları 2016'da yayınlamışlardır. Bu çalışmada, 1972-2015 yılları arasında yayınlanan SÜ ile ilgili 60 olgu tüm yönleriyle değerlendirilmiş ve klinik özelliklerine göre farklı alt tipler tanımlanmıştır.⁶ En sık görülen (%80) kazanılmış tip erken sıcak ürtikeridir. Bu tipte ürtikeryal lezyonlar sıcakla temastan sonraki birkaç dakika içinde oluşur ve 1-3 saat sürer. Bu tip kendi arasında ikiye ayrılmaktadır. Hastaların %62'sini erken lokalize, %18'sini ise erken jeneralize sıcak ürtikerli hastalar oluşturmaktadır.⁶ Hastalığın geç tipi ise olguların %20'sini oluşturmakta olup, sıcakla temastan sonra 0,5-2 saat içinde ürtikeryal lezyonlar ve/veya anjioödem (AE) oluşmakta 12-14 saat sürmektedir.⁶ Erken tip sıcak ürtikerli hastaların 1/3'ünde sıcak içecek veya yiyecek yenilmesi sonrasında damak ve dilde şişlik, kaşıntı ve iritasyon oluşabilmektedir. Bu bulgular geç tipte görülmez.¹⁰⁻¹⁷ Hastalık genellikle kadınlarda görülmektedir. Erken tip sıcak ürtikeri tipik olarak erişkinlerde görülmekte ve orta şiddette pruritik ürtikeryal lezyonlarla seyretmektedir. Bazen tabloya AE ve/veya şiddetli kaşıntılı dev ürtiker lezyonları ve oral mukozal tutulum da eşlik edebilmektedir.⁶ Geç tip sıcak ürtikeri çocuklarda daha sık görülmektedir. Lezyonlarda kaşıntıdan ziyade yanma duygusu saptanır.⁶ Hastaların yarısından fazlasında halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi, karın krampları, mide bulantısı, kusma, ishal, taşikardi, *flushing*, ateş, dispne ve senkop gibi sistemik belirtiler görülebilir.^{6, 9,14,16,18,19} Tablo 1'de sıcak ürtikeri sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 1. Sıcak Ürtikerinin Tipleri

Tip	Bulgular	Alt tipler	Sıklık	Lokalizasyon
Erken tip sıcak ürtikeri	Sıcakla temas eden bölgede birkaç dakika içinde ürtiker ve/veya anjioödem oluşur. 1-3 saat içinde söner	Lokalize sıcak ürtikeri	%62	Lezyonlar sıcakla temas bölgesine sınırlıdır
		Lokalize-jeneralize sıcak ürtikeri	%20	Lezyonlar sıcakla temas bölgesine sınırlıdır ancak bazen lokalize veya diffüz sıcağa maruz kalma sonucunda yaygın deri lezyonları oluşur
Gecikmiş tip sıcak ürtikeri	Sıcakla temas eden bölgede 0,5-2 saat sonra oluşur ürtiker ve/veya anjioödem oluşur. 12-24 saat içinde söner	Lokalize sıcak ürtikeri	%18	Sıcakla temas bölgesine sınırlı uzun süren lezyonlar

TANI

Sıcak ürtikerinde tetikleyici faktörler ve klinik bulgular benzer olduğundan kolinerjik ürtiker, solar ürtiker ve ekzersize bağlı ürtiker/AE ile kolayca karışabilmektedir. Bu açıdan sadece anamnezle bu hastalıklardan ayırt etmek kolay değildir. Tanıyı kesinleştirmek için provokasyon testi yapılmalıdır.^{6,11} Ön kol volar yüzüne beş dakika süreyle 44° sıcaklığında termofor uygulanır. 10 dakika sonra ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.²⁰ Alternatif olarak *TempTest*® kullanılabilir. *TempTest*® uygulama alanında oluşan ürtiker reaksiyonu pozitif olarak değerlendirilir.^{6,21}

TEDAVİ

Sıcak ürtikerinde ideal tedavi alternatifleri henüz daha tam olarak belirlenememiştir. Sıcaktan korunma mutlaka tavsiye edilmelidir. Erken tip lokalize sıcak ürtikerli hastaların %40-60'ında sıcak desensitizasyonu ile kısmi veya tam remisyon elde edilebilmektedir.^{10,12,14,15,19,22-24}

Tedavide birinci seçenek standart doz ikinci kuşak antihistamin (AH) kullanımıdır. Fayda görmeyen hastalarda doz dört katına kadar çıkarılır. Standart dozda kullanılan ikinci kuşak AH'ler hastaların %60'ında etkili bulunmuştur. Hastaların

%20'sinde ise doz dört katına çıksa da faydalı olmamıştır.^{6,9,14,19} Küçük bir hasta grubunda tedaviye H2-AH eklenmesi ile kısmi veya tam iyileşme elde edilmiştir.^{6,13,15,25} AH'lere dirençli olgularda omalizumab kullanılabilir.^{25,26}

İndometazin ve ketotifenden kısmi veya tam cevap alınan az sayıda olgu bildirilmiştir.^{6,19,23} Sistemik steroidler nadiren kullanılmış, ani jeneralize sıcak ürtikerli iki hastada kısmi cevap alınmıştır.^{6,25} Kolşisin, klorokin, montelukast, disodyum kromoglikat, siklosporin gibi diğer tedavi alternatiflerinin kullanıldığı olgu sunumlarında bu tedavi ajanlarının faydalı olmadığı bildirilmiştir.^{6,25,26,27}

Kaynaklar

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73(7): 1393-414.
2. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 2016; 71(6): 780-802.
3. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34(1): 73-88.
4. Abajian M, Mlynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12(4): 281-7.
5. Weller K. Heat urticaria - easy to diagnose but also to misdiagnose. *Br J Dermatol* 2016; 175(3): 454-5.
6. Pezzolo E, Peroni A, Gisoni P, Girolomoni G. Heat urticaria: a revision of published cases with an update on classification and management. *Br J Dermatol* 2016; 175(3): 473-8.
7. Greaves MW, Sneddon IB, Smith AK, Stanworth DR. Heat urticaria. *Br J Dermatol* 1974; 90: 289-92.
8. Schach A, Kleinhans D. Heat-contact urticaria and cold-contact urticaria (case report). *Z Hautkr* 1986; 61(15): 1077-80.
9. Chang A, Zic JA. Localized heat urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(2 Pt 2):354-6.
10. Leigh IM, Ramsay CA. Localized heat urticaria treated by inducing tolerance to heat. *Br J Dermatol* 1975; 92(2): 191-4.
11. Grant JA, Findlay SR, Thueson DO, Fine DP, Krueger GG. Local heat urticaria/angioedema: evidence for histamine release without complement activation. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67(1): 75-7.
12. Tatnall FM, Gaylarde PM, Sarkany I. Localised heat urticaria and its management. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9(4): 367-74.
13. Irwin RB, Lieberman P, Friedman MM, Kaliner M, Kaplan R, Bale G, et al. Mediator release in local heat urticaria: protection with combined H1 and H2 antagonists. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76(1): 35-9.
14. Higgins EM, Friedmann PS. Clinical report and investigation of a patient with localized heat urticaria. *Acta Derm Venereol*. 1991;71(5):434-6.
15. Skrebova N, Takiwaki H, Miyaoka Y, Arase S. Localized heat urticaria: a clinical study using laser Doppler flowmetry. *J Dermatol Sci* 2001; 26(2): 112-8.
16. Tomi NS, Schuster C, Bechara F, Hoffmann K, Kranke B. Localized heat urticaria in a child. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(3): 384-6.
17. Pezzolo E, Peroni A, Schena D, Girolomoni G. Preheated autologous serum skin test in localized heat urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39(8): 921-3.
18. Johansson EA, Reunala T, Koskimies S, Lagerstedt A, Kauppinen K, Timonen K. Localized heat urticaria associated with a decrease in serum complement factor B (C3 proactivator). *Br J Dermatol* 1984; 110(2): 227-31.

19. Koro O, Dover JS, Francis DM, Kobza Black A, Kelly RW, Barr RM, et al. Release of prostaglandin D2 and histamine in a case of localized heat urticaria, and effect of treatments. *Br J Dermatol* 1986; 115(6): 721-8.
20. Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan N, Başkan EB, Erdem T, Koca R, Şavk E, Taşkapın O, Utaş S. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50: 82-98.
21. Sánchez-Borges M, González-Aveledo L, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Review of Physical Urticarias and Testing Methods. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17(8): 51.
22. Fukunaga A, Shimoura S, Fukunaga M, Ueda M, Nagai H, Bito T, et al. Localized heat urticaria in a patient is associated with a wealing response to heated autologous serum. *Br J Dermatol* 2002; 147(5): 994-7.
23. Chung HS, Lee KH, Ro JY. Heat contact urticaria--a case report. *Yonsei Med J* 1996; 37(3): 230-5.
24. Baba T, Nomura K, Hanada K, Hashimoto I. Immediate-type heat urticaria: report of a case and study of plasma histamine release. *Br J Dermatol* 1998; 138(2): 326-8.
25. Bullerkotte U, Wiczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy* 2010; 65(7): 931-2.
26. Carballada F, Nuñez R, Martin-Lazaro J, Juárez Y, Castiñeira I, Carballada F et al. Omalizumab treatment in 2 cases of refractory heat urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23(7): 519-21.
27. Starr JC, Brasher GW, Hammerschmidt DE. Localized heat urticaria. *Ann Allergy* 1980; 44(3): 164-5.

5.3.1.3. SOĞUK ÜRTİKERE

Şebnem AKTAN

TANIM VE SINIFLAMA

Soğuk ürtikeri, soğukla karşılaşma ve derinin veya mukozanın ısınması sonrasında dakikalar içinde ortaya çıkan lokalize veya diffüz pruritik ürtikeryal lezyonlar veya anjioödem (AE) ile karakterize sık görülen bir fiziksel ürtiker tipidir.¹⁻⁸ Soğuk suda yüzme gibi nedenlerle geniş yüzey alanların soğukla karşılaşması sistemik reaksiyonlara, hatta anafilaksiye yol açabileceğinden hastaların bilgilendirilmesi ve gerekli önlemlerin alınması önemlidir.⁵

EPİDEMİYOLOJİ

Soğuk ürtikeri, fiziksel ürtikerler arasında semptomatik dermatografizmden sonra en sık görülen tiptir.⁷ Yıllık insidans Orta Avrupa'da yaklaşık %0,05 olarak bildirilmişse de, bu konudaki veriler yetersiz olduğundan gerçek prevalans bilinmemektedir.^{1,9-11} Aşırı soğuk havanın hastalık gelişimine katkısı kabul edilmektedir. Metaanalitik bir araştırmada en yüksek prevalans, analiz edilen diğer şehirlere göre ocak ayında hava sıcaklığının en düşük olduğu Montreal'de saptanmıştır.⁴ Hastalık her yaşta görülebilmeye karşın genç erişkinlerde ve kadınlarda biraz daha sık görülmektedir.^{7,12,13} Birçok olguda kronik spontan ürtikere (KSÜ) eşlik eder. Olguların yaklaşık dörtte birinde en sık semptomatik dermatografizm ve kolinerjik ürtiker olmak üzere diğer fiziksel ürtiker formları eşlik ederken, yine olguların yaklaşık yarısı atopiktir.^{9,14,15} Soğuk ürtikeri bazı yazarlarca primer (idiyopatik) ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır; nadiren herediter olgular da bildirilmiştir.^{10,16} Sekonder nedenler arasında bakteriyel viral ve paraziter enfeksiyonlar, *Celiac* hastalığı, kriyoglobülinemi, ilaçlar, bazı besinler, lökositoklastik vaskülit, böcek ısırıkları, alerjen spesifik immünoterapi ve nadiren maligniteler bildirilmiştir.^{1,10,17,18} Ancak bu durumlarla soğuk ürtikeri arasındaki nedensel ilişki belirsizdir.¹

PATOGENEZ

Soğuk ürtikerinin patogenezi bilinmemektedir. Altta yatan mekanizmalar arasında otoalerji, otoimmünite, nörojenik yolaklar ve anormal ısı algılaması sayılmaktadır.¹ Soğuğa maruz kalmanın tetiklediği otoantijen oluşumuna bağlı gelişen IgE yanıtının, duyarlı bireylerde IgE'ye bağlı mast hücre degranülasyonu ve ürtikere yol açabileceği düşünülmektedir. Ancak böyle bir antijen ortaya konamamıştır.^{1,10,19-21} Ürtiker plaklarının oluşumunda rol oynayan temel hücre, eşik değerinin altındaki sıcaklıkta vazoaktif mediyatörleri salgılayan mast hücreleridir.^{10,19} Mikrodiyaliz araş-

tırmalarında soğuk provokasyonuyla indüklenen histamin salınımı gösterilmiştir.²⁰ Nötrofil, eozinofil ve trombositlerden salınan mediyatörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Mast hücrelerinin termal uyarılara duyarlılığının altında yatan mekanizmalar tam olarak açıklanamamakla birlikte, IgE antikoları ve fonksiyonel anti-IgE antikoları tanımlanmıştır.¹⁰ Soğuk ürtikerli olguların %30-40'ında IgE veya yüksek afiniteli IgE reseptörüne karşı gelişmiş IgG veya IgM tipi otoantikoların saptanması ve enfeksiyonlara sekonder olguların tanımlanması, patogeneizde otoimmüniteyi düşündürmüştür.^{1,10,22} Ancak bu otoantikoların patogenezdeki rolleri belirsizdir.

KLİNİK BULGULAR

Soğuk ürtikeri belirti ve bulguları, lokalize lezyonlardan sistemik semptomlarla şoka kadar uzanabilen spektrumda değişkenlik gösterebilmektedir. Klinik bulgular tipik olarak soğuk ortam, suyla ilgili etkinlikler, soğuk yiyecek ve içecek alımı veya soğuk bir nesneyle temastan birkaç dakika sonra ortaya çıkar ve yaklaşık bir saat devam eder. Bulgular, soğukla temas eden deri bölgesine sınırlıdır.^{5,10} Soğuk hava ve rüzgar en sık görülen tetikleyicidir. Reaksiyonun şiddeti soğukla karşılaşan alanın genişliğine, karşılaşma süresine ve uyarın sıcaklığı ile olgunun deri sıcaklığı eşiği arasındaki farka göre değişmektedir. Eşik değeri olan mediyatör salınımının başladığı deri sıcaklığı, olgular arasında büyük farklılık göstermektedir. Aşırı duyarlı olgularda oda sıcaklığında (20-22 °C) bile ürtikeryal lezyonlar gelişebilmektedir.¹⁰ Olgularda geniş vücut yüzey alanlarının soğukla karşılaştığı yüzme, soğuk infüzyon solüsyonlarının uygulanması ve hipotermik kardiyopulmoner *by-pass* cerrahisi gibi uzamış cerrahi girişimlerde soğuga bağlı anafilaksi riski artmaktadır.¹

Soğuk ürtikerinde soğuk duyarlılığı, kritik sıcaklık eşiği ve kritik uyarı süre eşiği ile tanımlanmaktadır. Kritik sıcaklık eşiği ürtikeri tetikleyen en yüksek sıcaklık iken, kritik uyarı süre eşiği ürtikeri indüklemek için gerekli en kısa süredir. Kritik sıcaklık eşiğinin hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.²³ Yine buz küp testi ile kritik uyarı süre eşiği üç dakika ve altında olan olgularda şiddetli sistemik reaksiyon riskinin yüksek olduğu saptanmıştır.²⁴

En sık görülen bulgu lokalize veya jeneralize olabilen pruritik ürtiker veya AE gelişimidir. Ürtikeryal lezyonlar genellikle soğuk uyarının şekli ile uyumludur. Üst gastrointestinal sistem veya üst solunum yollarının soğukla teması sonrası dakikalar içinde dudak, dil, farinks veya larinks ödemi gelişebilir. Şiddetli jeneralize reaksiyonlar, kardiyovasküler sistemi de etkileyerek hipotansiyon ve şoku indükleyebilmektedir.^{10,25} Soğuk ürtikerli 30 çocuk olgunun değerlendirildiği bir araştırmada olguların üçte birinde anafilaksi öyküsü bildirilmiştir.¹⁵ Çoğu erişkin olgulardan oluşan başka bir seride de benzer oranlar saptanmıştır.²⁵ Bu nedenle soğuk ürtikerli olgularda, soğuk suda yüzme hem direkt anafilaksi hem de indirekt olarak da boğulma nedeniyle ölüm riski taşımaktadır. Farklı serilerde sistemik reaksiyon oranları %29 ile %40 arasında bildirilmiştir.^{13,15,25} Otuz yaş altında başlayan soğuk ürtikeri olgularında şiddetli sistemik reaksiyonlar daha sık görülmektedir.²⁵

ATIPIK SOĞUK ÜRTİKER TIPLERİ

Soğuk provokasyon testleri negatif olan atipik soğuk ürtikerli olgular, %8-49 oranlarında bildirilmiştir.^{12,13,25,26} Bu olgularda da ürtikeryal lezyonlar gözlenir ancak tetikleyici faktörler, zamanlama veya yerleşim yerleri klasik soğuk ürtikerinden farklıdır. Atipik soğuk ürtikeri tipleri arasında; sistemik atipik soğuk ürtikeri, lokalize soğuk ürtikeri, lokalize soğuk refleks ürtikeri, gecikmiş soğuk ürtikeri, soğuğa bağlı dermatografizm, soğukla indüklenen kolinerjik ürtiker, besine bağlı soğuk ürtikeri ve ailesel soğuk ürtikeri sayılmaktadır.^{1,16,27}

Gecikmiş soğuk ürtikerinde ürtikeryal reaksiyon görülme zamanı soğukla karşılaşmadan sonraki 24 saate kadar uzayabilir; provokasyon testinde de test alanında 18-24 saat sonra reaksiyon oluşur.⁷ Soğuğa bağlı dermatografizm, soğuyan deride ovalama sonrası ortaya çıkan dermatografizm ile karakterizedir. Soğukla indüklenen kolinerjik ürtikerde soğuk ortamda ekzersiz yapan olgularda jeneralize punktat ürtiker plakları görülür. Sistemik soğuk ürtikerinde soğukla karşılaşma sonrası jeneralize ürtiker görülür, ekzersiz ile ilişkili değildir. Lokalize soğuk ürtikerinde ise yüz gibi sadece belirli alanlarda soğukla karşılaşma sonrası lokalize ürtiker plakları ortaya çıkar.⁷ En son tanımlanan atipik varyant, besine bağlı soğuk ürtikeridir. Biftek yedikten yarım saat sonra soğukla karşılaşan alanda ürtiker gelişen bir olgu tanımlanmıştır.²⁸

PROGNOZ

Soğuk ürtikeri kronik seyirli ve yaşam kalitesini etkileyen bir dermatozdur. Ortalama hastalık süresi 4-10 yıl arasında bildirilmektedir. Olguların yaklaşık yarısında beş yıl içinde remisyon ve semptomlarda gerileme tanımlanmıştır.^{25,28,29} Soğuk ürtikerli olguların uzun süre izlendiği iki araştırmada, 10 yıl sonunda remisyon oranları %26 ve %35 olarak bildirilmiştir.^{25,30} Şiddetli seyreden ve uzun süreli öyküsü olan olgularda düşük remisyon oranları ve antihistaminlere (AH) terapötik yanıtızlık gözlenmiştir.²⁶

TANI

Soğuk ürtikeri tanısı, tipik öykü tanımlayan olgularda buz küpü veya *TempTest*[®] ile yapılan soğuk provokasyon testi ile konur.^{1,31} Atipik varyantlarda modifiye testler gerekli olabilir ancak genellikle tanı klinik öyküye dayanır.²⁶ Laboratuvar testleri klasik olgularda gerekli değildir; tipik olmayan ve sistemik hastalık düşündüren bulguları olanlarda ayırıcı tanı için laboratuvar tetkikleri istenebilir.⁵ Eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, tam kan, enfeksiyöz mononükleoz ve sifiliz serolojileri, total kompleman ve kriyoglobulin düzeyleri gözden geçirilebilir.¹⁰

Soğuk provokasyon testi değişik yöntemlerle yapılabilir. Tüm testlerde deriye soğuk bir uyarıcı uygulanır ve uyarıcının kaldırılması sonrası derinin tekrar ısınması beklenir. En basit soğuk provokasyon testi geleneksel buz küpü testidir.

Ön kol volar yüzüne plastik torbada bir buz küpü 5 dakika uygulanır. Olguların özelliklerine göre test süresi 30 saniyeden 20 dakikaya kadar düzenlenebilmektedir. Plastik torbanın kullanılmasındaki amaç derinin soğuk hasarını önlemek ve akuajenik ürtikerle karışmaması için su temasını engellemektir. Test alanı uygulamadan 10 dakika sonra değerlendirilir; palpabl bir ürtiker plağı gözlemlendiğinde pozitif kabul edilir. Genellikle kaşıntı ve yanma hissi eşlik eder.^{2,7} Test alanında herhangi bir reaksiyon yoksa veya sadece eritem veya kaşıntı/yanma varsa negatif olarak değerlendirilir. Soğuk ürtikerinde buz küpü testinin duyarlılığı %83-90 ve özgüllüğü %100 olarak bildirilmektedir.^{13,31} Buz küpü testi, pozitif yanıt için gerekli minimal süreyi ortaya koymak için bir dakikalık aralarla seri şekilde tekrarlanabilir. Bu testte soğuk uyarının daha önceden test uygulanmış bir deri alanına uygulanmaması önemlidir. Desensitize olmuş deride yanlış negatif yanıt alınabilmektedir.^{16,32} Uyarın olarak soğuk paket veya soğuk su banyosu da kullanılabilir. Soğuk ürtikerinde soğuk su banyosu ile yapılan provokasyon testleri sistemik reaksiyonu tetikleyebileceğinden birinci basamakta önerilmemektedir.¹ Buz küpü testi negatif olan olgularda alternatif bir yöntem olarak kol 5-10 °C'lik soğuk suda 10 dakika süreyle tutulabilmektedir.²

Soğuk ürtikerinde soğuk provokasyon testi, *Peltier* element bazlı bir medikal provokasyon cihazı (termoelektrik soğutucu) olan *TempTest*® ile de yapılabilmektedir. *TempTest*® 4.0 modeli (*Courage & Khazaka*, Köln, Almanya) ile deriye aynı anda 4°C ile 44°C arasında değişen farklı ısılar standardize bir şekilde uygulanabilmektedir. Soğuk ürtikerinde bu yöntemin duyarlılığı %93, özgüllüğü ise %100 olarak bildirilmektedir.^{29,31} Test ayrıca kritik ısı ve kritik uyarın süre / eşik değerlerinin ölçümüne de olanak sağlamaktadır. Eşik ölçümleri tanı için gerekli değilse de soğuk provokasyon testi pozitif olarak saptanan olgularda olanak varsa eşik değer ölçümlerinin yapılması önerilmektedir. Eşik değer ölçümleri soğuk ürtikerli olguların bilgilendirilmesi ve riskli durumlardan uzak kalabilmeleri için yol göstericidir. Ayrıca hastalık şiddetinin, aktivitesinin ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde de yardımcıdır.^{2,7}

AYIRICI TANI

Soğukla tetiklenen ürtikerle karakterize diğer hastalıklar arasında ailesel soğuk otoenflamatuvar sendrom (*FCAS: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*) ve soğukla indüklenen anormal serum proteinlerine bağlı hastalıklar ve soğukla indüklenen ürtikeryal vaskülit sayılabilir. Bu hastalıklarda soğuk provokasyon testleri negatiftir. Ayırıcı tanı genellikle öykü ile yapılır.^{2,33} Neonatal olgularda genetik testler ve vaskülit ayırıcı tanısında biyopsi planlanabilir. Otoenflamatuvar sendromlara sistemik bulgular eşlik eder ve soğukun indüklediği deri lezyonları genellikle soğukla temastan 1-2 saat sonra ortaya çıkar. Kriyoglobülinemik vaskülitte ise deride lezyon olarak daha çok purpura ve ülser görülür.¹

KORUNMA VE TEDAVİ

Soğuk ürtikerinde altta yatan nedenler henüz bilinmediğinden hedefe yönelik tedavi bulunmamaktadır.² Olgulara yaklaşımda önemli noktalar sistemik reaksiyon riskleri konusunda bilgilendirme, soğukla temasın önlenmesi ve profilaktik tedavilerdir. Tüm olgular eşik ısısı altındaki soğuk hava ve soğuk maddelerle temastan kaçınma konusunda uyarılmalıdır.² Cerrahi öncesi cerrah ve anestezi uzmanlarının bilgilendirilmesi önemlidir.^{34,35} Soğuk intravenöz solüsyon ve enjeksiyonların da uyarıcı olabileceği unutulmamalıdır. Soğuk ürtikerli olguların bir kısmında sistemik soğuk temasında anafilaksi riski olduğundan öyküsünde soğukla indüklenen anafilaksi ve AE öyküsü olanlara epinefrin otoenjeksiyonları reçete edilmeli ve bunların kullanımı ile ilgili bilgilendirme yapılmalıdır.⁷

Semptomatik tedavide birinci basamakta ikinci kuşak (nonsedatif) AH'ler yer alır. Çoğu olguda standart dozlar tam koruma sağlayamaz; yüksek dozların daha etkili olduğu ve yan etki gözlenmediği bildirilmiştir.³⁶ Bilastinin de yüksek dozlarda soğuk ürtikeri bulgularını baskıladığı ve soğuk uyaran sonrası enflamatuvar mediyatör salınımını baskıladığı gösterilmiştir.³⁷ AH'lere dirençli olgularda omalizumabın etkili olduğu ve kritik ısı eşiğini düşürdüğü saptanmıştır.^{38,39} Soğuk ürtikerli olgularda aylık 150 ve 300 mg omalizumab etkinliklerinin benzer olduğu gösterilmiştir.³⁸ Bazı olgularda birkaç hafta doksisisiklin ve penisilin tedavisi sonrası remisyon bildirilmiştir.⁷

Desensitizasyon tekrarlayan soğuk teması ile derinin soğuk duyarlılığını azaltmaya yönelik bir yöntemdir. Buna karşın anafilaktik şoku indükleyebileceğinden sadece uzman gözetimi altında yapılması önerilmektedir.^{5,7,19} Koruyucu etkinin devamı için de her gün soğuk duş yapılması gereklidir, bu nedenle tedavi uyumu zordur.^{3,40} Soğuk ürtikerli olgularda lökotrien reseptör antagonistlerinden zafirlukastın setirizinle kombinasyonunun her iki ilacın tek başına kullanımından daha etkili olduğu bildirilmiştir.⁴¹ Yine AH'lere dirençli bir olguda montelukast ile başarılı yanıt elde edilmiştir.⁴² Seçilmiş olgularda siklosporin, anakinra (anti IL-1), etanersept ve UVB tedavisi ile etkili yanıtlar da gösterilmiştir.⁷ En son olarak, şiddetli astım tedavisinde endikasyonu bulunan IL-5 antagonisti bir monoklonal antikör olan reslizumabın KSÜ ve soğuk ürtikeri tanısı konulan bir olguda etkili olduğu bildirilmiştir.⁴³

- Soğuk Ürtikeri, Soğukla Karşılaşma Sonrasında Ortaya Çıkan Lokalize Veya Diffüz Ürtiker Ve/Veya Anjioödem İle Karakterize Kronik Seyirli Fiziksel Ürtiker Tipidir.
- Geniş Vücut Alanlarının Soğuğa Maruz Kalması Sistemik Reaksiyonlara Yol Açabileceğinden Hastaların Bilgilendirilmesi Ve Gerekli Önlemlerin Alınması Önemlidir.
- Tanı, Tipik Öykü Tanımlayan Olgularda Soğuk Provokasyon Testleri İle Konur.
- Birinci Basamak Tedavide Tetikleyici Faktörlerden Kaçınma Ve İkinci Kuşak Antihistamin Kullanımı Yer Alır.

Kaynaklar

1. Maltseva N, Borzova E, Fomina D, Bizjac M, Terhorst-Molawi D, Kosnik M et al. Cold urticaria-What we know and what we don't know. *Allergy* 2021; 76: 1077-94.
2. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 2016; 71: 780-802.
3. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014; 34: 73-88.
4. Trevisonno J, Balam B, Netchiporouk E, Ben-Shoshan M. Physical urticaria: Review on classification, triggers and management with special focus on prevalence including a meta-analysis. *Postgrad Med* 2015; 126: 565-70.
5. Abajian M, Mlynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 281-7.
6. Aktan Ş. Fiziksel ürtikerlerde patogenezi ve tanısal testler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2015;8(1):34-40.
7. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to approach chronic inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1119-30.
8. Sanchez-Borges M, Gonzales-Aveledo L, Cabbalero-Fonseca F. Review of physical urticarias and testing methods. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17: 51.
9. Moller A, Henning M, Zuberbier T, Czarnetzki-Henz BM. Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria. *Hautarzt* 1996; 47: 510-4.
10. Bindsley-Jensen C. Heat and cold urticaria. Zuberbier T, Grattan CEH, Maurer M eds. In: *Urticaria and Angioedema*. 1st ed. Berlin: Springer; 2010. p. 63-71.
11. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira Dos Santos R et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 241–5.
12. Jain SV, Mullins RJ. Cold urticaria: a 20-year follow-up study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 2066-71.
13. Neittaanmäki H. Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985;13: 636-44.
14. Yee CSK, El Khoury K, Albuhairei S, Broyles A, Schneider LC, Rachid R. Acquired cold-induced urticaria in pediatric patients: A 22-year experience in a tertiary care center (1996-2017). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1024-31.
15. Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC; Schneider LC. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics* 2004; 113: e313-7.
16. Wanderer A, Hoffmann HM. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 259–86.
17. Delgado MP, Munoz FM, Allue IP, Esteban MM. Cold urticaria and celiac disease. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 123–5.
18. Ducommun J, Morel V, Ribl C, Hauser C. Localized cold-induced urticaria associated with specific immunotherapy for tree pollen allergy. *Allergy* 2008; 63: 789–90.
19. Kring Tannert L, Stahl Skov P, Bjerremann Jensen L, Maurer M, Bindslev-Jensen C. Cold urticaria patients exhibit normal skin levels of functional mast cells and histamine after tolerance induction. *Dermatology* 2012; 224: 101-5.
20. Andersson T, Wårdell K, Anderson C. Human in vivo cutaneous microdialysis: estimation of histamine release in cold urticaria. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 343–7.
21. Hochstadter EF, Ben-Shoshan M. Cold-induced urticaria: challenges in diagnosis and management. *BMJ Case Rep* 2013; doi:10.1136/bcr-2013-010441.
22. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 213–7.
23. Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Vieira Dos Santos, Zuberbier T et al. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol* 2010; 162: 198-200.

24. Mathelier-Fusade P, Aissaoui M, Bakhos D, Chabane MH, Leynaider F. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Arch Dermatol* 1998; 134: 106-7.
25. Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, Gregoriou S, Theoharides T, Kalegeromitos D. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1405-11.
26. Deza G, Brasileiro A, Bertolin-Colilla M, Curto-Barreda L, Pujol RM, Gimenez-Arnau AM. Acquired cold urticaria: Clinical features, particular phenotypes, and disease course in a tertiary care center cohort. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 918-24.
27. Gandhi C, Healy C, Wanderer AA, Hoffman HM. Familial atypical cold urticaria: description of a new hereditary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1245-50.
28. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Maurer M. Food-dependent cold urticaria: A new variant of physical urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1400-2.
29. Singleton R, Halverstam CP. Diagnosis and management of cold urticaria. *Cutis* 2016; 97: 59-62.
30. Van Der Valk PGM, Moret G, Kiemeny LALM. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral center. *Br J Dermatol* 2002; 146: 110-3.
31. Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, Magerl M, Jung J, Maurer M. Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1224-5.
32. Lang DM, Hsieh FH, Bernstein JA. Contemporary approaches to the diagnosis and management of physical urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 235-41.
33. Maurer M, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Krause K. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy* 2013; 68: 816-9.
34. Booth K, Parissis H. Management of cold-induced urticaria during cardiac surgery. *J Card Surg* 2011; 26: 158-9.
35. De la Borbolla JM, Tapies S, Mbongo C, Lafuente A, Gastaminza. Cold urticaria: its importance in the operating room. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 446-7.
36. Kulthanan K, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Weerasubpong P, Subchookul C, Maurer M. Treatments of cold urticaria: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1311-31.
37. Krause K, Spohr A, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy* 2013; 68: 921-8.
38. Metz M, Schutz A, Weller K, Gorczyza M, Zimmer S, Staubach P et al. Omalizumab is effective in cold urticaria-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 864-7.
39. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 638-49.
40. von Mackensen YA, Sticherling M. Cold urticaria: tolerance induction with cold baths. *Br J Dermatol* 2007; 157: 835-6.
41. Bonadonna P, Lombardi C, Senna G, Canonica GW, Passalacqua G. Treatment of acquired cold urticaria with cetirizine and zafirlukast in combination. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 714-6.
42. Hani N, Hartmann K, Casper C, Peters T, Schneider LA, Hunzelmann N, et al. Improvement of cold urticaria by treatment with the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 229.
43. Maurer M, Altrichter S, Metz M, Zuberbier T, Church MK, Bergmann KC. Benefit from reslizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticaria and cold urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: e112-3.

5.3.1.4. SOLAR ÜRTİKER

Şebnem AKTAN

Solar ürtiker, ultraviyole (UV) veya görünür ışınlar ile karşılaşma sonucu oluşan, nadir görülen bir fiziksel ürtiker formudur.¹⁻⁵ Tabloya neden olan enerji dalga boyları değişkenlik gösterir ve her olgudan deri yanıtını tetikleyen özgül bir dalga boyu (etki spektrumu) sorumludur.⁶

EPİDEMİYOLOJİ

Nadir karşılaşılan bir fotodermatoz olan solar ürtiker, her yaşta görülebilmekle birlikte çoğunlukla 20-40 yaşlar arasında başlar. Çocuk olgular da bildirilmiştir.^{7,8} Kadınlarda biraz daha sık görülmektedir.^{3,9} Nadir rastlandığından insidans ve prevalansı ile ilgili gerçekçi veriler bulunmamaktadır.^{3,6,10} Solar ürtiker, tüm ürtikerli olguların %0,08-%0,4'ünü oluşturmaktadır.^{1,9} Polimorf ışık erüpsiyonu, kronik aktinik dermatit, lenfositoma kutis ve soğuk, sıcak, mekanik ve basınç ürtikeri gibi diğer bazı hastalıklara ve fiziksel ürtiker tiplerine eşlik edebilen solar ürtiker, literatürde fotodermatoz kliniği ile başvuran olgular içinde %2,3-%17,8 arasında değişen sıklıkta bildirilmiştir.^{2,3,11-13}

PATOGENEZ

Solar ürtikerin klinik özellikleri hemen tüm hastalarda benzer olmasına karşın, reaksiyonu ortaya çıkaran dalga boyları (etki spektrumu) bireyler arasında farklılık gösterirler. Bu durum bireylerdeki farklı kromofor ve fotoduyarlandırıcılarla birlikte, coğrafi ve etnik farklılıklarla açıklanmaktadır.¹⁴ Hastalığa yol açan ışınlar sıklık sırasına göre UVA (320-400 nm), görünür ışınlar (400-600 nm) ve UVB (280-320 nm)'dir.² İnfrared ışınlarla indüklenen solar ürtiker de bildirilmiştir.⁶

Serum transfer test araştırmaları sonucunda solar ürtikerli olgularda mast hücre degranülasyonuna dolaşımdaki serum faktörlerinin neden olduğu hipotezi ileri sürülmüştür.^{2,3} İn vitro araştırmalar sonucunda anormal serum ("serum faktör") ve dermal faktörlere işaret eden iki farklı alt grup tanımlanmış; anormal kromofora karşı gelişmiş IgE ile karakterize "tip I solar ürtiker" ve normal kromofora karşı gelişmiş IgE ile karakterize "tip II solar ürtiker" olarak sınıflandırılmıştır.^{6,15-17} Bu hipoteze göre deride kromofor görevi gören prekürsör bir madde, tetikleyici etki spektrumuna karşılık gelen dalga boyundaki ışını absorbe etmektedir. Ortaya çıkan fotoürün, fotoalerjen olarak işlev görerek bu ürüne karşı özgül IgE antikorlarının gelişimine neden olmakta ve bunlar mast hücrelerine bağlanmaktadır. Aynı dalga boyundaki ışınlarla tekrar karşılaşma sonucu, mast hücre degranülasyonu ve histamin kaynaklı eritem ve pruritusun eşlik ettiği ürtiker plakları ortaya çıkmaktadır.³

Solar ürtikerli olgularda derinin, etki spektrumu dışındaki dalga boylarındaki ışınlarla ışınlanmasının (inhibisyon spektrumu) ürtikeryal yanıtın oluşmasını engellediği gözlenmiştir. İnhibisyon spektrumu ile ışınlanmanın, fotoalerjen ve IgE mast hücre bağlanmasını bloke ettiği ileri sürülmüştür.¹⁸

KLİNİK

Solar ürtiker, klinik olarak diğer ürtiker tiplerine benzer. Deri tipinin hastalığın ortaya çıkışına veya şiddetine etkisinin olmadığı bildirilmiştir.^{2,11} Hastalarda atopi sıklık ve diğer fiziksel ürtiker tipleriyle birliktelik de %28'e varan oranlarda bildirilmiştir.^{19,20}

İşınla karşılaşma sonrası ilk 5-15 dakika içinde kaşıntı ve yanma ile ortaya çıkan ürtikeryal lezyonlar genellikle 24 saatten kısa sürede iz bırakmadan gerilerler. Reaksiyon, ışınla karşılaşma süresi, ışın yoğunluğu, giysi özellikleri, ışın gören deri bölgesi ve genişliğine göre değişmektedir.³ Koyu renkli ve sıkı dokunmuş giysilerin koruyuculuğu fazladır. Yüz ve el sırtları gibi kronik olarak güneşle karşılaşan alanlar, solar ürtiker gelişimine görece olarak dirençlidirler.³ Güneş görmeyen deri alanları, güneş gören alanlara göre daha duyarlı olduğundan yaz aylarında uzun dalga boylu UV ve görünür ışınlar, giysilerden penetre olarak kapalı alanlarda da ürtikeryal plakların gelişimine neden olabilir.⁴ Görünür ışın duyarlılığı olan bireylerde oda ışığı ürtiker oluşumuna neden olabilir.¹⁴ Karşılaşılan ışın miktarı düşük veya temas süresi kısa olduğunda, tablo sadece kaşıntı ve eritem ile de seyredebilmektedir.^{4,14,21} Hastalık, nadiren ışınla karşılaşmadan birkaç saat sonra ortaya çıkarak beş saatten uzun sürebileceği gibi, belli deri alanlarına sınırlı da kalabilmektedir.^{2,4} Sabit solar ürtikerinde (*fixed solar urticaria*) lezyonlar sadece belirli deri bölgelerinde ortaya çıkarlar.^{22,23} Bu hastalığın mast hücre dağılım ve popülasyonundaki farklılığa ve bu hücrelerin ışına verdiği yanıtı bağlı olduğu ileri sürülmüştür.²² Geniş vücut alanlarının uzun süre ışına maruz kalması durumunda baş dönmesi, uykusuzluk, hırıltılı solunum, dispne ve bayılma gibi sistemik bulgular hatta anafilaksi görülebilir.⁹ Solar anjioödem ve mukozal tutulum da bildirilmiştir.⁶

PROGNOZ

Solar ürtiker genellikle kronik seyretse de, hastalık şiddeti zamanla değişkenlik gösterebilmektedir.^{4,6} Uzun süreli izlemde minimal ürtikeryal doz azalabilir veya artabilir.²⁴ Birçok olguda zamanla gerileme bildirilmiştir. Solar ürtikerli 87 olgunun izlendiği bir araştırmada 5 yıl ve 15 yıl içindeki gerileme oranları sırasıyla %15 ve %46 olarak saptanmıştır.²⁵ Prognozu etkileyen faktörler ile ilgili veriler sınırlıdır. Tanı sırasında 40 yaşın üzerinde olan, hastalık süresi uzun olan ve polimorf ışık erüpsiyonunun eşlik ettiği olgularda prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir.²⁵ Aynı araştırmada intradermal testi pozitif olan olguların hiçbirinde gerileme olmadığına dikkat çekilmiş ve bu durumun serum faktöründen kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür.²⁵ Bir başka araştırmada, görünür ve doğal ışınlarla tetiklenen olgularda tam gerileme oranlarının, diğer ışınlarla tetiklenen olgulara göre anlamlı olarak yüksek saptandığına dikkat çekilmiştir.⁹

TANI

Solar ürtiker tanısı ayrıntılı öykü ve provokasyon fototestleri ile konur.¹⁻³ Ayrıntılı öykü, tablonun polimorf ışık erüpsiyonu, eritropoietik protoporfirya, ürtikeryal vaskülit, ilaçla tetiklenen ürtikeryal fototoksik reaksiyon, sıcak ürtikeri gibi dermatozlardan ayırımında çok önemlidir. İlaç kullanım öyküsü, yakınmanın başlangıç zamanı, lezyonların süresi, yanma, batma, ağrı gibi subjektif yakınmalar, ürtikeryal lezyonlar geçtikten sonraki deri değişiklikleri ve güneş görmeyen alanlara yayılım sorgulanmalıdır. Tanıda özgün laboratuvar testi bulunmamaktadır ancak fotoduyarlılığa yol açan otoimmün hastalıkların dışlanmasında gerekli durumlarda tam kan, biyokimya ve antinükleer antikor (ANA); porfiryalarda dışlanmasında kan, idrar ve feçeste porfirinler istenebilir.^{3,13} Fotoalerjenin (serum faktörü) saptanması için hasta serum veya plazması etki spektrumundaki UV ile aktive edilmekte ve elde edilen otolog serum hastanın ön kol fleksör yüzüne delme testi ile veya intradermal olarak uygulanmaktadır [0,1 ml ışınlanmış serum ve kontrol (normal tuzlu su ve ışınlanmamış hasta serumu)].^{3,26,27}

Provokasyon amacı ile yapılan fototest, etki spektrumu ve minimal ürtikeryal dozun saptanması için gereklidir. Saptanan etki spektrumu tedavi seçeneklerinin de belirlenmesine yardımcı olur.¹³ Fototest öncesi güneş koruyucu ve fotoaktif ilaç kullanımı engellenmeli, antihistamin (AH) ve sistemik kortikosteroid kullanımı testten sırasıyla en az 1 ve 2 hafta önce kesilmelidir.¹ Prokovasyon için UVA ve UVB filtreli solar simülatör veya monokromator (UVA, UVB, görünür ışın) kullanımını önerilmektedir.² Güneş görmeyen vücut alanına tercihan kalça bölgesine ayrı ayrı 6 J/cm² UVA, 60 mJ/cm² geniş bant UVB dalga boyu spektrumu ve görünür ışın aralığı uygulanmalıdır.¹ Görünür ışın foto duyarlılığı, 10 cm uzaklıktan uygulanan bir projektör (yansı projektörü) ile de yapılabilir. Pozitif test reaksiyonu olan olgularda ışın uygulanan alanda 10 dakika sonra gözle görülüp palpe edilebilen hızlı bir ürtikeryal yanıt izlenir; kaşıntı ve yanma hissi de eşlik edebilir.¹ Ürtikeryal yanıtı yol açan en düşük doz minimal ürtikeryal doz (MÜD) olarak kabul edilir. Fototesti pozitif olan olgularda değişken dozlarda ışın uygulanarak, örneğin ışınlama süresi değiştirilerek, eşik değer ölçümü yapılır.¹ Eşik değer ölçümü, hastalık aktivitesinin saptanmasına ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesine olanak sağlar.^{2,27,28} Farklı dalga boylarına reaksiyon saptanabilir.² Fototestin negatif olması da solar ürtiker tanısını dışlamaz.^{13,26} Etki spektrumu değişebileceğinden, bazen testin birkaç kez tekrarlanması gerekebilir.¹³ Sistemik fotoduyarlandırıcıların neden olduğu fototoksik ve fotoalerjik reaksiyonların dışlanabilmesi için 24 ve 48. saatlerde de test yerlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.³

AYIRICI TANI

Solar ürtiker klinik morfolojisi ve dağılımı diğer fotodermatozlara benzese de, ürtikeryal lezyonların geçici olması önemli bir özelliktir. Ayırıcı tanıda ayrıntılı öykü, fizik bakı, fototest, fotoyama testi, laboratuvar incelemeleri ve biyopsi önemli yardımcılarıdır.⁶ Polimorf ışık erüpsiyonunda lezyonların genellikle 24 saatten uzun

Tablo 1. Solar Ürtiker Ayırıcı Tanısı^{6,13}

Dermatoz	UV sonrası gelişme süresi	Gerileme süresi	Önemli özellikler	Yaş grubu
Solar ürtiker	Dakikalar	24 saat	Pruritus, ürtikeryal plak	Her yaş
Kronik aktinik dermatit	≈ 30 saniye	Kronik	Likenifikasyon, skuam, Kronik fasyal dermatit	Geriatrik
Polimorf ışık erüpsiyonu	2 saat-3 gün	2-6 gün	Yüzü tutmaz; papüller; süreç; pruritus	Erişkin / pediatrik
Jüvenil bahar erüpsiyonu	2 saat-3 gün	2-6 gün	Superior heliks; ilkbahar; papül-vezikül; skar yok	Pediatrik Erkek
Aktinik prurigo	Saat-gün	Kronik	Yüz-burun; pruritik papül	Pediyatrik
Hidroa vaksiniforme	30 dakika-2 saat	Yıllar	Skar ile iyileşen büller	Pediyatrik
SLE	Dakika-saat	Birkaç hafta	Pruritus,ürtiker yok; ANA+	Her yaş
Eritopoitik porfiry	≤ 5 dakika	Kronik	Ağrı; yüzde skar; eritrosit protoporfirin yüksekliği	Yaşam boyu
Porfiry kutanea tarda	Hemen	Kronik	Skar; üroporfirojen yüksek	Erişkin

sürelili olması önemlidir. Eritropoitik protoporfiryada ise lezyonların ağırlılı olması, erken başlangıç yaşı, aile öyküsünün bulunması ve yüksek protoporfirin düzeyleri solar ürtikerden ayırt ettirici özelliklerdir (Tablo 1).¹⁷

İLİŞKİLİ KLİNİK TABLOLAR

Aktinik prurigo, kronik aktinik dermatit, porfiry kutanea tarda ve sistemik lupus eritematozus, solar ürtikere ender olarak eşlik ettiği bildirilen fotodermatozlar arasında yer almaktadır.⁶ İskoçya'da yapılan bir araştırmada idiyopatik solar ürtikerli 87 olgunun 20'sinde (%23) polimorf ışık erüpsiyonu ile birliktelik saptanmıştır.²⁵ Ayrıca EGPA (*Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis*), soğuk ürtikeri, kistik fibrozis ve hipereozinofilik sendroma eşlik eden solar ürtiker olguları da bildirilmiştir.⁶ İlaçla indüklenen solar ürtiker nadirdir; klorpromazin, benoksapfen, kömür katranı ve zift, reprinast, tetrasiklin, oral kontraseptif ve en son atorvastatinle ilişkili olgular tanımlanmıştır.^{6,26,29}

KORUNMA VE TEDAVİ

Solar ürtiker genellikle tedaviye dirençli olduğundan belirtilerin yönetimi zorlu bir süreç içerir.⁴ Etki spektrumu belirlendikten sonra tetikleyici spektrumdan kaçınma özellikle görünür ışınlar söz konusu olduğunda zordur. Birçok olguda stres ve yaşam kalitesinde bozulmayla sonuçlanır.^{3,8} Semptomları hafif olgularda güneşten korunma, geniş spektrumlu gün örtüleri ve yoğun dokulu, koyu renkli koruyucu giysiler lezyonları baskılayabilir.²⁻⁴ Ancak gün örtüleri görünür ışınlarla karşı koruma sağlamazlar.⁴ Birinci basamak semptomatik tedavi seçeneği olan ikinci kuşak H1-AH'ler genellikle yüksek dozlarda etkili olabilirler.¹⁻³ Solar ürtiker serilerinde olguların yaklaşık üçte ikisinin H1-AH'lerden kısmi yarar sağladığı, üçte birinin ise bu tedaviye çok iyi yanıt verdiği bildirilmiştir.^{4,20,25} Farklı AH'lerle ve montelukastla kombine tedaviler de tanımlanmıştır.^{3,30} AH'lerin bir avantajı da kullanımlarının doğal UV ile karşılaşmaya ve dolayısıyla desensitizasyona izin vermeleridir.⁶

Solar ürtiker fototerapisinde tolerans gelişiminde rol oynayan mekanizmalar tam bilinmemektedir. Sürekli güneş ışığına maruz kalım toleransı indükleyebilse de, spontan tolerans gelişim oranı %30'un altındadır.⁴ UVA, geniş bant UVB, dar bant UVB ve en son UVA1 ile fototerapötik ışınlamanın tolerans gelişiminde etkili olabildiği bildirilmiştir.³¹⁻³⁴ Tedaviye MÜD'den düşük dozla ışınlama ile başlanmakta, haftada 2-4 kez %10-20 artışla devam edilmektedir. Bu tedavinin dezavantajı kısa süreli remisyon sağlaması ve tedaviye ara verildiğinde toleransın hızla kaybolmasıdır.^{13,35} UVA duyarlılığı olan olgularda fotokemoterapi olarak uygulanabilen PUVA daha uzun süreli remisyon sağlayabilmektedir.⁴ Dar bant UVB fototerapisinin de UVA veya UVB ile tetiklenen solar ürtikerli olgularda relapsları engellediği ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir.³⁶

Solar ürtiker tedavisinde omalizumab ile ilgili değişken sonuçlar alınmışsa da, son araştırmalarda tedaviye dirençli ve şiddetli olgularda etkili bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir.^{13,37-40} Yine şiddetli ve tedaviye dirençli dokuz olguda tek kür intravenöz immünoglobülin (IVIG) ile %22 uzun süreli yanıt bildirilmiştir.⁴¹ Bir α -MSH analogu ve melanokortin reseptör agonisti olan afamelanotidinin de solar ürtiker olgularında melanizasyonu artırarak ürtikeryal yanıtın gelişimini önlediği rapor edilmiştir.⁴²

Kaynaklar

1. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 2016; 71: 780-802.
2. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014; 34: 73-88.
3. Goetze S, Elsner P. Solar urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 1250-3.
4. Horikawa T, Fukunaga A, Nishigori C. Solar urticaria. Zuberbier T, Grattan CEH, Maurer M, eds. *In: Urticaria and Angioedema*. 1st ed. Berlin: Springer; 2010. p. 73-80.
5. Aktan Ş. Fiziksel ürtikerlerde patogeneze ve tanısal testler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2015;8(1):34-40.

6. Botto NC, Warshaw EM. Solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 909-20.
7. Fityan A, McGibbon D, Fassihi H, Sarkany RS. Paediatric solar urticaria: a case series. *Br J Dermatol* 2018; 178: 1453-4.
8. Haylett AK, Koumaki D, Rhodes LE. Solar urticaria in 145 patients: assessment of action spectra and impact on quality of life in adults and children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2018; 34: 262-8.
9. Pérez-Ferriols A, Barnadas M, Gardeazábal J, de Argila D, Carrascosa JM, Aguilera P et al. Solar urticaria: Epidemiology and clinical phenotypes in a Spanish series of 224 patients. *Actas Dermosifiliogr* 2017; 108:132-9.
10. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to approach chronic inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6: 1119-30.
11. Du-Thanh A, Debu A, Lalheve P, Guillot B, Dereure O, Peyron JL. Solar urticaria: a time-extended retrospective series of 61 patients and review of the literature. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 202-7.
12. Stratigos AJ, Antoniou C, Papatoukaki E, Daboudi M, Tranaka K, Tsara K et al. Spectrum of idiopathic photodermatoses in a Mediterranean country. *Int J Dermatol* 2003; 42: 449-54.
13. Photiou L, Foley P, Ross G. Solar urticaria – An Australian case series of 83 patients. *Australas J Dermatol*; 2019:110-7.
14. Horio T. Solar urticaria-idiopathic? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19: 147-54.
15. Leenutaphong V, Holzle E, Plewig G. Pathogenesis and classification of solar urticaria: a new concept. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 237-40.
16. Horio T, Minami K. Solar urticaria: photoallergen in a patient's serum. *Arch Dermatol* 1977; 113: 157-60.
17. Sanchez-Borges M, Gonzales-Aveledo L, Cabballero-Fonseca F. Review of physical urticarias and testing methods. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17: 51.
18. Fukanaga A, Fukanaga A, Horikawa T, Yamamoto A, Yamada Y, Nishigori C. The inhibition spectrum of solar urticaria suppresses the wheal-flare response following intradermal injection with photo-activated autologous serum but not with compound 48/80. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 129-32.
19. Chong WS, Khoo SW. Solar urticaria in Singapore: an uncommon photodermatosis seen in a tertiary dermatology center over a 10-year period. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 101-4.
20. Monfrecola G, Masturzo E, Riccardo AM, Balatao F, Ayala F, Di Costanzo MP. Solar urticaria: a report on 57 cases. *Am J Contact Derm* 2000; 11: 89-94.
21. Torinuki W. Two patients with solar urticaria manifesting pruritic erythema. *J Dermatol* 1992; 19: 635-7.
22. Reinauer S, Leenutaphong V, Hölzle E. Fixed solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 161-5.
23. Silpa-Archa N, Wongpraparut C, Leenutaphong V. Analysis of solar urticaria in Thai patients. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016; 34: 146-52.
24. Ng JCH, Foley PA, Crouch RB, Baker CS. Changes of photosensitivity and action spectrum with time in solar urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18: 191-5.
25. Beattie PE, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J. Characteristics and prognosis of idiopathic solar urticaria. A cohort of 87 cases. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1149-54.
26. Uetsu N, Miyauchi-Hashimoto H, Okamoto H, Horio T. The clinical and photobiological characteristics of solar urticaria in 40 patients. *Br J Dermatol* 2000; 142: 32-8.
27. Tanew E, Ferguson J. Phototherapy and Photochemotherapy of the Idiopathic Photodermatoses. In: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmetts CA, eds. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*. 2nd ed. Berlin: Springer; 2009. p.127-9.
28. Ryckaert S, Roelandts R. Solar urticaria: a report of 25 cases and difficulties in phototesting. *Arch Dermatol* 1998; 134: 71-4.
29. Tajima S, Fukunaga A, Nishigori C. A case of atorvastatin-induced solar urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2016; 32: 317-9.
30. Grundmann SA, Ständer S, Luger TA, Beissert S. Antihistamine combination treatment for solar urticaria. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1384-6.

31. Masuoka E, Fukunaga A, Kishigami K, Jimbo H, Nishioka M, Uchimura Y et al. Successful and long-lasting treatment of solar urticaria with ultraviolet A rush hardening therapy. *Br J Dermatol* 2012; 167: 198–201.
32. Wolf R, Herzinger T, Grahovac M, Prinz JC. Solar urticaria: long-term rush hardening by inhibition spectrum narrow-band UVB 311 nm. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 446–7.
33. Lyons AB, Peacock A, Zubair R, Hamzavi IH, Lim HW. Successful treatment of solar urticaria with UVA1 hardening in three patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2019; 35: 193–5.
34. Chicharro P, Rodríguez-Jiménez P, Capusan TM, Herrero-Moyano M, de Argila D. Induction of light tolerance using narrowband UV-B in solar urticaria. *Actas Dermosifiliogr* 2018; 109: 888–92.
35. Roelandts R. Diagnosis and treatment of solar urticaria. *Dermatol Ther* 2003;16: 52–6.
36. Calzavara-Pinton P, Zane C, Rossi M, Sala R, Venturini M. Narrowband ultraviolet B phototherapy is a suitable treatment option for solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: e5–9.
37. Aubin F, Avenel-Audran M, Jeanmougin M, Adamski H, Peyron JL, Marguery MC et al. Omalizumab in patients with severe and refractory solar urticaria: a phase II multicentric study. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 574–5.
38. Morgado-Carrasco D, Giácaman-Von der Weth M, Fustá-Novell X, Podlipnik S, Perez-Ferriols A et al. Clinical response and long-term follow-up of 20 patients with refractory solar urticaria under treatment with omalizumab. *J Am Acad Dermatol*. 2019 May 28. pii: S0190-9622(19)30874-6.
39. Snast I, Kremer N, Lapidoth, Enk CD, Tal Y, Rosman Y et al. Omalizumab for the treatment of solar urticaria: case series and systematic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1198–204.
40. Morgado-Carrasco D, Fusta-Novell X, Podlipnik S, Combalia A, Aguilera P. Clinical and photobiological response in eight patients with solar urticaria under treatment with omalizumab, and review of the literature. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2017; 34: 194–9.
41. Aubin F, Porcher R, Jeanmougin M, Leonard F, Bedane C, Moreau A et al. Severe and refractory solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins: a phase II multicenter study. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2014; 71: 948–53 e1.
42. Haylett AK, Nie Z, Brownrigg M, Rhodes LE. Systemic photoprotection in solar urticaria with alpha-melanocyte-stimulating hormone analogue [Nle4-D-Phe7]-alpha-MSH. *Br J Dermatol* 2011; 164: 407–14.

5.3.1.5. GEÇ BASINÇ ÜRTİKERİ

Andaç SALMAN

GİRİŞ

Geç basınç ürtikeri (GBÜ), dikey basınç maruziyeti sonrası temas bölgesinde ortaya çıkan eritemli, genellikle ağrılı şişliklerle karakterize bir “kronik uyarılabilir ürtiker” (KUÜ) tipidir. Ağrılı olması, fonksiyonel kısıtlılığa yol açması ve sıklıkla tedaviye dirençli olması nedeniyle yaşam kalitesini oldukça olumsuz yönde etkilemektedir.^{1,2}

EPİDEMİYOLOJİ

Geç basınç ürtikeri tanısı alan çoğu hastada eşlik eden kronik spontan ürtiker (KSÜ) de vardır. İzole GBÜ nadiren görülür.³ Her iki cinsiyet benzer oranlarda etkilenirken bazı serilerde kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Ortalama hasta yaşı 46,7'dir.⁴ Çocuklarda daha nadiren bildirilmiştir, kronik uyarılabilir ürtiker tanılı 117 çocuk hastanın yer aldığı bir seride yalnızca bir hastada GBÜ saptanmıştır.⁵

ETİYOGENEZ

Patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, oluşumunda esas rol oynayan hücrelerin derin dermis ve subkutan doku yerleşimli mast hücreleri olduğu düşünülmektedir.⁶ Mast hücrelerine ek olarak eozinofiller ve nötrofillerden zengin geçici bir enflamatuvar infiltrat ve artmış *TNF- α* (*Tumor Necrosis Factor- α*) ile interlökin (IL)-8 düzeyleri de bildirilmiştir.⁷ Eozinofilik infiltrasyonla paralel şekilde, “*major basic protein*” ile E-selektin, *ICAM-1* (*Intercellular Adhesion Molecule-1*), *VCAM-1* (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonundaki artışın enflamatuvar hücre infiltrasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir.^{8,9} GBÜ'lü hastalarda trombosit aktivitesini artıran sCD40 düzeyinin artmış olması, GBÜ şiddeti ile *D-dimer* düzeyleri arasında korelasyon bulunması koagülasyon sisteminin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.¹⁰

KLİNİK ÖZELLİKLER

Lezyonlar, diğer kronik uyarılabilir ürtiker tiplerinden farklı olarak ürtikeryal plaklar yerine derin yerleşimli dermal şişlikler şeklindedir.¹ Lezyonlarda kaşıntıya ek olarak sıklıkla yanma hissi ve ağrı mevcuttur.¹¹ Diğer KUÜ tiplerinden bir önemli farkı da, genellikle lezyonların fiziksel uyarana maruziyet sonrası dakikalar içerisinde değil, saatler içerisinde ortaya çıkmasıdır.⁶ Lezyonların ortaya çıkış süresi pro-

vokasyon testi sonrası 1-12 saat arasında değişebilir. Lezyonlar klasik ürtiker lezyonlarının aksine 24 saatten uzun sürebilir.¹² Lezyonların en sık yerleşim gösterdiği alanlar gıysiler, mesleksel nedenler ve yürüyüşler nedeniyle basınca maruz kalan omuzlar, gluteal bölge, palmoplantar bölge, bel bölgesi ve sırttır.³ Bazı hastalarda deri bulgularına ek olarak halsizlik, miyalji, artralji, eritrosit sedimantasyon hızında artış ve lökositoz gibi sistemik bulgular da bildirilmiştir.¹¹

Lezyonların sıklıkla ağrılı olması, özellikle ekstremitelerde yerleşim gösterdiğinde fonksiyonel kısıtlılığa neden olması ve tedaviye dirençli olması nedeniyle yaşam kalitesini akne, psoriasis, vitiligo ve diğer ürtiker tiplerine göre daha fazla olumsuz etkilediği bildirilmiştir.²

TANI

Geç basınç ürtikerinin tanısı hasta öyküsü ve provokasyon testleri ile konulabilir. Şikayetlerin başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortalama 56 aya kadar uzayabilmekte, bu nedenle hasta öyküsünde tetikleyicilerin dikkatle sorgulanması önem taşımaktadır.¹²

Provokasyon testi öncesi test sonucunu baskılayarak yanlış negatif sonuç elde edilmesine neden olabilecek ilaçlardan antihistaminler (AH) en az üç, sistemik kortikosteroidler ise en az yedi gün önce kesilmelidir. Son 24 saat içinde lezyon gelişmemiş bir alanda test yapılması ve özellikle şiddetli olgularda çok nadiren de olsa gelişebilecek sistemik reaksiyonlar açısından acil müdahale şartlarının hazır bulundurulması önem taşımaktadır.¹³ GBÜ’de provokasyon testleri birçok farklı şekilde uygulanabilmektedir (Tablo 1). Provokasyon testlerinin değerlendirilmesinde en önemli noktalardan biri okuma zamanının 4-6 saat olmasıdır. Bu nedenle test sonrası hastalar test alanında lezyon gelişiminin takibi konusunda bilgilendirilmelidir. Test alanında eritemli şişlik saptanması pozitif olarak değerlendirilir.⁶

TEDAVİ

Tedavinin en önemli basamağı lezyonların ortaya çıkışına neden olan durumlardan (sıkı kıyafetler, uzun süre sert bir zeminde oturmak, uzun yürüyüşler, omuzda ve ellerde ağır çantalar taşımak gibi) kaçınmaktır.

Tablo 1. Geç Basınç Ürtikeri Tanısında Kullanılabilecek Provokasyon Testi Yöntemleri.¹³

Test uygulama bölgesi	• Omuz, sırt üst kısmı, uyluk ya da ön kol volar yüzü
Test yöntemleri	• Omuzlara ağırlık asılması (7 kg ağırlığında, askı genişliği 3 cm), 15 dakika • Ağırlıklı çubuklar (1.5 cm çaplı 2.5 kg ağırlığında ya da 6.5 cm çaplı 5 kg ağırlığında çubuklar), 15 dakika • Dermografometre, 100 g/mm ² , 70 saniye
Test değerlendirme zamanı	• 4-6 saat sonra

Tedavide kullanılan ilaçlarla ilgili az sayıda randomize kontrollü çalışma olup, kanıtlar genellikle olgu bildirimleri ve olgu serilerine dayanmaktadır. Birinci basamak tedavi diğer ürtiker tiplerinde olduğu gibi, ikinci kuşak AH'lerdir. Özellikle setirizinin anti-eozinofilik özellikler göstermesi nedeniyle etkili olduğuna dair yayınlar olmakla birlikte,^{14,15} farklı AH'lerin etkinlik açısından karşılaştırıldığı bir araştırma yoktur.

Antihistaminlerle tedaviye dirençli hastalarda, tedaviye montelukast eklenebilir. Yapılan çalışmalarda loratadin veya desloratadinin montelukast ile kombine kullanımının tek başına AH tedaviye göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.^{16,17} Setirizin ile teofilin kombinasyonunun da tek başına setirizine göre daha etkili olduğunu gösteren bir araştırma mevcuttur.¹⁸

Sistemik kortikosteroid kullanılarak 1-36 ay boyunca tedavi edilen 17 hastanın %70'inde tam düzelme sağlandığı ve tedavi alan grupta toplam hastalık süresinin daha kısa olduğunu gösteren bir araştırma olmakla birlikte, GBÜ'nün kronik seyri ve sistemik kortikosteroidlerin uzun dönem kullanımıyla ilişkili yan etkiler düşünüldüğünde tedavideki rollerinin kısıtlı olduğu söylenebilir.¹² Randomize, çift kör bir çalışmada ise, dört hafta boyunca köpük formunda %0,05 klobetazol propiyonat uygulaması sonrası, tedavi edilen alanlarda provokasyon testlerine yanıtın anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmiştir.¹⁹ Bu açıdan topikal kortikosteroidlerin, planlı ve kaçınılmayacak maruziyet durumları öncesinde profilaktik olarak kullanımı düşünülebilir.

Retrospektif bir çalışmada, 31 GBÜ'lü hastanın %74'ünde dapson tedavisi ile "iyi" veya "çok iyi" düzeyde yanıt elde edilmiştir. İyi tolere edilen bir ajan olan dapsona yanıtın hastalık süresi üç yıldan uzun olanlarda ve eşlik eden KSÜ varlığında daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu nedenle AH'lere yanıt vermeyen GBÜ olgularında erken dönemde denenebileceği bildirilmiştir. Tedavi yanıtı için en az 12 hafta beklenmesi önerilmektedir.¹¹

Sülfon grubu ilaçlardan salazopirin tedavisi de AH'lere dirençli 17 hastada denenmiş, 11'inde tam ya da tama yakın düzelme sağlanmıştır. Tedaviye 3x500mg/gün dozunda başlanıp, ortalama 3g/gün dozunda devam edilmiştir. Birer hastada gelişen ilaç hipersensitivite reaksiyonu ve transaminaz yüksekliği dışında tedavi iyi tolere edilmiştir.²⁰

Geç basınç ürtikeri tedavisinde omalizumab kullanımı retrospektif çalışmalar ve olgu serilerinde etkili ve güvenli bulunmuştur. Etkinlik oranları farklı çalışma ve olgu serilerinde %60 ile %100 arasında değişmektedir.²¹⁻²⁵ Omalizumabın GBÜ'de bazofil uyarılabilirliğini azaltarak etkili olduğu düşünülmektedir.²⁶

Olgu raporları ve düşük hasta sayılı olgu serilerinde etkili olduğu bildirilen intravenöz immünoglobulin (IVIG), etanersept, infliksimab ve essitalopram gibi ajanlar kanıt düzeyinin düşük olması ve bazılarının yüksek maliyetli olması nedeniyle diğer tedavilere dirençli olgularda son seçenek olarak akılda tutulabilir.²⁷⁻²⁹ GBÜ tedavisinde kolşisin ve indometazin tedavisinin etkisi plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilememiştir.^{30,31}

Tedavi seçenekleri göz önüne alındığında, ilk basamak olarak ikinci kuşak AH'lerin standart ve yüksek dozlarda (gerekirse standart dozun dört katına kadar) kullanımı önerilebilir. İlk basamak tedaviden fayda görmeyen hastalarda montelukast ile kombine tedavi, dapson veya omalizumab tedavisi diğer seçenekler olarak öne çıkmaktadır.⁶

Kaynaklar

1. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(1):73–88.
2. Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol* 1999;140(4):667–71.
3. Kobza-Black A. Delayed pressure urticaria. *J Investig dermatology Symp Proc* 2001;6(2):148–9.
4. Morioko S, Takahagi S, Iwamoto K, Shindo H, Mihara S, Kameyoshi Y et al. Pressure challenge test and histopathological inspections for 17 Japanese cases with clinically diagnosed delayed pressure urticaria. *Arch Dermatol Res* 2010;302(8):613–7.
5. Bal F, Kahveci M, Soyer O, Sekerel BE, Sahiner ÜM. Chronic inducible urticaria subtypes in children: Clinical features and prognosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(1):146–52.
6. Kulthanan K, Ungprasert P, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Charoenpipatsin N, Maurer M. Delayed Pressure Urticaria: A Systematic Review of Treatment Options. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(6):2035–2049.e5.
7. Hermes B, Prochazka AK, Haas N, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz BM. Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(2 pt 1):307–14.
8. McEvoy MT, Peterson EA, Kobza-Black A, English JS, Dover JS, Murphy GM et al. Immunohistological comparison of granulated cell proteins in induced immediate urticarial dermographism and delayed pressure urticaria lesions. *Br J Dermatol* 1995;133(6):853–60.
9. Barlow RJ, Ross EL, MacDonald D, Black AK, Greaves MW. Adhesion molecule expression and the inflammatory cell infiltrate in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1994;131(3):341–7.
10. Jasinska T, Grzanka A, Machura E, Kasperska-Zajac A. Is delayed pressure urticaria associated with increased systemic release of sCD40L? *Biomed Res Int* 2013;2013:823798.
11. Grundmann SA, Kiefer S, Luger TA, Brehler R. Delayed pressure urticaria - dapsone heading for first-line therapy? *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(11):908–12.
12. Morioko S, Takahagi S, Iwamoto K, Shindo H, Mihara S, Kameyoshi Y, et al. Pressure challenge test and histopathological inspections for 17 Japanese cases with clinically diagnosed delayed pressure urticaria. *Arch Dermatol Res* 2010;302(8):613–7.
13. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 2016;71(6):780–802.
14. Kontou-Fili K, Maniatakou G, Demaka P, Gonianakis M, Palaiologos G, Aroni K. Therapeutic effects of cetirizine in delayed pressure urticaria: Clinicopathologic findings. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(6 Pt 2):1090–3.
15. Townley RG. Cetirizine: A new H1 antagonist with antieosinophilic activity in chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(4):668–74.
16. Nettis E, Pannofino A, Cavallo E, Ferrannini A, Tursi A. Efficacy of montelukast, in combination with loratadine, in the treatment of delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(1):212–3.
17. Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, Ferrannini A, Vacca A. Desloratadine in combination with montelukast suppresses the dermographometer challenge test papule, and is effective in the treatment of delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2006;155(6):1279–82.
18. Kalogeromitros D, Kempuraj D, Katsarou-Katsari A, Gregoriou S, Makris M, Boucher W et al. Theophylline as “add-on” therapy in patients with delayed pressure urticaria: a prospective self-controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005;18(3):595–602.
19. Vena GA, Cassano N, D’Argento V, Milani M. Clobetasol propionate 0.05% in a novel foam formulation is safe and effective in the short-term treatment of patients with delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154(2):353–6.
20. Swerlick RA, Puar N. Delayed pressure urticaria: Response to treatment with sulfasalazine in a case series of seventeen patients. *Dermatol Ther* 2015;28(5):318–22.

21. Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol* 2016;175(2):404–6.
22. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatology* 2014;150(3):288–90.
23. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci* 2014;73(1):57–62.
24. Exposito-Serrano V, Curto-Barredo L, Aguilera Peiro P, Armayones SG, Serra-Baldrich E, Spertino J et al. Omalizumab for the treatment of chronic inducible urticaria in 80 patients. *Br J Dermatol* 2021;184(1):167–8.
25. Can PK, Salman A, Hoşgören-Tekin S, Kocatürk E. Effectiveness of Omalizumab in Patients with Chronic Inducible Urticaria: real-life experience from two UCARE centres. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021.
26. Quintero OP, Arrondo AP, Veleiro B. Rapid response to omalizumab in 3 cases of delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(1):179–80.
27. Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, O'Neill SM, Douglas WS. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003;149(4):836–40.
28. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M, Maurer M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(3):752–4.
29. Eskeland S, Tanum L, Halvorsen JA. Delayed pressure urticaria treated with the selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram. *Clin Exp Dermatol* 2016;41(5):526–8.
30. Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* 1989;120(3):403–8.
31. Dover JS, Black AK, Ward AM, Greaves MW. Delayed pressure urticaria: Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988;18(6):1289–98.

5.3.1.6. TİTREŞİM ANJİOÖDEMI

Andaç SALMAN

GİRİŞ

Titreşim anjioödem (TA) ya da titreşim ürtikeri, mesleksi ya da günlük aktiviteler sırasında titreşimli uyarılara maruz kalan vücut bölgelerinde sıklıkla anjiödem (AE) daha nadiren ürtikeryal lezyonlarla kendini gösteren, ailesel ve edinsel formları olan bir kronik uyarılabilir ürtiker tipidir.¹ Sıklıkla ailesel ve edinsel TA şeklinde sınıflandırılmakla birlikte, bazı ailesel olgularda ürtikeryal lezyonların ön planda olması, bazı edinsel olgularda ise altta yatan enfeksiyon, böcek ısırığı gibi tetikleyicilerin belirlenmesi, farklı sınıflandırma önerilerini gündeme getirmiştir (Tablo 1).^{2,3}

EPİDEMİYOLOJİ

Titreşim anjioödem ilk kez 1972 yılında *Patterson* ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, çok nadir görülen bir fiziksel ürtiker tipidir.⁴ Yakın zamanda yayımlanmış bir literatür derlemesinde toplam 83 olgu saptanmıştır. Edinsel TA 55 hastada, otozomal dominant kalıtım gösteren ailesel TA ise (dört farklı aileden) toplam 28 hastada bildirilmiştir; hem edinsel, hem de ailesel TA'nın kadınlarda daha sık görüldüğü belirlenmiştir (%67 ve %62).² Ailesel TA'da semptomlar genellikle doğumla birlikte başlarken, edinsel TA'da şikayetlerin ortalama başlangıç yaşı 32,4 olarak saptanmıştır.² Hastalık süresi 65 gün ila 20 yıl arasında değişim gösterirken, literatürde raporlanan olgularda spontan remisyon bildirilmemiştir. Edinsel ve ailesel TA'nın karşılaştırmalı özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

ETİYOPATOGENEZ

Titreşim anjioödeminin patogenezi tam olarak anlaşılammakla birlikte, erken ya da geç ortaya çıkan anjioödem ve ürtiker benzeri lezyonların gelişiminde mast hücrelerinin rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan histolojik ve elektron mikroskopik çalışmalarda provokasyon testi sonrası lezyonlu deride 30. dakika ve beşinci saatte artmış histamin salınımı olduğu gösterilmiştir.^{1,5,6} Ancak sağlıklı kontrollerdeki mast hücrelerinde de titreşim uyarısı sonrası erken dönemde histamin salınımı olması, özellikle erken yanıtta mast hücresi dışındaki hücrelerin de olası rolünü düşündürmektedir.¹ Geç ortaya çıkan lezyonlardaki mast hücre degranülasyonunun ise infiltratta bulunan eozinofil, nötrofil ve makrofaj kaynaklı faktörler yoluyla oluşabileceği bildirilmiştir.¹

Ailesel TA saptanan dört ailenin üçünde adezyon G proteini ile eşleşmiş reseptör E2 (*ADGRE2*) geninde mutasyon saptanmıştır.^{2,7} *ADGRE2*ler mast hücre yüzeyinde bulunur ve sağlıklı kişilerde deri titreşime maruz kaldığında mast hücre degranülasyonuna neden olur.

Tablo 1. Titreşim Anjioödem/ürtikeri Sınıflandırması

<i>Kulthanan ve ark²</i>	<i>Pastor-Nieto ve ark³</i>
Ailesel titreşim anjioödem	Ailesel titreşim anjioödem (<i>Patterson</i> tipi, mutasyon bilinmiyor)
Edinsel titreşim anjioödem	Ailesel titreşim ürtikeri (<i>Boyden</i> tipi, <i>ADGRE2</i> mutasyonu)
	Edinsel titreşim anjioödem
	Sekonder edinsel titreşim ürtikeri (<i>Candida glabrata</i> enfeksiyonu ¹⁹ , <i>Hymenoptera</i> ısırığı sonrası ²⁰)

Tablo 2. Ailesel ve Edinsel Titreşim Anjioödeminin Klinik Özellikleri (2 No'lu Kaynaktan Uyarlanmıştır.)

	Ailesel Titreşim Anjioödem	Edinsel Titreşim Anjioödem
Aile öyküsü	Var	Yok
Semptom başlangıcı	Genellikle doğumda	Erişkinlikte
Klinik bulgular	Anjioödem olmaksızın ürtikeryal lezyonlar daha sık	Daha sık anjioödem
Sistemik bulgular	Sık (fasiyal eritem, baş ağrısı, metalik tat)	Nadir (baş dönmesi, taşikardi, hipotansiyon, anafilaksi)
Semptomlar	Kaşıntı	Kaşıntıya ek olarak yanma, ağrı
Tetikleyici	Yürüme, koşma, masaj sık	Bisiklet, motorsiklet kullanımı sık
Atopi varlığı	Nadir	Sık

yonunun önlenmesinde rol oynar.⁸ Ailesel TA hastalarında olduğu gibi, mutasyon varlığında *ADGRE2*'nin düzenleyici rolü ortadan kalkar ve titreşime maruziyet fosfolipaz C yolağını aktive ederek mast hücre degranülasyonuna neden olabilir.^{2,9}

Edinsel TA'da ise artmış triptaz seviyelerine bağlı *ADGRE2* parçalanması ile duysal reseptörler yoluyla iletilen titreşimle otonom sinir sisteminin uyarılması, buna bağlı olarak asetilkolin, kalsitonin geni ile ilişkili peptid (*CGRP*) ve P maddesi salınımı sonucu mast hücre degranülasyonu üzerinde durulan olası mekanizmalardır.^{2,10,11}

KLİNİK ÖZELLİKLER

Klinik olarak, titreşimli uyarının yoğunluğuna bağlı olarak genellikle önce kaşıntı, eritem ve ödem, devamında ise 24 saat kadar süren AE gelişimi gözlenir. Genellikle

uyarana maruziyetten sonra dakikalar içerisinde lezyon gelişir, ancak bazı durumlarda lezyonlar uyarandan saatler sonra ortaya çıkabilir. Bu durumda uygun provokasyon testleri ile geç basınç ürtikerinden ayırım yapılmalıdır.^{1,12} Lezyonlar uyarana maruziyetten 4-6 saat sonra en şiddetli haline ulaşır ve palpasyonla genellikle hassastır. Klinik bulgulara neden olan tetikleyiciler arasında koşma, bisiklete binme, düzgün olmayan zeminde el arabası sürme, çim biçme, alkışlama, masaj, jakuzilerde yer alan su jetleri, üfleme çalgıların dudakta oluşturduğu titreşim gibi fiziksel uyaranlar sayılabilir.^{2,13,14} Bazı yazarlar bu tip uyaranlara bağlı kaşıntı, eritem, sıcaklık ve çap artışı gibi semptomların sık saptandığını (%41), bu durumun fizyolojik mi yoksa patolojik bir durum mu olduğuna karar vermek için, günlük hayatı kısıtlayıcı etkilerinin göz önüne alınması gerektiğini öne sürmüştür.¹³ Şiddetli bazı olgularda yüzde veya vücutta yaygın eritem, baş ağrısı ve anafilaksi gibi sistemik bulgular da gözlelenebilir.^{4,15}

TANI

Titreşim anjioödemini tanımlayan öykü ve provokasyon testlerine dayanır. Genellikle laboratuvarlarda kullanılan tüp karıştırıcılar (vorteks) ön kol volar yüze beş dakika boyunca (1000 devir/dakika) uygulanır. Test bitiminden 10 dakika sonra uygulama alanı değerlendirilir ve ekstremitelerde artış olması ya da AE / ürtiker gelişmesi durumunda test sonucu pozitif olarak yorumlanır.^{2,13,16}

TEDAVİ

Tedavide en önemli nokta lezyonlara neden olan titreşimli uyaranlar ve aktivitelerden kaçınmaktır. TA'nın nadir görülmesi nedeniyle, tedavi seçenekleri ve etkinliklerine dair kanıtlar kısıtlıdır.² En sık kullanılan tedavi yöntemi H1-AH'ler olup tedavi yanıtı değişkendir.² Ranitidin, simetidin gibi H2-AH'lerin tedaviye eklenmesi bazı hastalarda kısmi yanıt sağlamıştır.²

Sistemik kortikosteroidler tek başına ya da H1-AH'lerle kombine olarak kullanılabilir. Saksofon çalma ile tetiklenen bir olguda performanstan bir saat önce düşük doz (5mg) prednizon kullanımı ile semptomlar kontrol altına alınmıştır.¹⁴ Bunlara ek olarak az sayıda olguda kullanılmış, değişken yanıt elde edilmiş tedavi seçenekleri arasında omalizumab, siklosporin, montelukast, dapson, amitriptilin, bromazepam sayılabilir.^{2,17,18} Desensitizasyon tedavisi de bir hastada başarıyla kullanılmıştır.⁶

Kaynaklar

1. Keahey TM, Indrisano J, Lavker RM, Kaliner MA. Delayed vibratory angioedema: insights into pathophysiologic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80(6):831-8.
2. Kulthanan K, Ungprasert P, Tapechum S, Rujitharanawong C, Kiratiwongwan R, Munprom K et al. Vibratory Angioedema Subgroups, Features, and Treatment: Results of a Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(2):971-84.

3. Pastor-Nieto MA, Gatica-Ortega ME, Vergara-de-la-Campa L, Giménez-Arnau AM. Proposal for a new classification of vibratory urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(6):2542–3.
4. Patterson R, Mellies CJ, Blankenship ML, Pruzansky JJ. Vibratory angioedema: a hereditary type of physical hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1972;50(3):174–82.
5. Metzger WJ, Kaplan AP, Beaven MA, Irons JS, Patterson R. Hereditary vibratory angioedema: confirmation of histamine release in a type of physical hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1976;57(6):605–8.
6. Ting S, Reimann BE, Rauls DO, Mansfield LE. Nonfamilial, vibration-induced angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71(6):546–51.
7. Boyden SE, Desai A, Cruse G, Young ML, Bolan HC, Scott LM et al. Vibratory Urticaria Associated with a Missense Variant in ADGRE2. *N Engl J Med* 2016;374(7):656–63.
8. Olivera A, Beaven MA, Metcalfe DD. Mast cells signal their importance in health and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142(2):381–93.
9. Naranjo AN, Bandara G, Bai Y, Smelkinson MG, Tobio A, Komarow HD et al. Critical Signaling Events in the Mechanoactivation of Human Mast Cells through p.C492Y-ADGRE2. *J Invest Dermatol* 2020;140(11):2210–2220.e5.
10. Le QT, Lyons JJ, Naranjo AN, Olivera A, Lazarus RA, Metcalfe DD et al. Impact of naturally forming human α/β -tryptase heterotetramers in the pathogenesis of hereditary α -tryptasemia. *J Exp Med* 2019;216(10):2348–61.
11. Forsythe P. The parasympathetic nervous system as a regulator of mast cell function. *Methods Mol Biol* 2015;1220:141–54.
12. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M. Physical Urticarias and Cholinergic Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(1):73–88.
13. Vergara-de-la-Campa L, Gatica-Ortega ME, Pastor-Nieto MA, Molina-Figueras E, Perez-Mesonero R, Luna-Bastante L et al. Vibratory urticaria-angioedema: further insights into the response patterns to vortex provocation test. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(11):e699–701.
14. Patruno C, Ayala F, Cimmino G, Mordente I, Balato N. Vibratory angioedema in a saxophonist. *Dermatitis* 2009;20(6):346–7.
15. Alpern ML, Campbell RL, Rank MA, Park MA, Hagan JB. A case of vibratory anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116(6):588–9.
16. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 2016;71(6):780–802.
17. Guarneri F, Guarneri C, Marini HR. Amitriptyline and bromazepam in the treatment of vibratory angioedema: which role for neuroinflammation? *Dermatol Ther* 2014;27(6):361–4.
18. Pressler A, Grosber M, Halle M, Ring J, Brockow K. Failure of omalizumab and successful control with ketotifen in a patient with vibratory angio-oedema. *Clin Exp Dermatol* 2013;38(2):151–3.
19. Rose MH. Vibratory urticaria associated with bladder-wall infection with the yeast *Torulopsis glabrata*. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84(3):408.
20. Astarita C, Savoia A, De Bartolomeis F. Venom-dependent vibration-induced anaphylaxis: A new hazard following large local reactions from hymenoptera stings. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24(4):282–3.

5.3.2. AKUAJENİK ÜRTİKER

İlgen ERTAM SAĞDUYU

TANIM VE KLİNİK BULGULAR

Akuajenik ürtiker, kronik uyarılabilir bir ürtiker tipi olup herhangi bir sıcaklıktaki su ile deri teması (ter, tükürük ve gözyaşı dahil) sonrasında oluşur. İlk kez 1964 yılında *Shelley* ve *Rawnsley* tarafından tanımlanmıştır.¹ Nadir görülmekte olup literatürde yaklaşık olarak 100 olgu bildirilmiştir. İnsidans kadınlarda erkeklere göre biraz daha fazla olup, başlangıç genellikle puberte civarındadır. Ürtiker, suyun sıcaklığından, pH'sinden etkilenmez. Alkol ve diğer organik çözeltiler akuajenik ürtikeryal reaksiyona sebep olmaz, fakat derinin suya olan geçirgenliğini artırarak suyun etkisini arttırabilirler. Klinik olarak, su ile temastan 20-30 dakika sonra eritemli 1-3cm'lik alanlar üzerinde çıkan 1-3 mm'lik folikülosentrik kabarmalarla karakterizedir. Hastalar kaşıntı, yanma ve iğnelenme gibi semptomlar tanımlayabilir.² Ürtikeryal lezyonlar genellikle su ile temastan 30-60 dakika sonra geriler. Lezyonlar en sık gövde ve kollarda çıkarken, palmoplantar bölgeler genellikle korunur. Etkilenen alanlar genellikle birkaç saat boyunca tekrarlayan su temasına karşı duyarsız hale gelir. Nadiren hastalarda hışıltı (*wheezing*), nefes darlığı, başağrısı ve halsizlik gibi ekstrakutanöz semptomlar gelişebilir. Akuajenik ürtikerin deniz suyu gibi, sadece tuzlu suyla tetiklenen nadir bir formu da tanımlanmıştır.^{3,4}

PATOGENEZ

Akuajenik ürtikerin mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. İlk tanımlandığı tarihte suyun sebum ve sebase bezlerle etkileşime girerek toksik bir madde oluşturup, mast hücre degranülasyonuna ve sonrasında histamin salınımına yol açtığı öne sürülmüştür.¹ Sonraki yıllarda kıl folikülleri çevresindeki ozmotik basınçta ani değişim olmasıyla ilişki, epidermiste suda çözünür antijenlerin daha sonra dermise geçerek histamin salınımına yol açması gibi teoriler öne sürülmüştür.^{5,6} Diğer yandan akuajenik ürtiker hastalarıyla yapılan bir çalışmada, su ile temas sonrasında histamin düzeylerinde yükselme saptanmamıştır.⁷ Patogeneze ilgili net veriler elde olmadığı için kanıta dayalı tedavi planları öne sürülememiştir.

TANI VE AYIRICI TANI

Tanı için gereken klinik kriterler, diğer ürtiker tiplerinin dışlanması ve su provokasyon testine pozitif yanıtın izlenmesidir.⁸ Provokasyon testi, 35°C sıcaklıktaki su kompreslerinin 30 dakika deride bekletilmesi şeklindedir; kompres testi negatif olan alanlar için devamında lokal su teması da uygulanabilir. Test, gövde ekstremi-

telere göre daha fazla etkilendiği için, gövde üzerinde yapılıır. Ürtiker herhangi bir sıcaklıktaki su ile uyarılabilir de, test için suyu sabit bir sıcaklıkta tutmak, akuajenik ürtikerin soğukla indüklenen ürtiker veya lokal sıcak ürtikerinden ayrımını sağlar.⁹

Tablo 1’de akuajenik ürtikerin ayırıcı tanısına giren diğer ürtiker tipleri ve bu tiplerde kullanılabilecek testler görülmektedir. Akuajenik ürtikerin histopatolojisi, diğer ürtikerlerle benzerdir, dolayısıyla ayırıcı tanıda rol oynamaz. Akuajenik ürtiker özellikle kolinerjik ürtikerden ve akuajenik pruritustan ayırt edilmelidir. Akuajenik ürtiker ve kolinerjik ürtiker klinik olarak birbirlerine çok benzerken, ayırıcı tanı uyaranlar üzerinden yapılabilir: Kolinerjik ürtiker, ekzersiz, terleme, sıcak ve emosyonel faktörlerle tetiklenebilirken, akuajenik ürtiker sadece su ile teması bağlıdır. Akuajenik pruritusta ise ürtikeryal lezyon izlenmez.¹⁰

Hemogram, sedimentasyon, eozinofil sayısı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, total IgE, ANA (antinükleer antikor), kompleman düzeyleri ve kriyoglobülin gibi laboratuvar testleri genellikle normal sınırlar içerisindedir.^{10,11} Serum histamin düzeyleri su ile temas sonrası artabilir veya normal sınırlar içerisinde kalabilir.^{3,4,10}

TEDAVİ

Tedavide ilk basamak, dört kata kadar doz artışı yapılabilen ikinci kuşak H1 anti-histaminlerdir (AH). Tedavi yanıtı değişkenlik göstermektedir. İçinde vazelin gibi hidrofobik maddeler içeren bariyer kremler, derinin su ile temasını azaltarak faydalı olabilmektedir. Oral ve topikal tedaviler yetersiz kaldığında, PUVA ve UVB semptomları azaltılabilir.¹² Fototerapinin mast hücre aktivitesinde azalmaya yol açıp, epiderminin reaktif kalınlaşmasını sağlayarak suyun penetrasyonunu azalttığı dü-

Tablo 1. Akuajenik Ürtikerin Ayırıcı Tanısı ve İlişkili Testler.⁴

Kolinerjik Ürtiker	Ekzersiz, ter, sıcak ve duygu durum tarafından uyarılır Terle uyarılan tip: Ekzersiz testi Lokalize sıcak ile uyarılan tip: Sıcak suda bekletilmiş kompreslerle test
Geç Basınç Ürtikeri	Belirli bir alana 0,2-15 kg/cm ² basınçta ağırlığı 20 dakika uygulamak ve gözlemlemek
Solar Ürtiker	Deriye değişken dalga boylarında UV verilmesi
Dermografik Ürtiker	Deri üstünde dermografizmi oluşturacak fiziksel uyarılar
Soğuk Ürtikeri	Buz küpü veya <i>TempTest</i> [®] ile yapılan soğuk provokasyon testi
Kontakt Ürtiker	Delme testi (<i>prick test</i>), açık test ve diğerleri (bkz. Kontakt Ürtiker)
Akuajenik Pruritus	Oda sıcaklığında ıslak elbisenin 20 dakika deriye teması

şünölmektedir.⁷ Ayrıca bazı olgularda AH'lerin yanısıra, skopolamin gibi antiko-linerjiklerin kullanımı da ürtikeryal yanıtı azaltabilir.¹³ Son olarak, HIV'li bir has-tada stanazololün ve migren benzeri baş ağrıları da olan yine akuajenik ürtikerli bir diğerkolguda serotonin geri alım inhibitörlerinin kullanımına ilişkin bildirimler yapılmıştır.^{14,15}

Omalizumab, daha önce diğerk tedavilere dirençli iki yıllık akuajenik ürtikeri olan bir hastaya dört haftada bir uygulanmış ve ikinci enjeksiyondan sonra semp-tomlar tamamen kaybolmuştur.¹⁶

Kaynaklar

1. Shelley WB, Rawnsley HM. Aquagenic urticaria: contact sensitivity reaction to water. *JAMA* 1964;189:895–898.
2. Fukumoto T, Ogura K, Fukunaga A, Nishigori C. Aquagenic urticaria: Severe extra-cutaneous symptoms following cold water exposure. *Allergology International* 2018; 67:295-7.
3. Viera M, Rosmaninho I, Guilherme LA, Moreira da Silva JP. Localized salt-dependent aquagenic urticaria, a rare subtype of urticaria: a case report. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018; 50:141-4.
4. Wassef C, Laureano A, Schwartz RA. Aquagenic urticaria:A perplexing physical phenomenon. *Acta Dermatovenereol Croat* 2017; 25:234-7.
5. Tkach JR. Aquagenic urticaria. *Cutis*. 1981; 28:462–463.
6. Czartnetzki BM, Breetholt KH, Traupe H. Evidence that water acts as a carrier for an epidermal antigen in aquagenic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:623–27.
7. Luong K, Nguyen L. Aquagenic urticaria: report of a case and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80(6):483–485.
8. Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24:225-46, vi.
9. Arıkan-Ayyıldız Z, Işık S, Çağlayan-Sözmen S, Karaman O, Uzuner N. Cold, cholinergic and aquagenic urticaria in children: presentation of three cases and review of the literature. *Turk J Pediatr* 2013; 55:94-8.
10. Rothbaum R, McGee JS. Aquagenic urticaria: diagnostic and management challenges. *J Asthma Allergy* 2016; 29:209-13
11. Treudler R, Tebbe B, Steinhoff M, Orfanos CE. Familial aquagenic urticaria associated with fami-lial lactose intolerance. *J Am Acad Derm* 2002; 47:611-3.
12. McGee JS, Kirkorian AY, Pappert AS, Milgraum SS. An Adolescent Boy with Urticaria to Water: Review of Current Treatments for Aquagenic Urticaria. *Pediatr Dermatol* 2014; 31:116-7.
13. Sibbald RG, Black AK, Eady RA, James M, Greaves MW. Aquagenic urticaria: evidence of choli-nergic and histaminergic basis. *Br J Dermatol* 1981;105(3):297–302.
14. Fearfield LA, Gazzard B, Bunker CB. Aquagenic urticaria and human immunodeficiency virus infection: treatment with stanazolol. *Br J Dermatol* 1997;137:620–2.
15. Baptist AP, Baldwin JL. Aquagenic urticaria with extracutaneous manifestations. *Allergy Asthma Proc*. 2005;26(3):217–20.
- 16- Rorie A, Gierler S. A case of aquagenic urticaria successfully treated with omalizumab, *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4(3):547-8.

5.3.3. KOLİNERJİK ÜRTİKER

Göksun KARAMAN

Kronik uyarılabilir ürtiker, altı haftadan uzun süren, tekrarlayan kaşıntılı ürtiker lezyonları ve/veya anjioödem (AE) ile karakterize bir grup hastalık olan kronik ürtikerin alt grubudur. Semptomatik dermografizm, soğuk ve sıcak ürtikeri, geç basınç ürtikeri, solar ürtiker ve titreşim anjioödem /ürtikeri “fiziksel ürtikerler” olarak isimlendirilir. Kolinerjik ürtiker, kontakt ürtiker ve akuajenik ürtiker ise fiziksel olmayan uyarılabilir ürtiker tipleridir. Kolinerjik dermografizm ve soğuk ile tetiklenen kolinerjik refleks ürtiker de tanımlanmıştır.¹

EPİDEMİYOLOJİ

Kolinerjik ürtiker ilk kez 1924 yılında *Duke* tarafından tanımlanmıştır. Popülasyonun %4-11’ini etkileyebilen ve sık görülen bir ürtiker formudur. Hastalık ikinci ve üçüncü dekadlarda daha sık görülür.¹⁻³

KLİNİK BULGULAR

Kolinerjik ürtikerde ekzersiz veya sıcak banyo gibi nedenlerle vücut sıcaklığının aktif veya pasif olarak artması sonrasında kaşıntı, kızarıklık ve ödemli papüller oluşur. Bazı hastalarda emosyonel stres, acılı ve baharatlı gıdalar veya bazı içeceklerle bulgular ortaya çıkabilir. Gövde ve ekstremitelere yerleşen, 15-60 dakika gibi kısa sürede gerileyen papüller genellikle 1-3 mm boyutunda olsa da, bazen büyüyebilir veya birleşerek genişleyebilir. Batma, karıncalanma veya daha az sıklıkta kaşıntı vardır. Hastaların büyük bir kısmında yakınmalar yaz sıcaklığında artar, bir kısım hasta kışın yapılan ekzersiz sırasında da alevlenme yaşar. AE, solunum yolu bulguları ve anafilaksi eşlik edebilir ve bu bulgular kadın hastalarda daha sık görülür.^{2,4,5} Atopik yatkınlık, alerjik rinit, bronşial astma ve IgE yüksekliği kolinerjik ürtikerde sık görülen bulgulardır ve hastalık şiddeti ile ilişki gösterir.^{2,5,6}

PATOGENEZ

Kolinerjik ürtikerin nedeni ve oluş mekanizması açık olmamakla beraber, vücut sıcaklığında yükselme, ter bezlerinde harabiyet veya ter kanallarında tıkanma, asetilkolin ile mast hücre aktivasyonu ve tere karşı aşırı duyarlılık suçlanmaktadır.³ Kolinerjik ürtikerli hastalarda ekzersiz sonrası ve lezyonların oluştuğu sırada serum histamin düzeylerinin yükselmesi histaminin mediyatör olarak rol oynadığını düşündürmektedir. Ancak hastaların yaklaşık yarısından fazlasının antihistaminlere

(AH) yanıt vermemesi başka mediyatörlerin de patogeneizde rol oynadığını gösterir. Asetilkolinin ter salgısında rol oynayan mediyatör olduğu bilinmektedir, aynı zamanda mast hücreleri de terlemeyi başlatan *CHRM3* (*Cholinergic Receptor Muscarinic 3*) genini eksprese ederler. Kolinerjik ajanların intradermal enjeksiyonunun kolinerjik ürtiker bulgularını başlatabilmesi ve asetilkolin antagonistlerinin hastaların bir kısmında lezyonların gelişimini inhibe edebilmesi asetilkolinin patogeneizdeki rolünü ortaya koymaktadır. Kolinerjik ürtikerin kişinin kendi terine karşı bir alerjik reaksiyon olarak ortaya çıktığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bunun nedeninin terde bulunan *Malassezia globosum* antijenine karşı oluşan IgE tipi aşırı duyarlılık olduğu da gösterilmiştir.⁷

Patogeneiz ve klinik karakteristiklerine göre dört grup kolinerjik ürtiker tanımlanmıştır:²

1. **Konvansiyonel ter alerjisi tipi:** AE ve anafilaksi görülmez, otolog serum deri testi (OSDT) negatiftir, tere karşı aşırı duyarlılık saptanır.
2. **Foliküler tip:** OSDT'nin pozitif saptandığı tiptir, genellikle hafif seyredir, lezyonlar foliküler yerleşim gösterir.
3. **Palpebral AE ile seyreden tip:** Tere karşı aşırı duyarlılık saptanır, şiddetli seyredir, anafilaksi sık görülür ve belirgin atopik diatez birlikteliği vardır. Daha sıklıkla kadınlarda ortaya çıkar.
4. **Edinsel anhidroz ve/veya hipohidroz ile birliktelik gösteren tip:** Erkeklerde daha sık görülür, şiddetli seyredir.

TANI

Tanı detaylı öykü, dermatolojik muayene ve provokasyon testleri ile konur. Provokasyon testi hem tanıyı desteklemek, hem de hastalık şiddetini değerlendirmek amacı ile yapılır. Kolinerjik ürtikerli hastaların bir kısmında öykü çok tipik olmasına rağmen provokasyon testi pozitif olmayabilir. Test yapılabilmesi için bulguların en az 24 saattir görülmemesi ve hastanın kullandığı ilaçların kesilmiş olması gerekir.¹ Provokasyon testinde hastanın yaşına ve sağlık durumuna uygun fiziksel ekzersiz yaptırılır. Ekzersiz, bulgular ortaya çıkıncaya veya terleme başladıktan sonra en fazla 15 dakikaya kadar devam ettirilir. Tipik döküntünün oluşması ve 10 dakikadan uzun sürmesi testin pozitif olduğunu gösterir. Ekzersiz testi pozitif bulunduğunda, ekzersiz ile oluşan anafilaksiyi ekarte etmek için sıcak banyo ile provokasyon testi yapılmalıdır. Bu testte 42°C su içinde 15 dakika tüm vücut banyosu ile bazal vücut sıcaklığının 1°C'den fazla artması sağlanır.^{1,2} Standart bir test olarak önerilen ve tetikleyici eşik değerini de saptanabildiği nabız kontrollü ergometri de bir başka alternatiftir. Bu testte kalp hızının beş dakikada bir 15 atım artması sağlanacak şekilde kontrollü olarak bisiklet üzerinde pedal çevrilir. Papüllerin ortaya çıkmasına kadar geçen sürenin kısalığı ile hastalık şiddeti arasında ilişki olduğu belirtilmektedir. Bu test aynı zamanda ürtikerin oluşmasında vücut sıcaklığının artmasından ziyade terlemenin daha etkili olduğunu da ortaya koymuştur.^{2,8} Hastalık aktivitesinin

değerlendirilmesi amaçlı “Kolinerjik Ürtiker Aktivite Skoru” ve yaşam kalitesinin etkilenme derecesinin saptanmasında kullanılmak üzere “Kolinerjik Ürtiker Yaşam Kalite Ölçeği” de geliştirilmiştir.^{9,10}

AYIRICI TANI

Sadece fiziksel aktivite ile oluşan ve besine bağlı gelişebilen ekzersiz ile indüklenen anafilaksi (*food-dependent, exercise-induced anaphylaxis*) ayırıcı tanıda önemli bir yere sahiptir. Kolinerjik ürtikerden farklı olarak palmar, plantar alanlar gibi distal bölgelerde kaşıntı ile başlayıp *flushing* ve büyük eritematöz veya ürtikeryal lezyonlarla devam eder ve pasif ısınma ile oluşmaz.¹¹ Tüm vücut sıcak su banyosu testi negatif bulunur. Sıcak ürtikeri, akuajenik ürtiker ve soğuk ürtikeri de ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

TEDAVİ

Hastaların sıcaklık artışından kaçınmaları gerekir ama günlük hayatta bunu sağlamak genellikle mümkün olmamaktadır. Ter kanalı oklüzyonu ile ilişkili hipohidrotik kolinerjik ürtikerde keratolitik ajanlar kullanılabilir.² Semptomatik tedavide ilk tercih ikinci kuşak (nonsedatif) H1-antihistaminlerin standart dozda kullanımındır ancak hastaların önemli bir kısmı bu tedaviye yanıt vermez. Bu durumda doz dört katına kadar artırılabilir.⁹ Doz artışına yanıtız olgularda H2 reseptör antagonisti ilavesi ile iyi sonuçlar bildirilmiştir.¹²

Antihistaminlere yanıt alınmazsa omalizumab bir diğer tedavi seçeneğidir. Dört haftada bir kez 300 mg dozda kullanım ile birinci ayın sonunda başlayıp giderek artan ve 12 ay kullanım sonunda %31 oranına ulaşan başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Tedavi kesildikten sonra bu iyilik halinin hastaların çoğunda devam etmediği görülmüştür.¹³

Diğer tedavi seçenekleri skopolamin bütıl bromid; antihistamin, montelukast ve propranolol kombinasyonu; botulinum toksin enjeksiyonu ve yüksek doz danazol kullanımındır. Düzenli fiziksel ekzersiz veya banyolarla ve ter alerjisi tipinde otolog terle “desensitizasyon” tedavisi yapılabilir.¹

Kaynaklar

1. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA2LEN/EDF/ UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 2016;71:780-802.
2. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, Oda Y, Ogura K, Horikawa T et al. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. *Clin Auton Res* 2018;28:103-13.
3. Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S, Czarnetzki BM. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:978-81.

4. Antolín-Amérigo D, Vlaicu PC, De La Hoz Caballer B, Cano MS. Anaphylaxis like cholinergic urticaria. *Can Fam Physician* 2013;59:745-6.
5. Mellerowicz EJ, Asady A, Maurer M, Altrichter S. Angioedema frequently occurs in cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1355-7.
6. Altrichter S, Koch K, Church MK, Maurer M. Atopic predisposition in cholinergic urticaria patients and its implications. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:2060-5.
7. Hiragun M, Hiragun T, Ishii K, Suzuki H, Tanaka A, Yanase Y et al. Elevated serum IgE against MGL_1304 in patients with atopic dermatitis and cholinergic urticaria. *Allergol Int* 2014;63:83-93.
8. Altrichter S, Salow J, Ardelean E, Church MK, Werner A, Maurer M. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating 176 cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci* 2014;75:88-93.
9. Koch K, Weller K, Werner A, Maurer M, Altrichter S. Antihistamine up dosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1483-5.
10. Ruft J, Asady A, Staubach P, Casale T, Sussmann G, Zuberbier T et al. Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL). *Clin Exp Allergy* 2018;48:433-4.
11. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1119-30.
12. Hatakeyama M, Fukunaga A, Washio K, Ogura K, Yamada Y, Horikawa T et al. Addition of lafutidine can improve disease activity and lead to better quality of life in refractory cholinergic urticaria unresponsive to histamine H1 antagonists. *J Dermatol Sci* 2016;82:137-9.
13. Gastaminza G, Azofra J, Nunez-Cordoba JM, Baeza ML, Echechipia S, Gaig P et al. Efficacy and safety of omalizumab (Xolair) for cholinergic urticaria in patients unresponsive to a double dose of antihistamines: A randomized mixed double-blind and open-label placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(5): 1599-1609.

5.3.4. KONTAKT ÜRTİKER

İlgen ERTAM SAĞDUYU

Kontakt ürtiker, kronik uyarılabilir ürtikerin bir tipi olarak kabul edilmekte olup ilk defa 1973 yılında *Fisher* tarafından, temas edilen şüpheli madde sonrası dakikalar içinde gelişen kaşıntılı kabarma yanıtı olarak tanımlanmıştır. Tarihsel olarak bakıldığında 19. yüzyılda bile ısırgan otuna ve tırtıllara karşı gelişen ürtikeryal lezyonların tarif edilmiş olduğu görülmektedir.¹ Kronik ürtiker hastalarının yaklaşık %1-2'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir.² Ani reaksiyonlar 30-60 dakika içinde başlar, 24 saatte tamamen geriler. Nadiren, geç başlangıçlı olarak 4-6 saatte de başlayabilir. Geç başlangıcın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bazı maddelerin deri penetrasyonunun daha yavaş olmasının sorumlu olabileceği düşünülmektedir.³

Kontakt ürtiker patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da temel olarak üç gruba ayrılabilir:

İmmünolojik kontakt ürtiker (İKÜ): Tip I IgE aracılı hipersensitivite reaksiyonu olup, hastanın bağışıklık sistemi etken maddeyle daha önce duyarlanmıştır. Alerjenin mast hücreleri ve bazofillerdeki özgül IgE moleküllerine bağlanması sonrası, başta histamin olmak üzere diğer enflamatuar medyatörlerin salınmasıyla enflamasyon, kaşıntı ve deride ürtiker gelişir.⁴

Nonimmünolojik kontakt ürtiker (NİKÜ): Olasılıkla daha sık sorumlu tip olup alerjene önceden duyarlanmış olmayı gerektirmez ve oluşumunda spesifik immünolojik süreçler rol oynamaz. Etken maddelerin prostaglandin ve lökotrienler gibi vazoaaktif maddelerin epidermal salınımına yol açtıkları ve lokal kan damarlarına doğrudan etki sonucu mast hücrelerinden IgE ilişkili olmayan histamin salınımının rol oynadığı düşünülmektedir.^{5,6} Antihistaminlere (AH) genellikle yanıt alınmaz. Oral ve topikal nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAEİ) yanıt alınması, prostaglandinler ve lökotrienlerin rol oynadığını gösterir.^{7,8}

İdiyopatik kontakt ürtiker: Hem immünolojik, hem de non-immünolojik kontakt ürtiker özellikleri izlenmekte olup mekanizması belirsizdir. Amonyum persülfat örnek maddelerden biridir.⁹

Ayrıca "**Kontakt ürtiker sendromu**" ilk kez 1975'de *Maibach* ve *Johnson* tarafından tanımlanmış olup etken madde ile temastan sonra sistemik reaksiyonların gelişmesiyle karakterizedir.¹⁰ Sendrom şiddetine göre dört evreye ayrılmıştır¹¹ (Tablo 1).

Tablo 1. Kontakt Ürtiker Sendromu Evreleri

Evre 1	Lokalize ürtiker, lokalize nonspesifik semptomlar (kaşıntı, yanma, batma hissi)
Evre 2	Jeneralize ürtiker, bazen anjioödem
Evre 3	Deri dışı tutulum (rinokonjunktivit, bronkospazm, orolaringeal, gastrointestinal tutulum)
Evre 4	Anafilaksi veya anafilaktoid reaksiyon

İMMÜNOLOJİK KONTAKT ÜRTİKER

İmmünoglobülin E antikorları aracılığıyla gelişen bir reaksiyondur. Antijenin / alerjenin mast hücrelerindeki IgE'ye bağlanması, histamin, lipid yapıda mediyatörler ve sitokin gibi mast hücre mediyatörlerinin salınmasına yol açar. Oluşan enflamatuvar zincir, eozinofiller, Th2 hücreleri, bazofiller ve B hücrelerinin kemotaksisine neden olur. Vasküler geçirgenlikte, Th2 yanıtında, eozinofil matürasyonunda ve aktivasyonunda, düz kas kontraksiyonunda ve mukus üretiminde artış meydana gelir.¹²

Alerjik enflamasyon, erken evre reaksiyonlar ve geç evre reaksiyonlar olarak ikiye ayrılabilir. Erken evre reaksiyonlardan histamin gibi kısa yarı ömürlü mediyatörler sorumluyken, geç evre reaksiyonlardan lökotrienler, sitokinler, kemokinler, eozinofil, bazofil ve antijene özgü T hücrelerinin kemotaksisi ve aktivasyonu sorumludur. Erken evre reaksiyonlar antijenle karşılaştıktan saniyeler sonrası ile 30 dakika içinde görülebilirken, geç evre reaksiyonlar birkaç saatten 24 saate kadar izlenebilir.

Reaksiyona neden olan molekülün epidermis ve bazal membranı aşabilmesi gerekir, sorumlu moleküller IgE'ye bağlanabilmek için yeterli boyut ve peptid yapıya sahip olmalıdır. İKÜ'ye neden olan en sık alerjenler, proteinler veya büyük boyutlu polipeptidlerdir. Daha küçük yapıdaki moleküllerin bir immün yanıt oluşturmaları için taşıyıcı bir proteine bağlanmaları gerekir.¹³ İKÜ'ye yol açan etmenler genellikle hayvansal ve bitkisel proteinler ve nadiren kimyasallardır. Sık rastlanan etmenler arasında hayvan epiteli, tüyü ve salgıları, doğal kauçuk lateks, kabartma tozu ve süt ürünleri, baharatlar, bitkisel gıdalar, yumurta, et ve dekoratif bitkiler yer almaktadır.¹²

Doğal kauçuk lateks kontakt ürtikerin iyi bilinen sebeplerinden biridir. En sık nedeni medikal amaçlı kullanılan eldivenlerdir. Alerjenlerin ismi "Hev" ile (kauçuk ağacı- *Hevea brasiliensis*) başlar ve anafilaksiye en sık neden olan majör lateks alerjen *hev b5'* tir.¹⁴ Gerekli önlemler ve üretim teknikleriyle, polivinil ve nitril eldiven kullanımı ile lateks alerjisinde global çapta azalma sağlanmıştır. Latekse alerjik hastaların bir kısmı bazı bitkilere, özellikle taze tüketilen meyvelere karşı da reaksiyon verir. Latekse olan duyarlanma global çapta azaldığı için, çapraz reaksiyonun bitkilerden latekse doğru olduğu düşünülmektedir. "Lateks-meyve sendromu", dolma biber, patates, avokado, muz, kivi, şeftali, domates ve kestane gibi besinlerle olabilmektedir.¹⁵ İKÜ yapan bazı maddeler Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. İmmünolojik Kontakt Ürtikere Neden Olabilen Maddeler

Antibiyotikler	Penisilin, ampisilin, amoksisilin, sefalosporinler, streptomisin
Antiseptikler ve koruyucular	Klorheksidin, formaldehid, propilen glikol, Peru balzamu
Metaller	Bakır, nikel, platinyum
Bitkiler	Krizantem, lale, zambak
Hayvan ve hayvansal ürünler	Balık, et, tahıllar, amniyon sıvısı, kan
Kozmetik ürünler	Parafenilendiamin, tolüen diamin, <i>fragrance mix</i> , persülfatlar (saç rengi ağartıcılar), benzofenon-3 (güneşten koruyucular)

NONİMMÜNÖLOJİK KONTAKT ÜRTİKER

Non-immünolojik kontakt ürtiker reaksiyonlarında, semptomlar genellikle temas alanına sınırlı kalır. Benzoik asit, sinnamaldehid, metil nikotinat ve dimetil sülfoksit gibi maddelerle deneysel olarak oluşturulan kontakt ürtiker reaksiyonlarının H1-AH'lerle inhibe olmaması, histaminin temel aracı molekül olmadığını göstermektedir.^{16,17} Bu maddelere karşı gelişen ürtikeryal reaksiyonlar oral asetilsalisilik asit ve indometazin gibi NSAİİ'lerle inhibe olmaktadır.^{16,17} Tek doz asetilsalisilik asitle inhibisyon dört güne kadar uzayabilir.¹⁸ NSAİİ'lerin ürtikeryal reaksiyonları hangi mekanizmayla baskılandığı tam olarak ortaya konulamamışsa da, inhibisyonun prostaglandin metabolizması üzerinden olduğu düşünülmektedir. Prostaglandin D2 bir vazodilatör olarak rol oynar ve ürtikeryal reaksiyonlardaki eritemden sorumludur.¹⁹ NİKÜ'ye neden olan bazı maddeler Tablo 3'te görülmektedir.

ÖZEL KONTAKT ÜRTİKER TİPLERİ

Mesleksel Kontakt Ürtiker

Kontakt ürtikerden şüphelenilen her hastada mesleksel koşullar sorgulanmalıdır. Çoğunlukla temas alanına sınırlıdır. Mesleksel kontakt ürtiker çoğunlukla, protein kontakt dermatit, iritan kontakt dermatit, diğer alerjenlere bağlı gecikmiş alerjik dermatit, atopik el dermatiti veya kronik el dermatiti şeklinde ortaya çıkabilen "el dermatiti" ile ilişkilidir. El dermatiti gerilirse deri bariyerinin düzelmesine bağlı olarak alerjene karşı olan reaksiyon kaybolabilir.²⁰ Tablo 4'te bazı meslek grupları ve kontakt ürtikere yol açabilecek ilişkili alerjenler görülmektedir.

Oral Alerji Sendromu (OAS)

Kaşıntı, yanma, dudakların, dilin, damağın ve farinksin ani bir şekilde şişmesi gibi oral mukozal semptom ve bulgularla karakterizedir. Tipik olarak semptomlar bir meyve veya sebzenin oral alımını izleyen birkaç dakika içinde başlayıp, yutmayı

Tablo 3. Non-immünolojik Kontakt Ürtikere Neden Olan Bazı Maddeler

- Benzaldehid
- Sinnamik asit
- Glikolik asit
- Vanilin
- Mentol
- Kloroform
- Kobalt klorid
- Sorbik asit
- Metil nikotinat

Tablo 4. Meslek Grupları ve İlişkili Kontakt Ürtiker Alerjenleri

Meslek Grupları	Ana alerjenler
Sağlık çalışanları	Doğal kauçuk lateks, klorheksidin, kloramin T, antibiyotikler
Veterinerler, mezbaha çalışanları, kasaplar	Salya, amniyotik sıvı, idrar ve seminal sıvı gibi hayvansal sıvılar
Kuaförler	Persülfatlar, <i>crotein Q</i> gibi protein katkıları
Elektrikli alet sektörü işçileri	Asit anhidritler

izleyen (en geç) yarım saat içinde tümüyle geriler.²¹ OAS yetişkinlerdeki en sık besin alerjisi grubunu oluşturur. Özellikle solunum yolu alerjileri ve atopik dermatitle yakın ilişki içindedir. OAS'nin mekanizmasında, adölesanlarda ve yetişkinlerde misk otu, çimen, kayın ağacı gibi solunum yolu alerjenleriyle, besinlerdeki ilişkili yapısal proteinler arasındaki immünolojik çapraz reaksiyonun rol oynadığı düşünülmektedir. OAS'yi tetikleyen besin alerjenleri oral kavitede hızla çözünürler ve mide suyundaki enzimlerle yıkıma uğrarlar. Bu grup besin alerjenleri, sindirim enzimlerine dayanıklı olan ve intestinal yolla duyarlanmaya yol açan alerjenlerden farklıdır. OAS'ye neden olan polen-ilişkili besin alerjenlerinin en büyük grubunu *PR (pathogenesis related)* proteinler oluşturmaktadır. Örneğin, huş ağacına (*Betula verrucosa*) karşı alerjik olan hastaların büyük kısmının şeftali, kiraz ve fındık gibi besinlere de alerjisi vardır. Bundan *PR-10* protein ailesine üye olan huş ağacı alerjenini *Bet v1* ile yüksek homoloji gösteren proteinler sorumludur.²² Lateks alerjisi olan kişilerin kivi, avokado, muza çapraz reaksiyonu olabilir.^{21,22}

KONTAKT ÜRTİKER TANI VE TEDAVİSİ

Şüpheli alerjenlere/maddeye maruziyet, semptomlar, ilaçlar ve atopik hastalıklar dahil olmak üzere eşlik eden diğer hastalıklara dair iyi bir öykü alınmalıdır. Kontakt ürtikerde tedavinin ilk ve en önemli basamağı ilişkili alerjenden kaçınmaktır. Öykü ve klinik duruma göre yapılması planlanan testler bireyselleştirilebilir. Deri ve provokasyon testleri anafilaksi riski açısından gerekli önlemlerin alındığı ortamlarda yapılmalıdır.

İmmünolojik olduğu düşünülen alerjenlerle öncelikle az riskli ve noninvaziv yöntemlerle teste başlanmalıdır. Hele güçlü tip I reaksiyon kuşkusu varsa test sıralaması serum spesifik IgE, açık test, ovma testi, kapalı test, *SPT/PPT (skin prick test/prick-to-prick test)* ve çizme testi (*scratch test*) biçiminde olmalıdır.

Non-immünolojik etki gösterdiği düşünülen iritan ve toksik maddeler için ise, önce normal deride açık uygulama yapılması, negatifse hafif etkilenmiş deride açık teste geçilmesi ve bu test de negatifse deri provokasyon testi yapılması planlanabilir. Açık uygulama testi, kuşku maddenin normal deride, sırt veya kolun ekstansör

yzü gibi yerlerde 3x3 cm'lik bir alana yaklaşık 0,1 ml uygulanması ile yapılmaktadır. Reaksiyonlar ilk 15-20 dakika içerisinde meydana gelebilirse de, non-immüno- lojik reaksiyonlar genellikle uygulamadan 45-60 dakika sonrasına kadar gecikmeli olarak açığa çıkar. Test genellikle 20, 40 ve 60. dakikalarda okunur.²⁴

Provokasyon testi hastanın şüphelenilen alerjenle daha önce semptomların çıktığı zamanki biçimde karşılaşmasına dayalıdır. Örneğin tahıl işiyle uğraşan ve kontakt ürtiker geliştiği düşünülen bir hasta, gitgide artan tahıl temasına maruz bırakılarak kontakt ürtiker oluşumu izlenebilir. Kontakt dermatit için kullanılan kapalı *chamber* testi, 15 dakikalık oklüzyon ve 20,40 ve 60. dakikalarda testin okunması biçiminde kontakt ürtiker için de kullanılabilir. Fakat uygun test konsantrasyonunu tespit etmek için dilüsyonlar gerekebilir.²⁵

İmmünolojik kontakt ürtikerde ilk basamak tedavi dört kata kadar doz artışı yapılabilen ikinci kuşak H1-AH'lerdir. NİKÜ'de ise ilk basamak tedavi, asetil salisilik asit ve NSAİİ'dir. Her iki tip için ikinci basamak tedaviler arasında fototerapi, lökötrien reseptör antagonistleri, immünsüpresif ajanlar ve anti-Ig E tedaviler yer alır.^{26,27} Kronik spontan ürtikeri olan bir hastada omalizumab tedavisinin hastada eş zamanlı bulunan lateksle indüklenen kontakt ürtikeri geriletmediği de bildirilmiştir.²⁸

Kaynaklar

1. Ser E. Lehrbuch der Haut-und Geschlechtskrankheiten für Studierende und Ärzte (in German). Leipzig: Verlag von FCW Vogel; 1894.
2. Greaves MW. Pathology and classification of urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34:1-9.
3. Verhulst, L. and Goossens, A.. Cosmetic components causing contact urticaria: a review and update. *Contact Dermatitis* 2016; 75(6):333-44.
4. Bhatia R, Alikhan A, Maibach HI. Contact urticaria: present scenario. *Indian J Dermatol* 2009;54(3):264-8.
5. Wakelin SH. Contact urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2001;26(2):132-6.
6. Bourrain JL. Occupational contact urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:39-46.
7. Harvell J, Bason M, Maibach HI. Contact urticaria (immediate reaction syndrome). *Clin Rev Allergy* 1992;10(4):303-23.
8. Novembre E et al. Urticaria and urticaria related skin condition/disease in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008;40(1):5-13.
9. Gimenez-Arnau A. Contact urticaria and the environment. *Rev Environ Health* 2014;29(3):207-15.
10. Maibach HI, Johnson HL. Contact urticaria syndrome. Contact urticaria to diethyltoluamide (immediate-type hypersensitivity). *Arch Dermatol* 1975; 111:726-30.
11. Von Krogh G, Maibach HI. The contact urticaria syndrome- an updated review. *J Am Acad Dermatol* 1981;5(3):328-42.
12. Lauerma A, Immunologic Contact Urticaria in Gimenez-Arnau A, Maibach H. eds. *Contact Urticaria Syndrome*, 1 st ed. New York: CRC Taylor and Francis Group; 2015.p 85-9.
13. McFadden J. Immunologic contact urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:157-167.
14. Estlander T, Jolanki R, Kanerva I. Allergic contact dermatitis from rubber and plastic gloves. In Wahlberg JE, Maibach HI eds, *Protective Gloves for Occupational Use*. 1 st ed. Boca Raton: CRC Press; 1994. p 221-39
15. Wagner S, Breiteneder H. The latex-fruit syndrome. *Biochem Soc Trans* 2002;30:935-40.
16. Lahti A, Oikarinen A, Viinikka L, Ylikorkala O, Hannuksela M. Prostaglandins in contact urticaria induced by benzoic acid. *Acta Dermatol Venereal (Stockh)* 1983;63:425.

17. Lahti A, Väänänen A, Kokkonen E-L, Hannuksela M. Acetylsalicylic acid inhibits nonimmunologic contact urticaria. *Contact Dermatitis* 1987; 16: 133-5.
18. Kujala T, Lahti A. Duration of inhibition of nonimmunologic immediate contact reactions by acetylsalicylic acid. *Contact Dermatitis* 1989;21:60.
19. Cheng K, Wu J, Wu KK, Sturino C, Metters K, Gottesdiener K et al. Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci* 2006;1039(17):6682-7.
20. Turner S, Carder M, Van Tongeren M, McNamee R, Lines S, Hussey L et al. The incidence of occupational skin disease as reported to The Health and Occupation Reporting (THOR) network between 2002 and 2005. *Br J Dermatol* 2007;157:713-22.
21. Webber CM, England RW. Oral allergy syndrome: A clinical, diagnostic, and therapeutic challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104:101-8.
22. Midoro-Horiuti T, Brooks EG, Goldblum RM. Pathogenesis-related proteins of plants as allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87:261-71.
23. Mortz GC, Andersen KE. *Contact Urticaria Syndrome: Diagnostic Tools and Test Procedures* in Gimenez-Arnau A, Maibach H eds. *Contact Urticaria Syndrome*. 1 st ed. New York: CRC Taylor and Francis Group; 2015. p 105-1.
24. Lahti A. Non-immunologic contact urticaria. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1980;60:1-49.
25. Lahti A. Nonimmunologic contact urticaria. In: Amin S, Lahti A, Maibach HI eds. *Contact urticaria syndrome*. 1 st ed. Boca Raton: CRC Press; 1997. p. 5-10.
26. Basketter D, Lahti A. Immediate contact reactions. In: Johansen JD, Frosch P, Lepoittevin JP, eds. *Contact Dermatitis*. 5th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011: p. 137-53.
27. Gimenez-Arnau A, Maurer M, De La Cuadra J, Maibach H. Immediate contact skin reactions, an update of contact urticaria, contact urticaria syndrome and protein contact dermatitis—"a never ending story". *Eur J Dermatol* 2010;20(5):552-62.
28. Di Leo E, Calogiuri G, Macchia L, Nettis E. Use of omalizumab in uncontrolled chronic spontaneous urticaria also improved latex-induced contact urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(1): 300-2.

5.4

Ürtikeryal Sendromlar

Necmettin AKDENİZ

Ürtiker, deride eritemli papül ve plaklarla karakterize, oldukça sık görülen bir hastalıktır.¹ Klasik ürtiker olgularında tipik klinik bulgular çoğu zaman tanı için yeterlidir. Ancak, ürtikeryal lezyonların kalıcı olmaya başlaması ve klinik tabloya diğer bir takım kutanöz ve sistemik bulguların eşlik etmesi durumunda ürtikeryal sendromlar akla gelmelidir. Ürtikeryal sendromlarda tanısız süreç, dikkatli bir dermatolojik ve sistemik klinik değerlendirme ve ardından gerekli durumlarda histopatolojik incelemeyi içermelidir. Ürtikeryal sendromlar, kutanöz ve sistemik ürtikeryal sendromlar olmak üzere iki temel alt başlıkta incelenebilir.

KUTANÖZ ÜRTİKERYAL SENDROMLAR

Ürtiker benzeri deri lezyonları ile seyreden birçok deri hastalığı, kutanöz ürtikeryal sendrom spektrumunda değerlendirilebilir.² Papüller ürtiker, ürtikeryal dermatit, otoimmün büllöz hastalıklar, gebeliğin polimorf erupsiyonu, eozinofilik sellülit, otoimmün progesteron dermatiti, ürtiker benzeri foliküler müsinöz ve interstisyel granüloamatöz dermatit bu başlık altında incelenecektir.

Papüler Ürtiker

Papüler ürtiker, artropod ısırığı ile ilişkili bir alerjik reaksiyondur ve özellikle tropikal bölgelerde sıktır. Papül morfolojisinde ürtikeryal lezyonlar genellikle reaksiyonun akut döneminde izlenir. Lezyonların, vücudun elbise ile örtülmeyen bölümlerinde izlenmesi tipiktir. Papüler lezyonları, sıklıkla veziküller ve ekskoriyasyonlar izler. İyileşme sonrasında postenflamatuvar hiperpigmentasyon görülebilir. Genellikle çocukların etkilendiği tabloda, kaşıntı temel semptomdur. Hastalığın ayırıcı tanısında skabies, suçiçeği ve *Gianotti-Crosti* sendromu dikkate alınmalıdır. Tedavide, etken artropoda maruziyetin engellenmesi, orta potent bir topikal kortikosteroid ve antihistamin (AH) kullanımı çoğu zaman yeterli olmaktadır.²⁻⁴

Ürtikeryal Dermatit

Ürtikeryal dermatit terimi, 24 saatten uzun süren ürtikeryal ve ekzematöz lezyonları ifade etmektedir. Nispeten yeni bir tanımlama olan ürtikeryal dermatitte, bazen ürtikeryal bazen de ekzematöz lezyonlar ön plandadır. Histopatolojik olarak sıklıkla ekzematöz patern gösteren tablonun temelinde bir dermal hipersensitivite reaksiyonu olduğu düşünülmektedir. Literatürde, idiopatik bir otoenflamatuvar sendrom olarak da kabul edilen antitenin, kronik, tekrarlayıcı ve tedavilere dirençli yönü vurgulanmıştır. Tedavi seçenekleri arasında topikal kortikosteroidler, topikal kalsinörin inhibitörleri, sistemik AH, oral kortikosteroidler, darband UVB, doksisisiklin, dapson, siklosporin, azatiyoprin ve mikofenolat mofetil bulunmaktadır.⁵⁻⁸

Otoimmün Büllöz Hastalıklar

Otoimmün büllöz hastalıklarda, temel elementer lezyon olan büllerin yanı sıra, ürtikeryal lezyonlar da izlenebilir. Büllöz pemfigoid (BP) olgularında ürtikeryal lezyonlar sıklıkla, büllöz lezyonların oluşumu öncesi “pre-büllöz dönem” olarak bilinen prodromal aşamada izlenir. Özellikle yaşlı hastalarda, klasik ürtiker tablolarının aksine uzun süre devam eden, yoğun kaşıntılı ürtikeryal lezyonların izlenmesi durumunda BP düşünülmeli ve histopatolojik inceleme gündeme gelmelidir. BP’de ürtikeryal lezyondan alınan biyopside histolojik olarak beklenen supepidermal ayrılma izlenmeyebilir. Bu durumda, eozinofil ekzositozunun ön planda olduğu epidermal spongios önemli bir ipucu olarak kabul edilmektedir. Tanıda altın standart direkt immünfloresan incelemidir.^{9,10} Gestasyonel pemfigoid, linear IgA dermatozu ve edinilmiş epidermolizis büllöza, vezikülobüllöz lezyonların yanı sıra ürtikeryal lezyonların da izlenebildiği diğer otoimmün büllöz hastalıklardır.²

Gebeliğin Polimorf Erupsiyonu

Gebeliğin ürtikeryal papül ve plakları olarak da bilinen hastalık sıklıkla gebeliğin son üç ayında görülen, bir gebelik dermatozudur.¹¹⁻¹³ Nadiren doğum sonrası da başlayabilir.¹⁴ Hastalık tipik olarak gebelik strialarının lokalize olduğu göbek çevresinde kaşıntılı papüller lezyonlar olarak başlar ve bu lezyonlar birleşip ürtikeryal plaklara dönüşebilir. Veziküler lezyonların da eşlik edebildiği tabloda, döküntü karın bölgesinden kalçalara, alt ekstremitelere, daha nadir olarak üst ekstremitelere ve gövde proksimaline doğru yayılım gösterir. Hastalık tipik olarak doğum sonrası ilk 4-6 haftada geriler ancak nadiren uzayabilir. Fötal etkilenimin söz konusu olmadığı tablonun ayırıcı tanısında gestasyonel pemfigoid, atopik dermatit ve skabies düşünülmelidir. Hastalığın küratif tedavisi olmamakla birlikte, nemlendiriciler, topikal kortikosteroidler, kısa süreli sistemik kortikosteroidler ve AH’ler semptomatik rahatlama sağlayabilir.¹¹⁻¹³

Eozinofilik Sellülit

Wells sendromu olarak da bilinen eozinofilik sellülit, akut, tekrarlayıcı ve kaşıntılı nadir bir dermatozdur. Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber bir hipersensitivite reaksiyonu olduğu düşünülmektedir. Tablo, temel olarak akut sellülit benzeri eritemli ve ödemli lezyonlarla kendini gösterir, ancak ürtiker benzeri lezyonlar da izlenebilir. Hastalığın tanısında klinik ve histopatolojik korelasyon önem taşımaktadır. Eozinofilik ve histiyositik dermal infiltrat ve kollajen lifleri arasındaki eozinofil debrislerinden oluşan alev figürleri hastalığın karakteristik histopatolojik özelliğini oluşturur.¹⁵ Tedavide başta sistemik kortikosteroidler olmak üzere topikal kortikosteroid ve kalsinörin inhibitörleri, AH'ler, siklosporin ve dapson kullanılmaktadır.¹⁶

Otoimmün Progesteron Dermatiti

Otoimmün progesteron dermatiti (OPD), premenstrüel dönemde ortaya çıkan, sıklıkla ürtikeryal ve ekzematize lezyonlarla karakterize bir mukokutanöz bir hastalıktır. Nadiren anjioödem (AE) ile de ortaya çıkabilir. Tipik klinik tablo, menstrüel siklusun başlangıcından bir hafta öncesinde ortaya çıkan deri ve/veya mukoza lezyonlarıdır. OPD, ürtiker ve ekzemanın yanı sıra stomatit, eritema multiforme ve eritema annulare sentrifugum gibi dermatozları da taklit edebilir.^{17,18}

İntradermal ya da intramüsküler progesteron uygulaması sonrası lezyonların aktivasyonu ile tanı doğrulanabilir. Ovulasyon inhibisyonu tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bu amaca yönelik olarak oral kontraseptif ajanlar, tamoksifen ve gonadotropin salgılatıcı hormon analogları kullanılabilir.^{18,19}

Ürtiker Benzeri Foliküler Müsinöz

Foliküler müsinözün nadir bir formu olan ürtiker benzeri foliküler müsinöz, baş ve boyun bölgesinde tekrarlayıcı ürtikeryal papül ve plaklar ile karakterizedir. Kıl folikülünün dış kök kılıfında müsinöz materyal ile dolu kistik boşluklar temel histopatolojik bulgudur. Saçlı alanlar etkilenebilmekle beraber alopesinin izlenmediği tabloda, lenfoproliferatif hastalık söz konusu değildir. Spontan iyileşme de görülebilmekle beraber, tedavide değişken sonuçlar alınan topikal ve sistemik kortikosteroidler, dapson ve isotretinoin gibi seçenekler mevcuttur.²⁰

İnterstisyel Granümatöz Dermatit

İnterstisyel granümatöz dermatit değişken kutanöz bulguları olabilen histolojik bir enflamatuvar granümatöz reaksiyon paternini ifade eder. Oldukça nadir olan hastalık, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus (SLE) gibi otoimmün hastalıklar, lenfoproliferatif durumlar, solid organ tümörleri ve antihipertansif, antihi-

perlipidemik ve antikonvülzanlar gibi sistemik ilaç alımı ile ilişkilendirilmiştir. Klinik olarak kronik ya da tekrarlayıcı karakterde papülonodüler ve plak lezyonların yanı sıra ürtikeryal döküntü ile de kendini gösterebilir. Hastalığın tanısında klinik ve histopatolojik korelasyon kritik öneme sahiptir.^{2,21}

Sistemik Ürtikeryal Sendromlar

Kutanöz ürtikeryal sendromların yanı sıra, birçok sistemik sendrom da ürtikeryal lezyonlarla kendini gösterebilir. Sistemik sendromların bir komponenti olarak izlenebilen ürtiker, aşağıda özetlenen bazı özellikleri ile tanınabilir;^{2,22}

1. Ürtikeryal lezyonlara ateş, halsizlik, eklem ağrıları gibi nonspesifik semptomların eşlik etmesi
2. Klasik ürtikerin aksine lezyonların 24 saatten daha uzun sürmesi
3. Klasik ürtikerin aksine postenflamatuvar hiperpigmentasyon ile iyileşmesi
4. Bilateral ve simetrik dağılım göstermesi

Ürtikeryal vaskülit, romatizmal hastalıklar, otoenflamatuvar sendromlar ve hematolojik hastalıklar bu başlık altında incelenecektir.

Ürtikeryal Vaskülit

Ürtikeryal vaskülit (ÜV), histopatolojik olarak vaskülit varlığının kanıtlandığı ürtikeryal lezyonlar ile karakterize, sistemik tutulumun da görülebildiği bir sendromdur. Bir “küçük damar vaskülit” olarak tanımlanabilen ÜV, klasik ürtikerin ayırıcı tanısına giren en önemli antitedir. Tablo sıklıkla idiyopatiktir, ancak çeşitli ilaçlar, enfeksiyonlar, (başta SLE olmak üzere) bağ dokusu hastalıkları ve maligniteler ile ilişkilendirilmiştir. ÜV'nin, klasik ürtikerden ayrımını sağlayacak önemli ipuçları aşağıdaki gibi sıralanabilir;²²

1. Ürtikeryal lezyonların 24 saatten uzun sürmesi
2. Kaşıntıdan ziyade yanma semptomunun ön planda olması
3. Ürtikeryal lezyonlara purpurik, papüloveziküler, büllöz ve hatta nekrotik ülseratif lezyonların eşlik edebilmesi
4. Lezyonların postenflamatuvar hiperpigmentasyon bırakarak gerilemesi

Ürtikeryal vaskülit, klinik ve patolojik korelasyon temelinde tanı konulabilen bir antite olduğundan, histopatolojik inceleme büyük önem taşır. Hastalığın temel histolojik bulgusu klasik lökositoklastik vaskülitir. Vaskülitik bulgulara ek olarak belirgin dermal ödem de izlenebilir.^{23,24}

Eritrosit sedimantasyon hızında artış ve kompleman seviyelerinde düşüş, ÜV'nin en sık görülen sık laboratuvar bulgularıdır. Hastalık, kompleman seviyelerine göre hipokomplementemik ve normokomplementemik olarak iki alt grupta

değerlendirilmektedir. Normokomplementemik olgularda sistemik tutulum nadir ve prognoz iyidir. Hipokomplementemik olgularda ise, başta eklem olmak üzere renal, pulmoner, gastrointestinal ve nörolojik tutulum nispeten daha sık izlenebilir, hatta çoklu organ tutulumu görülebilir. Hipokomplementemik olguların önemli bir bölümünde antinükleer antikor (ANA) pozitif olarak saptanır.^{2,24}

Ürtikeryal vaskülitte tedavi, kutanöz ve sistemik tutulumun şiddetinin yanı sıra altta yatan olası hastalık da göz önüne alınarak planlanmalıdır. ÜV olguları çoğunlukla idiyopatik olmakla beraber, ilaçla ilişkili olgularda ilacın kesilmesi ve altta yatan hastalıkların tedavi edilmesi ile tablo gerileyebilir. ÜV'nin tedavisi için spesifik olarak onaylanmış herhangi ajan bulunmamakta, tedavi ile ilgili veriler olgu sunumları ve retrospektif çalışmalara dayanmaktadır.²⁵

İdiyopatik olguların tedavisinde ilk seçenek olarak sıklıkla sistemik kortikosteroidler kullanılmaktadır ve hastaların çoğunda deri lezyonları sistemik kortikosteroid kullanımı ile kontrol altına alınabilmektedir. Kortikosteroidlerin tedavide kullanımı ile ilgili en önemli sorun, tedavinin kesilmesi ve dozun düşürülmesi ile lezyonların tekrarlamasıdır. Bu durumda, uzun dönemde ciddi yan etkilere neden olabilen sistemik kortikosteroid ihtiyacını azaltmaya yönelik olarak antienflamatuvar, immünsüpresif ve immünmodülatör tedaviler gündeme gelmektedir. Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAEİ), dapson, kolşisin, hidroksiklorokin, intravenöz immünoglobulin, plazmaferez, siklosporin, siklofosamid, mikofenolat mofetil gibi ajanlar kronik vakaların uzun dönem kontrolünde etkili olabilir.²⁵ Yine omalizumab gibi biyolojik ajanlar da dirençli olguların tedavisinde kullanılabilir.²⁶ H1 ve H2 AH'ler, lökotrien reseptör antagonistleri, pentoksifilin ve doksepin gibi ajanlar ÜV tedavisinde çoğu zaman etkisizdir.²⁵

Ürtikeryal lezyonların, ÜV'nin yanı sıra nadiren *Granulomatosis with Polyangiitis* (GPA), *Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis* (EGPA) ve poliarteritis nodoza gibi diğer vaskülitlerde de izlenebileceği akılda bulundurulmalıdır.²

Romatizmal Hastalıklar

Başta SLE, *Sjögren* sendromu, dermatomyozit, miks bağ doku hastalığı ve juvenil romatoid artrit olmak üzere birçok otoimmün romatizmal hastalık ürtikeryal lezyonlara neden olabilir. Ürtikeryal lezyonlarla kendini gösteren ve romatolojik hastalıktan kuşkulanan olgularda detaylı bir anamnez, fizik muayene ve tetkiklerle tanısal süreç yönetilmelidir.^{2,27}

Otoenflamatuvar Sendromlar

Ürtikeryal lezyonlarla kendini gösterebilen “otoenflamatuvar sendromlar”, kanda dolaşan yüksek titrasyonda otoantikor ve otoreaktif T hücreleri olmaksızın, doğal bağışıklığın anormal aktivasyonu ile tetiklenen, klinik olarak etkilenen organlarda aseptik enflamasyonla karakterize, tek gen mutasyonunun sorumlu olduğu bir grup hastalığı tanımlamaktadır. Bu tek gen mutasyonlarının, enflamasyon gelişiminde

kilit rol oynayan interlökin-1 betanın (IL-1 β) aşırı üretimine neden olan enflamasyonların aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir.²⁸

Kriyopirin ile ilişkili periyodik sendromun (CAPS: Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome) üç fenotipi [*Muckle-Wells* sendromu, ailesel soğuk otoenflamatuvar sendrom (FCAS: *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*) ve neonatal başlangıçlı multisistemik enflamatuvar hastalık (NOMID: *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*)], ailesel Akdeniz ateşi (FMF: *Familial Mediterranean Fever*), tümör nekrozis faktör ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS: *Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome*) ve mevalonat kinaz (MVK) eksikliği ile ilişkili otoenflamatuvar sendromlar (hiperimmünoglobülin D sendromu), “otoenflamatuvar sendromlar” başlığı altında değerlendirilmektedir.^{28,29} Bu sendromlara ilgili temel genetik ve klinik özellikler Tablo 1’de görülmektedir.

Sıklıkla hayatın ilk yılında ve çocukluk döneminde ortaya çıkan otoenflamatuvar sendromlarda temel semptom ve bulgular; tekrarlayan ateş atakları, deri ve mukozal lezyonları, serozal, osteoartriküler tutulum ve amiloidozis olarak özetlenebilir. Tekrarlayan ateş atakları otoenflamatuvar sendromların en önemli semptomudur. Bu atakların yanı sıra eklem ağrıları, karın ağrısı, kas ağrıları, göz ve nörolojik sistem bulguları görülebilir. Laboratuvarında akut faz reaktanlarında artış izlenebilir.^{2,22,28}

Otoenflamatuvar sendromlarda deri tutulumu oldukça siktir ve farklı formlarda izlenebilir. Ailesel akdeniz ateşinde deri tutulumu erizipel benzeri eritem ile karakterize iken, diğer otoenflamatuvar sendromlarda ürtikeryal lezyonlar ve eritematöz maküller ön plandadır. Deri lezyonlarının spesifik bir histopatolojik bulgusu olmamakla birlikte, nötrofilden zengin perivasküler ve interstisyel enflamasyonun yanı sıra lökositoklastik vaskülit bulguları izlenebilir.^{5,11,20} Tanı temelde klinik olarak konular ve genetik incelemelerle doğrulanır. Hastalığın tanı ve tedavi sürecinde dermatolog, romatolog ve pediatriğin iş birliği ve multidisipliner yaklaşım kritik öneme sahiptir.²

Tedavide kolşisin ve TNF- α inhibitörleri temel ajanlardır. Bununla beraber, son yıllarda spesifik otoenflamatuvar sendromların moleküler ve immünolojik temelini anlamasıyla birlikte, hastaların yaşam kalitesinde ciddi artış sağlayan hedefe yönelik ajanlar geliştirilmiştir. Bunların başında *rilanocept*, *canakinumab* ve *anakinra* gibi IL-1’i hedefleyen ajanlar gelmektedir.^{30,31}

Hematolojik Hastalıklar

Schnitzler sendromu: *Schnitzler* sendromu, kronik ürtikeryal döküntü, monoklonal IgM veya nadiren IgG gamopatisi, ateş, artrit-artralji, lenfadenopati ve hepatosplenomegali ile karakterize nadir bir sendromdur. Schnitzler sendromu aslında bir otoenflamatuvar sendrom olarak kabul edilmekle beraber, monoklonal gamopatinin sendromun önemli bir bileşeni olması nedeniyle hematolojik hastalıklar altında sınıflandırılmaktadır. Başta *Waldenstrom* makroglobülinemisi olmak üzere lenfoproliferatif hastalık riski artışı, sendromun önemli bir unsurudur.^{38,39}

Sendromun patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber hücrel proteinlere ve IgE reseptörlerine karşı gelişen IgG antikorlarının ve yardımcı T lenfositlerin patogenezi etkili olduğu düşünülmektedir.⁴⁰

Tablo 1. Otoenflamatuvar Sendromların Temel Genetik ve Klinik Özellikleri

Sendrom	Genetik özellikler	Başlangıç yaşı	Deri bulguları	Sistem bulguları	Laboratuvar
Muckle-Wells sendromu ^{32,33}	Otozomal dominant, <i>NLRP3</i> gen mutasyonu	Sıklıkla infantil dönem, nadiren çocukluk ve adölesan dönem	Ürtiker benzeri döküntüler, ekrin bezlerde nötrofilik infiltrasyon	Ateş, artralji, baş ağrısı, sensorinöral işitme kaybı, konjunktivit	Yüksek ESR, CRP, SAA. Ataklarda lökositoz
Ailesel soğuk otoenflamatuvar sendrom (FCAS) ³⁴	Otozomal dominant, <i>NLRP3</i> gen mutasyonu	Sıklıkla infantil dönem, nadiren çocukluk ve adölesan dönem	Soğukla tetiklenen ürtiker, ekrin bezlerde nötrofilik infiltrasyon	Soğuk maruziyeti sonrası ortaya çıkan ateş, halsizlik, artralji, baş ağrısı	Yüksek ESR, CRP, SAA. Ataklarda lökositoz
Neonatal başlangıçlı multisistemik otoenflamatuvar hastalık (NOMID) ^{34,35}	Otozomal dominant, <i>NLRP3</i> gen mutasyonu	Neonatal, erken çocukluk dönemi. Birçok bulgu doğumda mevcuttur.	Ürtiker benzeri döküntüler, ekrin bezlerde nötrofilik infiltrasyon	Ateş, halsizlik, artralji, aseptik menenjit, sensorinöral işitme kaybı, paplödem, üveit, konjunktivit, lenfadenomegali, hepatosplenomegali	Anemi, yüksek ESR, CRP, SAA, Ataklarda lökositoz
Ailesel akdeniz ateşi (FMF) ^{34,36}	Otozomal resesif, <i>MEFV</i> (<i>Mediterranean fever</i>) gen mutasyonu	Infantil dönemden 20 yaş altına kadar değişen dönemlerde	Atak döneminde ortaya çıkan; diz altı, ayak ve ayak bileğinde lokalize olabilen, 2-3 gün süren erizipel benzeri eritem, kutanöz vaskülit	Ateş, artrit, karın ağrısı (steril peritonit), ağrılı solunum (plörit), vaskülit,	Atak aralarında yüksek ESR, CRP, SAA. Ataklarda lökositoz ve fibrinojen yüksekliği.
TNF reseptör ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) ^{34,37}	Otozomal dominant, <i>tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A</i> (<i>TNFRSF1A</i>) gen mutasyonu	İlk atak sıklıkla hayatın ilk üç yılında. 20 yaşa kadar görülebilir. Nadiren daha geç başlayabilir.	Şiddetli ağrı ile karakterize eritemli döküntüler, kutanöz vaskülit	Üç günden uzun süren ateş, halsizlik, artralji, splenomegali, konjunktivit, vaskülit	Yüksek ESR, CRP, SAA. Lökositoz, poliklonal gamopati
Hiperimmünoglobülin-D sendromu ^{34,37}	Otozomal resesif, <i>MVK</i> gen mutasyonu	Tamamına yakını infantil dönemde başlar	Diffüz makülopapüler döküntü, kutanöz vaskülit, peteşial ve purpurik döküntü, aföz ülserler	Ateş, artralji, şiddetli karın ağrısı, bulantı, kusma, servikal lenfadenopati	Yüksek IgD ve IgA. Ataklarda yüksek ESR, CRP, SAA. Atak sırasında mevalonat asidürisi.

(ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, SAA: Serum amiloid A, MVK: Mevalonat kinaz)

Sendrom için tanı kriterleri tanımlanmıştır. Tanı için major kriterlerden kronik ürtikeryal döküntü ve monoklonal gamopati (IgM veya IgG) bulgularından en az birinin yanı sıra; periyodik ateş, artralji ya da artrit, kemik ağrısı, lenfadenopati veya hepatosplenomegali, artmış eritrosit sedimantasyon hızı, lökositoz ve kemik morfolojik incelemesinde bozukluk gibi minör kriterlerden ikisinin varlığı gerekmektedir.⁴¹

Sendromda izlenen ürtikeryal lezyonların spesifik histopatolojik bulguları olmamakla birlikte, dermal nötrofilik infiltrasyon, spongiotik dermatit ve lökositoklastik vaskülit gibi bulgular izlenebilir.⁴²

Tedavide, AH ve kortikosteroidlere yanıt iyi olmamakla beraber, NSAİİ ajanlarla ateş, artralji ve lezyonlarda kısa süreli semptomatik rahatlama sağlanabilir. Hastalığın uzun dönem tedavisinde metotreksat ve talidomid gibi klasik ajanların yanı sıra; anakinra, rituksimab ve takilizumab gibi ajanlar tedavi alternatifi olarak değerlendirilebilir.^{38,42} Prognoz kötü değildir ve 15 yıllık sağ kalım oranı %94 olarak bulunmuştur. Bununla beraber hastaların lenfoproliferatif hastalık gelişimi riski nedeniyle yakın takibi önem arz etmektedir.

Diğer hematolojik hastalıklar: IgM paraproteinemisi ile karakterize bir lenfoproliferatif hastalık olan *Waldenstrom* makroglobulinemisi, purpurik lezyonların yanısıra ürtikeryal döküntülere neden olabilmektedir.⁴³ Persistan eozinofilinin neden olduğu çoklu organ hasarı ile karakterize olan hipereozinofilik sendrom, ürtikeryal lezyonların görülebildiği bir diğer hematolojik tablodur. Hastalığın patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte, genetik faktörler suçlanmaktadır. Alerjik, parazitik ve neoplastik durumlar gibi başka bir nedene bağlanamayan eozinofil yüksekliği ve ilişkili organ tutulumlarının bulguları temel tanısal özelliklerdir. Kardiyovasküler, pulmoner ve nörolojik sistem tutulumunun izlenebildiği sendromda ürtikeryal lezyonların yanı sıra, AE ve ekzematize lezyonlara da rastlanabilir.⁴⁴

SONUÇ

Ürtikeryal sendromlar, klinik pratikte sık karşılaşılan durumlar olmadığından tanıda gecikmeler yaşanabilmektedir. Bu anlamda, ürtiker tablosu ile başvuran tüm olgularda, detaylı bir anamnez ve klinik muayene ile olası sendrom tabloları saptanarak tanısal süreç, ileri tetkiklerle yönlendirilebilir. Özellikle sıra dışı karakter, seyir ve morfolojide ürtikeryal lezyonlarla kendini gösteren olguların yanı sıra ek dermatolojik ve sistemik bulgu saptanan hastaların ürtikeryal sendromlar açısından değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Erdem T. Ürtikerli Hastaya Yaklaşım. Turkish Journal of Dermatology/Turk Dermatoloji Dergisi 2014;8(3):178-82.
2. Gokalp H, Bulur I. Urticarial Syndromes. In: A Comprehensive Review of Urticaria and Angioedema. IntechOpen; 2017.

3. Lozano AM, Lopez JF, Zakzuk J, Garcia E. Papular urticaria: A review of causal agents in Colombia. *Biomedica* 2016;36(4):632-45.
4. Manzotti G, Hilger C, Heffler E, Rolla G. Chronic papular urticaria due to pigeon ticks in an adult. *Eur J Dermatol* 2011;21(6):992-3.
5. Garcia Del Pozo MC, Poveda I, Alvarez P, Silvestre JF. Urticarial Dermatitis. A Cutaneous Reaction Pattern. *Actas Dermosifiliogr* 2018;109(10):929-32.
6. Kim JM, Lim KM, Kim HS, Ko HC, Kim MB, Kim BS. Urticarial Dermatitis: Clinical Characteristics of Itch and Therapeutic Response to Cyclosporine. *Ann Dermatol* 2017;29(2):143-8.
7. Moon SY, Lee WJ, Lee SJ, Kim DW, Jang YH. Urticarial dermatitis unresponsive to conventional treatment: a hidden sign of pancreatic cancer. *Clin Exp Dermatol* 2016;41(3):322-4.
8. Hannon GR, Wetter DA, Gibson LE. Urticarial dermatitis: clinical features, diagnostic evaluation, and etiologic associations in a series of 146 patients at Mayo Clinic (2006-2012). *J Am Acad Dermatol* 2014;70(2):263-8.
9. Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017;18(4):513-28.
10. Bernard P, Charneux J. [Bullous pemphigoid: a review]. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138(3):173-81.
11. Maglie R, Quintarelli L, Verdelli A, Fabbri P, Antiga E, Caproni M. Specific dermatoses of pregnancy other than pemphigoid gestationis. *G Ital Dermatol Venereol* 2019;154(3):286-98.
12. Ambros-Rudolph CM, Sticherling M. [Specific dermatoses of pregnancy]. *Hautarzt* 2017;68(2):87-94.
13. Soutou B, Aractingi S. [Pregnancy-specific dermatoses]. *Rev Med Interne* 2015;36(3):198-202.
14. Kim EH. Pruritic Urticarial Papules and Plaques of Pregnancy Occurring Postpartum Treated with Intramuscular Injection of Autologous Whole Blood. *Case Rep Dermatol* 2017;9(1):151-6.
15. Weins AB, Biedermann T, Weiss T, Weiss JM. Wells syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14(10):989-93.
16. Rassler F, Lukacs J, Elsner P. Treatment of eosinophilic cellulitis (Wells syndrome) - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(9):1465-79.
17. Nguyen T, Razzaque Ahmed A. Autoimmune progesterone dermatitis: Update and insights. *Autoimmun Rev* 2016;15(2):191-7.
18. Oskay T, Kutluay L, Kaptanoglu A, Karabacak O. Autoimmune progesterone dermatitis. *Eur J Dermatol* 2002;12(6):589-91.
19. Rasi A, Khatami A. Autoimmune progesterone dermatitis. *Int J Dermatol* 2004;43(8):588-90.
20. Harthi FA, Kudwah A, Ajlan A, Nuaim A, Shehri F. Urticaria-like follicular mucinosis responding to dapsone. *Acta Derm Venereol* 2003;83(5):389-90.
21. Rato M, Gil F, Monteiro AF, Aranha J, Tavares E. Interstitial granulomatous dermatitis in a patient with chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia. *Dermatol Online J* 2018;24(1).
22. Marzano AV, Tavecchio S, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P, Gattorno M. Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes. *G Ital Dermatol Venereol* 2015;150(1):41-50.
23. Davis MDP, van der Hilst JCH. Mimickers of Urticaria: Urticarial Vasculitis and Autoinflammatory Diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(4):1162-70.
24. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23(2):201-16.
25. Kolkhir P, Grakhova M, Bonnekoh H, Krause K, Maurer M. Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(2):458-66.
26. Cherrez-Ojeda I, Vanegas E, Felix M, Mata VL, Cherrez A. Patient-reported outcomes in urticarial vasculitis treated with omalizumab: case report. *BMC Dermatol* 2018;18(1):8.
27. Kulp-Shorten CL, Callen JP. Urticaria, angioedema, and rheumatologic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22(1):95-115.
28. Marzano AV, Damiani G, Genovese G, Gattorno M. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 Suppl 110(1):32-38.
29. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(8): 1025-32.
30. Kummerle-Deschner JB. [Autoinflammatory syndromes: Practical approach to diagnostics and therapy]. *Z Rheumatol* 2016;75(6):542-55.

31. Hoffman HM. Therapy of autoinflammatory syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1129-1138; quiz 1139-40.
32. Tran TA. Muckle-Wells syndrome: clinical perspectives. *Open Access Rheumatol* 2017;9:123-9.
33. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001;29(3):301-5.
34. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:74-81.
35. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006;355(6):581-92.
36. Park H, Bourla AB, Kastner DL, Colbert RA, Siegel RM. Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 2012;12(8):570-80.
37. Hoffman HM, Simon A. Recurrent febrile syndromes: what a rheumatologist needs to know. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5(5):249-56.
38. Kızılyel O, Karakuzu A, Elmas ÖF, Metin MS, Polat M, Bilici S. Multipl Miyeloma Eşlik Eden Schnitzler Sendromu: Bir Olgu Sunumu. *Journal of Turgut Ozal Medical Center* 2014;21(1):77-9
39. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, Cribier B, Heid E, Grosshans E. The Schnitzler syndrome: four new cases and review of the literature. *Medicine* 2001;80(1):37-44.
40. Sperr WR, Natter S, Baghestanian M, Smolen J, Wolff K, Binder BR et al. Autoantibody reactivity in a case of Schnitzler's syndrome: evidence for a Th1-like response and detection of IgG2 anti-FcepsilonRIalpha antibodies. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122(4):279-86.
41. Akimoto R, Yoshida M, Matsuda R, Miyasaka K, Itoh M. Schnitzler's syndrome with IgG kappa gammopathy. *J Dermatol* 2002;29(11):735-38.
42. de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW, Simon A, Schnitzler Syndrome Study G. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2007;37(3):137-48.
43. Chan I, Calonje E, Whittaker SJ. Cutaneous Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Clin Exp Dermatol* 2003;28(5):491-2.
44. Roufosse FE, Goldman M, Cogan E. Hypereosinophilic syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:37.

5.5

Anjioödem

5.5.1. HEREDİTER ANJİÖDEM

Oktay TAŞKAPAN

“Genellikle çocukluk çağlarından başlayarak, ürtikerin eşlik etmediği rekürren anjioödem ve / veya abdominal ağrı atakları olan hastalar, aksi kanıtlanana dek herediter anjioödem olarak kabul edilmeli ve araştırılmalıdır”.

Anjioödem (AE), derin dermal/subkutan (SC) ya da mukozal/submukozal dokulardaki kan damarlarında permeabilite artışıyla kendini gösteren, başta histamin olmak üzere, mast hücre mediyatörleri ya da bradikininle yönlendirilen vasküler bir reaksiyondur. Herediter anjioödem (HAE) ise, yineleyen AE ataklarıyla kendini gösteren, çoğu olguda tipik aile öyküsünün saptandığı, ürtikerin eşlik etmediği, antihistamin, kortikosteroid ve adrenaline yanıt vermeyen kalıtsal bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.¹⁻³

Hastalık ilk kez 1882 yılında bir anjionörozis tablosu (*Quincke ödemi*) olarak tanımlanmış, 1888’de ise *W.Osler* bu yineleyen AE ataklarının kuşaklar arasında kalıtıldığını ortaya koymuştur. Ancak yıllar sonra, 1962’de *N.S.Landerman* ve arkadaşları “herediter anjionörotik ödem” olarak adlandırılan klinik tabloda, kanda ki bir permeabilite inhibitöründe (büyük olasılıkla kallikreinde) kalıtsal bir defekt olabileceğini belirtmiş; bir yıl sonra ise *V.V.Donaldson* ve *R.R.Evans*, HAE’deki semptomların “C1 esteraz inhibitörü” olarak adlandırılan bir proteinin eksikliğinden kaynaklandığını ortaya koymuşlardır.² Bu enzim günümüzde “C1-inhibitör” (C1-INH) olarak bilinmektedir. 2000 yılında ise ilk kez normal C1-INH düzey ve işleviyle kendini gösteren HAE olguları bildirilmiştir.⁴

Görülme sıklığı yaklaşık 1/50000 (1/10000-1/150000) olan hastalığın klasik formlarında [HAE-C1-INH-Tip-I (%85) ve HAE-C1-INH-Tip-II (%15)] otozomal dominant geçiş (%75-85 oranında aile öyküsü) ve C1-INH’nin eksikliğine ya da işlevsizliğine bağlı olarak aşırı bradikinin salınımı söz konusudur. HAE-C1-INH, tüm HAE’li hastaların %90’ından fazlasında görülür. Önceleri “tip-III” HAE olarak adlandırılan, klasik HAE’ye oranla çok daha az görülen, ancak gerçek prevalansı tam olarak bilinmeyen, C1-INH düzey ve işlevlerinin normal olduğu HAE tabloları ise, günümüzde “HAE-nC1-INH” olarak sınıflamada yerini almıştır. HAE’li olgu-

larda morbidite ve mortaliteye neden olabilen atakların sıklık, tutulum yeri ve ağırlık derecelerini öngörebilmek çok zordur. AE atakları, histaminerjik AE'de olduğu gibi hızlı gelişip, hızlı gerilemez; genellikle 24 (12-36) saat içinde en üst düzeye ulaşarak 3-5 gün içinde yavaş yavaş geriler.^{2,3,5-8} Hastaların ailelerinde genellikle benzer yakınması olan bireyler bulunur. Ender görülen ve yaşamsal önemi olan hastalığın tanısı, tedavisi ve izlemi, hem hastalar, hem de hekimler açısından zorluklarla doludur. HAE, yaşam kalitesini ileri derecede düşüren, larinks ödemi ve asfiksiye neden olabildiği için hastalarda anksiyete ve depresyona yol açabilen önemli bir hastalıktır. Hastalığın (özellikle HAE-nC1-INH'li olguların) tanısında yapılması gereken genetik analizler pahalıdır ve özelleşmiş laboratuvarlar gerektirmektedir. Tedavide kullanılan etkin ilaçlar da oldukça pahalıdır ve hastaların ilaçlara ulaşımında halen sorunlar vardır.

TANIM, SINIFLAMA VE KLİNİK BULGULAR

Güncel HAE sınıflaması aşağıda sunulmaktadır.^{1,6,8-10}

1. HAE-C1-INH-Tip-I
2. HAE-C1-INH-Tip-II
3. HAE-nC1-INH (HAE-FXII, HAE-PLG, HAE-ANGPT1, HAE-KNG1, HAE-MYOF, HAE-HS3ST6, HAE-UNK)

Tip-I HAE'de, C1-INH düzeyi düşüktür ve işlevi azalmıştır. Tip-II HAE'de ise enzim normal (ya da yüksek) düzeydedir, ancak işlevi çok azalmıştır. C1-INH düzeylerinin tümüyle normal olduğu alt gruplarda ise, sürekli yenileri tanımlanan, çeşitli mutasyonların varlığı söz konusudur. İlk kez 2000 yılında C1-INH düzey ve işlevlerinin normal olduğu hastalar belirlenmiş ve "HAE-nC1-INH" ya da "HAE-Tip-III" tanımı gündeme getirilmiştir. 2006 yılında ise bu hastaların bir bölümünde (%25-30) faktör XII'yi (*Hageman* faktör) kodlayan gende (kromozom 5q 35.3) otozomal dominant geçişli bir mutasyon gösterilmiş (HAE-FXII), bu veriye dayanarak HAE-nC1-INH olguları F-XII mutasyonu olanlar ve olmayanlar olarak sınıflanmış, bu mutasyonun saptanmadığı hastalar ise "HAE-UNK" (*hereditary angioedema-unknown*) başlığı altında incelenmişti. Şimdiye dek FXII geninde toplam dört mutasyon [p.*Thr328Lys*, p.*Thr328Arg*, *indel* (c.971_10181+24del 72) ve dup p.298_303] saptanmıştır. Daha sonra, 2018 yılında anjiopoyetin I (*ANGPT1*) ve plazminojen (*PLG*) genlerinde (sırasıyla p.*Ala119Ser* ve p.*Lys330Glu*); 2019 yılında kininojen 1 (*KNG1*: p.*Met379Lys*), 2020 yılında myoferlin (p.*Arg217Ser*) ve son olarak 2021'de heparan sülfat –glukozamin 3-0-sulfotransferaz 6 (*HS3ST6*: p.*Thr144Ser*) genlerinde yeni mutasyonlar bulunmuştur. HAE-FXII ve HAE-PLG'nin çok sayıda ailede, diğer HAE-nC1-INH formlarının ise birer ailede tanımlandığı bildirilmektedir.^{1,6-18}

Klasik HAE formlarında ataklar tipik olarak çocuklukta (ort.8-12 yaşlarında) başlar, pubertede kötüleşir ve yaşam boyu sürer. 2-3 yaşlarında ya da (ender olarak) ileri yaşlarda semptomları ortaya çıkan olgular da vardır. Genellikle C1-INH düzeyi normal değerlerin %35'ine inmeden ataklar başlamaz. Klinik tablolar hemen

her zaman ilk 20 yıl içinde gelişir. Atakların sıklığı ve ağırlık düzeyi hem hastadan hastaya, hem de aynı hastada yıllar içinde değişkenlik gösterebilir. Asemptomatik dönemler genellikle 12 ayı geçmez. Semptomlar ne kadar erken başlarsa, hastalık o kadar ağır gidiş gösterir. Sıklıkla yüz, el ve ayaklarda (%80) AE gelişir. Lezyonlar gode bırakmaz, gerginlik duyumu vardır, ancak kaşıntısızdır. Ekstremitelerdeki şişliklerin asimetrik olması tipiktir. Orofarinks, dil, hava yolları, visseral organlar ve genital bölge etkilenebilir. Şiddetli karın ağrısı ve çoğu kez eşlik eden bulantı ve kusma, atakların %50'sine eşlik eder. HAE'de abdominal ağrılar çok şiddetlidir. Tanı konmamış olguların 1/3'ünden fazlasında akut batın tanısıyla uygulanmış eksploratris laporotomi öyküsü vardır. Bazen infeksiyonlar ve gerçek akut batın da atağı başlatabilir. Bazen de, serbest sıvı (asit) birikimi hipotansiyona yol açabilecek kadar yoğun olabilir. Abdominal ataklar gerilerken genellikle ishal gelişir. Yalnızca abdominal atakları olan hasta sayısı çok azdır. Olguların yaklaşık 1/3-1/4'ünde atak öncesinde yorgunluk, huzursuzluk, sersemlik, grip benzeri semptomlar, atağın başlayacağı alanda karıncalanma ve/veya gerginlik duyumu ve eritema marjınatum benzeri, kaşıntısız, nonürtikeryal serpijinöz bir döküntü ortaya çıkabilir. En ağır bulgu olan ve genellikle (dental cerrahi gibi) oral travmalarla tetiklenen (ancak spontan da gelişebilen) larinks ödemi, atakların %1'inden daha azında görülür. Ancak, HAE'li olguların yarısından fazlasında, yaşamları boyunca en az bir kez larinks ödemi gelişir.^{2,4,6,19} İdrar retansiyonu, baş ağrısı, görme bozuklukları, ataksi, hemiparezi, ağırlı kas şişlikleri ve plevral effüzyon gibi semptomlar daha enderdir. Ayrıca, HAE'de (glomerülonefrit, sistemik lupus eritematozus, tiroid hastalıkları, enflamatuvar barsak hastalıkları gibi) otoimmün hastalıkların gelişme riski yüksektir.² Tüm HAE olgularında aşağıda sıralanan tetikleyici etmenlerden kaçınılması uygun olacaktır.^{1,2,4,8}

1. Fiziksel travmalar: Basınç ya da travma (olguların yaklaşık 1/3'ünde), cerrahi girişimler [diş çekimi (olguların %50'sinde), orofarinks cerrahisi], aşırı efor, enfeksiyonlar
2. Ruhsal travmalar: Stres, anksiyete vb. (olguların yaklaşık 1/3'ünde)
3. Hormonal değişiklikler: Gebelik, menstrüasyon
4. İlaçlar: ACE inhibitörleri ve östrojen içeren oral kontraseptifler [dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (gliptinler) ve neprilisin inhibitörlerinin de kullanımı önerilmemektedir].

Neonatal / infantil dönemde HAE semptomlarının çok ender görüldüğü ve eritema marjınatum benzeri döküntüye sık rastlandığı (yaklaşık %50) vurgulanmalıdır. Subkütan ödem en sık görülen ve en erken ortaya çıkan semptomdur. Abdominal semptomlar ise bazen gözden kaçabilmektedir. HAE'de prenatal tanı pratik değildir ve sağlıklı sonuçlar vermeyebilir.¹⁻³

C1-inhibitör düzey ve işlevlerinin normal olduğu HAE olgularında da otozomal dominant geçiş söz konusudur. HAE-nC1-INH, genelde kadınlarda ve daha geç (20'li yaşlarda) ortaya çıkar. Bu eğilim, HAE-nC1-INH'li olguların yaklaşık %25'ini oluşturan FXII-HAE'de çok daha belirgindir (%76-98,5), erkekler daha asemptomatik olma eğilimindedir. Yine HAE-FXII'de östrojen, oral kontraseptifler, mens-

trüasyon, gebelik gibi hormonal değişimlerle tetiklenme tipiktir. Prodromal belirtiler ender görülür, atakların gelişme sıklığı daha az, semptomsuz ara dönemler daha fazladır. Özellikle yüzde şişme ve bazen soliter olabilen dil şişmesi HAE-C1-INH'ye oranla (özellikle HAE-PLG'de) belirgindir. Abdominal ataklar daha ender görülür, eritema marjinatum görülmez. Bazı HAE-FXII olgularında reaksiyon başladıktan bir ya da iki gün sonra, AE bölgelerinde hemorajiler olabilir.^{4,7,20,21} İlginç olan bir diğer nokta da yine bazı FXII-HAE olgularında C1 inhibitör aktivitesi ve C4 konsantrasyonunda hafif azalmaların saptanabilmesidir. Bu değişimler diğer HAE-n-C1-INH olgularında daha ender görülmektedir ve daha az belirgindir.^{4,22}

PATOGENEZ

C1-inhibitör, α -2 globülin yapısında bir serin proteaz inhibitörüdür. 11. kromozomda (11q12-13.1) kodlanır ve karaciğerde üretilir. C1-INH geninin (*SERPING1: Serpin Family G Member 1*) mutasyona yüksek eğilim gösterdiği bilinmektedir. HAE-C1-INH-Tip I'de, sentezlenen mutant C1-INH proteinleri, ribozomlardan endoplazmik retikuluma gelir, ancak düzgün katlanamadığı için degradasyona uğrar ve salınamaz. HAE-C1-INH-Tip II'de ise (yine gen mutasyonuna bağlı olarak) salınan enzim işlev gösterememektedir.^{2,3,5,7,23} C1-INH, "kompleman", "kinin-kallikrein" ve "koagülasyon-fibrinolizis" sistemleri üzerinde düzenleyici etki gösteren önemli bir enzimdir. Aktive C1r ve C1s'yi bloke ederek, klasik kompleman yolağında baskılayıcı işlev görür, plazma kallikreini ve F-XIIA'yı inhibe eder ve [ana bileşenleri F-XII, plazma prekallikreini ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen (*HMWK: High Molecular Weight Kininogen*) olan] kontakt sistem aktivasyonunu düzenler. Kontakt sistem proteinleri, negatif yüklü yüzeylerle temas sonrasında etkinleşmektedirler. HAE ataklarına neden olan vasküler permeabilite artışının, kontakt sistem ve/veya kallikrein-kinin yolağındaki ürünlerle ilişkili olduğu belirlenmiştir.^{1,3,5,23,24} Aktive FXII'nin etkisiyle prekallikrein kallikreine dönüşür, kallikrein ise *HMWK*'nin parçalanarak bradikinine (BK) dönüşümünü sağlar. Ayrıca yine aktive FXII, plazminojenin plazmine dönüşümünde (fibrinolizis) önemli rol oynar. Plazminin FXII'yi aktive edebildiği gösterilmiştir. Bu ise, fibrinolitik sistemin dolaylı yoldan BK ve vasküler permeabilite artışında yol açabileceğini ortaya koymaktadır. Kallikreinin de, plazminojen-plazmin dönüşümünü hızlandırarak fibrinolitik sistemi düzenlediği bilinmektedir. Tüm bu yolaklarda (prekallikrein-kallikrein, kallikrein-*HMWK*, ve plazminojen-plazmin dönüşümü) C1-INH'nin düzenleyici / inhibe edici etkisi vardır.⁶ Bu etki azalınca ya da ortadan kalkınca, kontakt sistem aktive olur ve bir nonapeptid olan BK kontrolsüz biçimde salınır. Yani, HAE'de ataklardan sorumlu ana mediatör, damar endotelindeki bradikinin-2 (B2) reseptörlerine bağlanarak, damar geçirgenliğinin artmasına ve intertisyel alana plazma sızmasına neden olan bradikininidir.²⁻⁴

C1-inhibitör düzey ve işlevlerinin normal olduğu HAE olgularında patogenez daha karmaşık, mutasyon saptanmayan olgularda (*HAE-UNK*) ise hala belirsizdir.^{12,15,25} Özellikle HAE-FXII'de, kontakt sistemin aktive olduğu düşünülmekte ve ayrıca östrojenin rolü üzerinde durulmaktadır.^{11,21} F-XII mutasyonlarının, kontakt

sistemin aşırı aktivasyonuna ve AE'ye neden olabileceği belirtilmiştir. HAE ataklarının tetiklediği iyi bilinen östrojenlerin F-XII mRNA transkripsiyonunu artırdığının gösterilmesi de bu teoriyi desteklemektedir. Ayrıca, yüksek östrojen düzeylerinin, ACE ekspresyonunu inhibe ederek ve bir olasılıkla aminopeptidaz-P düzeylerini düşürerek, BK'nin parçalanmasını azalttığı düşünülmektedir.^{1,3,20,23} Hem HAE-C1-INH, hem de HAE-FXII patogenezinde rol oynayan fibrinoliziste ana enzim olan plazmin, bir peptid bağının parçalanmasıyla plazminojenden oluşmaktadır. Traneksamik asit (TXA) gibi anti-fibrinolitik ajanların-etki mekanizmaları tam olarak çözülememiş olsa da- HAE'deki etkinlikleri, plazminojenin önemini ortaya koymaktadır. Plazminojen mutasyonunun saptandığı HAE-PLG olgularının varlığı da bu hipotezleri destekler niteliktedir.^{13,14} HAE-PLG'deki artmış bradikinin düzeylerinin; fibrinolitik sistem aktivasyonunun neden olduğu artmış plazmin üretimine bağlı olarak, kontakt sistemin aktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.⁶

Kontakt sistem ya da BK reseptörleriyle doğrudan bağlantısı olmayan *ANGPT1* genindeki mutasyonla kendini gösteren HAE olgularının (*HAE-ANGPT1*) varlığı ise, hastalığın fizyopatolojisinde (özellikle vasküler düzeyde) bildiklerimizden çok daha farklı dizgelerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Mutasyona bağlı olarak hem plazma *ANGPT1* düzeyi, hem de *ANGPT1*'in kendi reseptörü olan *Tie2*'ye (*tunica interna endothelial cell kinase 2*) bağlanabilme yeteneği azalmaktadır. *ANGPT1-Tie2* sinyal yolağının vasküler stabilizasyon sağladığı ve permeabiliteyi azalttığı, bu sistemde gelişecek bir mutasyonun ise, damarların BK'ye olan duyarlılığını artırdığı belirlenmiştir.^{6,9,16} Bu mutasyonun saptandığı İtalyan ailenin HAE'li bazı üyelerinin tırnak kapillaroskopilerinde, hafif genişlemiş, çoğu alanda kıvrımlı, saç tokası biçiminde *loop* morfolojisi ve mikrohemorajiler gözlenmiştir. Gözlemlenen değişimlerin, dilatasyon ve artmış kapiller permeabiliteye bağlı olarak mikrosirkülasyon ve endotel bariyer işlevlerindeki patolojileri yansıttığı söylenebilir.¹⁶

C1 inhibitör düzeylerinin normal olduğu HAE olgularında tanımlanan bir diğer mutasyon *KN1G1* genindedir. Burada oluşan aminoasit değişiklikleri, plazma kallikreininin etkisiyle *HMWK'dan* oluşan bradikininin N-terminal ayrılma (*cleavage*) bölgesini değiştirmekte, böylece ortaya çıkan mutant BK işlevsel ancak anormal yapıda olmaktadır. Mutant BK'nin, kendisini inaktive eden enzimlerin işlevlerini değiştirdiği, yarı ömrünün uzadığı ve normalden fazla etkinlik gösterdiği düşünülmektedir.¹²

Kan damarlarını döşeyen endotel hücrelerin plazma membranlarında yerleşmiş olan myoferlin, *VEGFR-2* (*vascular endothelial growth factor receptor-2*) düzeylerini düzenleyerek, *VEGF* sinyal iletilerini ayarlayan bir integral membran proteindir. İlk kez 2020 yılında saptanan HAE-*MYOF* olgularında bu proteinin mutant varyantının (*MYOF-217S*), hücre membranlarındaki *VEGFR-2* lokalizasyonunu artırdığı ve böylece *VEGF* ile yönlendirilen hücre içi sinyalizasyonun aşırı etkinleşmesinin vasküler sızıntıya neden olabileceği belirtilmektedir. Bu hastaların da tırnak kapillaroskopilerinde (*HAE-ANGPT1* hastalarında olduğu gibi) kapiller ektazi ve mikrohemorajiler görülmüştür.^{10,17} Ancak bu bulgular, *HAE-ANGPT1* ve *HAE-MYOF* olgularıyla sınırlı görünmemektedir. Yeni bir çalışmada, HAE-C1-INH'li olgularda da, tırnak yataklarında kapiller düzeyde yapısal değişimler görülmüş olması, HAE patogenezinde mikrosirkülasyon bozukluklarının ve endotel disfonksiyonlarının rol oynayabileceğini düşündürmektedir.²⁶

Son olarak, 2021 yılında aynı ailenin farklı kuşaklarındaki dört kadında heparan sülfat (HS) biyosentezinin son aşamasında etkili olan *HS3ST6* (*heparan sulfate glucosamine 3-O-sulfotransferase 6*) enzimini kodlayan gende mutasyon bildirilmiştir. Bu, şu anda HAE-nC1-INH olgularında saptanan son mutasyondur. Normal koşullarda endotel yüzeyinde HS taşıyan proteoglikanlarla etkileşen *HMWK* endositoza uğrarken, mutant HS'nin tam işlev görememesi nedeniyle hücre yüzeyindeki farklı partnerlerle etkileşmekte, endositoza uğrayamayan *HMWK* parçalanmakta ve BK üretimi artmaktadır.^{10,18}

Görüldüğü gibi, HAE-nC1-INH'li olgularla giderek daha sık karşılaşılmakta ve sürekli yeni mutasyonlar gündeme gelmektedir. Bu farklı mutasyonlar, farklı biyokimyasal bozukluklara ve yine farklı klinik özellikler gösteren hastalık tablolarına yol açmaktadır.

TANI

Hereditör anjioödemde erken tanı ve tedavi büyük önem taşır. Ancak, HAE'li olguların tanısı tüm dünyada geç konulmaktadır. Hastalığın akla gelmemesi hala en büyük sorundur. Semptomların başlamasıyla tanı arasında geçen sürenin, 1970'lerin ikinci yarısında ortalama 22 yıl, 2005'te 10 yıl, 2013 yılında ise 8,5 yıl olduğu belirtilmektedir. Sekiz yıl önceki bir veriye göre ülkemizde bu süre 20 yılı aşmaktadır. Son yıllarda, "Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği, Hereditör Anjioödem Çalışma Grubu"nun bilgilendirme etkinlikleri ve İzmir'de 2015 yılında kurulan "Hereditör Anjiyoödem Hastaları Dayanışma ve Yardımlaşma Derneği"nin (HAÖDER) çabalarıyla sağlanan farkındalığın bu süreyi bir ölçüde azalttığı söylenebilir.

Anjioödemli bir olguyu değerlendirirken; histaminerjik ve non-histaminerjik AE tablolarının özellikleri ve birbirlerinden farklı olan yönleri iyi bilinmeli (Tablo-1), hastalığın başlangıç yaşı, reaksiyonun gelişme hızı ve gidişi, aile öyküsü, geç-

Tablo 1. Histaminerjik ve Non-histaminerjik Anjioödem

Histaminerjik anjioödem	Non-histaminerjik anjioödem
Hızlı gelişir (≤ 1 h), 24-36 saat içinde geriler ve çoğu kez ürtikerle birlikte	Rekürren, ağır anjioödem
Diğer anafilaksi semptomları olabilir	Daha yavaş başlar, saatler içinde en üst düzeye ulaşır, beş güne dek uzayabilir
Tetikleyiciler tanımlanabilir (ilaç, besin vb.)	Ürtiker eşlik etmez
GI tutulum sık görülmez	Rekürren abdominal ağrı çok daha sıktır
Antihistamin ve kortikosteroidlere iyi yanıt verir	Antihistamin ve kortikosteroidlere yanıt yoktur
Alerji / atopi varlığı çoğu olguda saptanır	

mişte benzer atak öyküsü, ürtikerin eşlik edip etmemesi, atakların özellikleri (sıklığı, süresi, tutulum alanları), abdominal ağrı, atopi öyküsü, ilaç kullanım öyküsü, tetikleyici etmenler, uygulanan tedavilere yanıt ve eşlik eden hastalıklar dikkatle değerlendirilmeli ve veriler bir forma işlenmelidir.^{3,7,27} Tanıda laboratuvar testleri temel önemdedir (Tablo-2). C4, ilk aşamada bakılacak değerli bir tarama testidir ve HAE-C1-INH'de sürekli düşüktür. Ancak olguların %2'sinde ataklar arasında normal düzeyde olabilir. C1-INH genellikle normalin %50'si (tedavi görmemiş olgularda ise %5-30'u) düzeyindedir. Özellikle ileri yaştaki olgularda, gerekirse C1q düzeylerine de bakılmalıdır. Monoklonal gamopati, lenfoma ve çeşitli otoimmün hastalıklarda ortaya çıkan "edinsel C1 INH eksikliğinde" de (AAE-C1-INH: *Acquired angioedema*) C1-INH düzeylerinin yanısıra, (olguların yaklaşık %70'inde) C1q da düşük bulunur. Hastanın semptomları HAE düşündürüyor, ancak C4 düşük olduğu halde C1-INH düzeyi normal (ya da yüksek) olarak saptanır, C1-INH işlevine bakılır; enzimin işlevi düşük bulunursa HAE-C1-INH-Tip-II tanısı konulabilir. Bu testlerin bir yaştan altında yalancı negatif sonuçlar verebileceği ve doğrulama amacıyla testlerin (en az) bir kez daha (1-3 ay arayla) yinelenmesi gerektiği unutulmamalıdır.^{2,24} HAE tanısında (pahalı olması ve mutasyonları her zaman belirleyememesi nedeniyle) genetik testler rutin olarak kullanılmamaktadır.³ Son verilerin ışığında, üç ayrı senaryoyla tanısız algoritmaya daha yakından bakalım.^{1,7,8,20,21}

1. *C1-INH düzeyi, C1-INH aktivitesi ve C4 düzeyi düşük*: HAE-C1-INH-Tip-I düşünülür ve testler yinelenerek tanı doğrulanır. Aile öyküsü yok ve semptomlar daha ileri yaşlarda (40 yaş sonrası) başladıysa AAE-C1-INH dışlanmalıdır.
2. *C1-INH düzeyi normal (ya da yüksek), C1-INH fonksiyonu düşük ve C4 düşük*: HAE-C1-INH-Tip-II düşünülür ve testler yinelenerek tanı doğrulanır.

Tablo 2. HAE ve Diğer Anjioödem Tablolarında Laboratuvar Testleri

	C4	C1 inhibitör düzeyi	C1 inhibitör işlevi	C1q
HAE-C1-INH-Tip-I	↓*	↓	↓	N
HAE-C1-INH-Tip-II	↓*	N**	↓	N
HAE- nC1-INH	N	N	N	N
AAE-C1-INH***	↓	↓ / N (%20)	↓	↓ (olguların >%70'inde)
ACE inhibitörlerine ya da NSAİ ilaçlara bağlı AE	N	N	N	N
IH-AAE ve InH-AAE	N	N	N	N

*: Olguların %2'sinde ataklar arasında normal düzeyde olabilir

**::Bazen C1-INH yüksek bulunabilir

***: Bazı olgularda, hastalığın erken dönemlerinde C komponentleri yalnızca ataklarda düşük bulunur.

3. *C1-INH düzeyi, C1-INH fonksiyonu ve C4 normal*: Atak sırasında testlerin yinelenmesi önerilir. Sonuca göre HAE tanısı konulabilir. Atak sırasında bakılan değerler de normale, aile öyküsü pozitif ya da C1-INH geninde mutasyon varsa, tanı "HAE-nC1-INH" dir. Atak sırasındaki C1-INH ve C4 ölçümleri normal, aile öyküsü ya da mutasyon yoksa, öncelikle diğer edinsel AE tabloları (*idiopathic histaminergic / nonhistaminergic acquired angioedema*: IH-AAE, InH-AAE ve *angiotensin converting enzyme inhibitor-induced AE*: ACEI-AAE) düşünülmelidir.

Akut HAE ataklarında *D-dimer* düzeyleri yükselmekte; hem HAE-C1-INH, hem de AAE-C1-INH ataklarında ise aktive parsiyel tromboplastin zamanı kısalmaktadır. Bu testler nonspesifik olmakla birlikte acil servis koşullarında yararlı olabilir.⁶

Çocuklarda C1-INH ve C4 düzeyleri yaklaşık bir yaşında normal değerlere ulaşır. Özellikle anne ya da babasında HAE-C1-INH saptananlarda, hastalığın erken tanısı büyük önem taşır. Aile öyküsü varsa, klinik bulgular ortaya çıkmadan çocukta HAE olup olmadığı belirlenmeye çalışılmalı ve aksi kanıtlanana dek bu tip çocuklar hasta kabul edilmelidir.^{1,3}

Hereditör anjioödemli hastalardaki semptomlar gebelik süresince değişmeyebilir, artabilir ya da azalabilir. Gebelerde düzenli ve sıkı bir izlem zorunludur. İlk HAE bulgularının gebelikte çıkması çok enderdir. Ancak, sağlıklı kadınlarda da gebelikte C1-INH düzeyi azaldığı için, bu dönem içinde yapılan tetkiklerin değerlendirmesinde dikkatli olunmalı, HAE tanısını doğrulamak ya da dışlamak için doğum sonrasında testler yinelenmelidir. Doğum sırasında atak gelişimi oldukça ender görülür.^{1,28}

Hereditör anjioödemli hastaların semptomatik ya da asemptomatik tüm birinci derece yakınlarının da taranması ve mutasyonlar yönünden araştırılması uygun olacaktır.

AYIRICI TANI

Anjioödem ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken tüm hastalıklar akılda tutulmalıdır. Yukarıda da belirtildiği gibi, idiyopatik AE tabloları, ACEI-AAE ve AAE-C1-INH bazen HAE ile karışabilir. Yine, sitokinlerle bağlantılı AE tabloları [eozinofilinin eşlik ettiği epizodik / non-epizodik AE, *Clarkson* sendromu ve *NERDS* sendromu (*nodules, eosinophilia, rheumatism, dermatitis and swelling*)] da ayırıcı tanıda akla gelmeli; ayrıca, başka dermatolojik bulguları da olan bir dizi hastalık (alerjik kontakt dermatit, orofasiyal granülomatozis, *Morbihan* hastalığı, vena kava superior sendromu, blefaroşalazi, dermatomiyozit, enfeksiyonlar / enfestasyonlar vb.) yine HAE'nin ayırıcı tanısında düşünülmelidir.^{1,29}

TEDAVİ

Özellikle son yıllarda HAE tedavisine yönelik çalışmalar hızlanmış ve yeni terapötik moleküller tanımlanmış olsa da; henüz hem akut, hem de profilaktik tedavide tam etkili, kolay uygulanan ve/veya kolay ulaşılabilir ajanlar bulunmamaktadır. Etkili ve

güvenli ilaçların hemen hepsi oldukça pahalıdır. HAE tedavisinde korunma, atak tedavisi, kısa ve uzun süreli profilaksi olmak üzere dört ana yaklaşım söz konusudur. Ancak en önemlisi, hekim-hasta / hasta yakınları işbirliğiyle bireyselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturulması ve bu planın; etkinlik, güvenilirlik ve hasta uyumu açısından belli aralıklarla gözden geçirilmesidir. Tüm hastalar akut atak tedavisi için en az iki doz ilaca ulaşabilir olmalı, bireysel gereksinimlerine ve semptomların gidişine göre uzun süreli profilaksi yapılıp yapılmayacağına karar verilmelidir. Aşağıda bu konudaki öneriler sıralanmıştır.^{1,2,4,8,30,31}

1. Hastalığa ilişkin bir tanıtım kartı hazırlanmalıdır
2. Tüm hastalar hepatit (B/C) ve HIV yönünden taranmalı, hepatit ve influenza aşılı yapılmalıdır
3. Özellikle dental girişimler HAE'li olgularda ataklara neden olabileceği için oral / dental hijyen sağlanmalı ve rutin diş hekimi kontrolleri yapılmalıdır
4. Hasta ve hasta yakınları eğitilmeli ve evde ilaç uygulamaları öğretilmelidir
5. Atakları tetikleyen etmenler konusunda hastalar ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir
6. Aile bireyleri HAE yönünden taranmalıdır

Ağrı, görsel bozukluk, morbidite ve mortaliteye neden olabilecek tüm ataklar hızla tedavi edilmelidir. Erken tedaviyle atakların ağırlık düzeyi ve süresi azalmaktadır. Uygun profilaktik tedaviye karşın (bazen yaşamsal önemi olan) akut ataklar gelişebilir. HAE tedavisinde kullanılan ilaçlar ve özellikleri aşağıda kısaca özetlenecektir. Progestajenlerin de HAE profilaksisinde etkili olduğuna ilişkin gözlemler vardır, ancak kanıt değeri yüksek randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.³² Özellikle, FXII-HAE profilaksisinde denenebilir.^{4,11}

Plazma kökenli C-INH konsantresi (plasma derived C1 INH: pdC1-INH): Nanofiltre edilerek insan plazmalarından saflaştırılan C1-INH konsantresi, günümüzde HAE'nin hem ataklarında, hem de profilaksisinde en çok tercih edilen, güvenli ve etkili bir tedavi ajanıdır. Ülkemizde *Cinryze*[®] (500 IU/5ml) ve *Beriner P*[®] (500 IU/10ml) adlarında iki preparatı bulunmaktadır. C1-INH replasman tedavisi FXIIa ve kallikreini inhibe etmektedir. İnsan plazması kökenli olmasına karşın şimdiye dek pdC1-INH kullanan hastalarda viral bir hastalık geçişi saptanmamıştır. Katerterlere bağlı tromboz riski olabilir.^{31,32,33} Transjenik tavşan sütlerinden elde edilen rekombinant formu da vardır, ancak ülkemizde bulunmamaktadır. Atak tedavisinde 1000 IU IV uygulanır, gerekirse bir saat sonra ikinci bir doz uygulanabilir. Genellikle ataklar 30-60 dk içinde düzelmeye başlar (Tablo-3). Profilaktik tedavide ise, haftada iki kez (3-4 günde bir) IV 1000 IU pdC1-INH önerilir. Gerekirse doz 2500 üniteye dek artırılabilir. Kısa bir süre önce (hastalar tarafından da) SC uygulanabilen bir C1-INH preparatı üretilmiş (*CSL 830*) ve hem erişkinler, hem de altı yaş ve üzerindeki çocuk hastalar için kullanım onayı almıştır.^{1,2,3,5,8,33-36} Bu ürün (*Haegarda*[®]) henüz ülkemizde bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda 60 IU/kg, haftada iki kez SC kullanımının, IV C1-INH uygulamalarına oranla daha dengeli plazma konsantrasyonlarına ulaşarak, hastaların çoğunda atakları önlediği belirlenmiş³⁶, bir diğer çalışmada ise *CSL 830* HAE ataklarını önlemede, IV uygulanan pdC1-INH preparatından daha etkili bulunmuştur.³⁵

Tablo 3. HAE Akut Atak Tedavisinde Kullanılan İlaçların Özellikleri, Doz, Uygulama Yöntemi ve Yan Etkileri

İlaç	Doz	Özellikler	Yan etkiler
PdC1-INH	Erişkin ve çocuklarda 1000 IU IV, gerekirse 60 dk sonra aynı doz yinelenir / evde hasta uygulayabilir	Her şişe 500 IU nanofiltre C1-INH içerir (toz halinde). 5 ya da 10 ml.lik solventle karıştırılır.	Tat bozukluğu sık görülür / Viral bulaşma riski (şimdiye dek bildirilmemiş) ve çok ender tromboembolizm.
Icatibant (>2 yaş)	Abdominal bölgeye, (hasta tarafından) 30 mg SC uygulanır, gerekirse ≥ 6 h sonra yinelenir (24 saatte >3 inj.yapılmaz)	30 mg/3 ml hazır şırınga	İnjesiyon yerinde lokal reaksiyonlar, pireksi, sersemlik ve bazen transaminaz yüksekliği
Ecallantide* (>12 yaş)	30 mg (3 şişe) SC / sağlık personeline uygulanır	Her paket üç adet (10 mg/ml) tek kullanımlık solüsyon içerir, ve buzdolabında saklanır	Baş ağrısı, bulantı, pireksi ve injeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar sık görülür / Hipersensitivite reaksiyonları (anafilaksi: %3)

*Ülkemizde bulunmamaktadır.

Icatibant: BK'ye benzer yapıda sentetik bir decapeptid olan *icatibant*, B2 reseptörünü güçlü ve spesifik yoldan inhibe eden, SC yoldan uygulandıktan sonra hızla emilerek 30 dakika içinde maksimum konsantrasyona ulaşan ve HAE'li hastaların semptomlarında yaklaşık iki saat içinde anlamlı düzelmeye sağlayan bir moleküldür. Ülkemizde (30mg/3ml *icatibant* içeren) *Bradikant**, *Icatin** ve *Estereban** adlı üç preparatı vardır. Önceden hazırlanmış şırınga içinde bulunan, oda ısısında saklanabilen ve hastaların kendilerine SC yoldan uygulayabileceği bu molekül, altı saat sonra yinelenenmekte, 24 saat içinde en fazla üç enjeksiyon yapılabileceği belirtilmektedir. Önemli bir yan etki bildirilmemiştir (Tablo-3). Yarı ömrünün kısa (1-2 saat) olması bir dezavantajdır.^{1,2,3,5,8,33}

Ecallantide (DX-88): Potent kallikrein inhibitörü olan *ecallantide* (*Kalbitor**) ülkemizde bulunmamaktadır. ABD'de HAE ataklarında kullanılmak üzere ruhsat almıştır.^{5,33} (Tablo-3).

Kallikrein inhibitörleri: İnsan IgG1 yapılı plazma kallikrein inhibitörü bir monoklonal antikor olan *lanadelumab*, HAE profilaksisinde (≥ 12 yaş) SC yoldan iki haftada bir uygulanmaktadır. 2018 yılında FDA onayı alan bu preparat (*Takhzyro**) henüz ülkemizde bulunmamaktadır.³⁷⁻³⁹ Potent bir oral plazma kal-

likrein inhibitörü olan BCX7353 (*berotralstat*) adlı molekülün, iki çok merkezli faz III çalışması tamamlanmış, özellikle 150 mg/gün dozunda oral yoldan kullanımının güvenli olduğu, iyi tolere edildiği ve C1-INH-HAE ataklarının profilaksisinde etkili olduğu saptanmıştır.^{40,41} *Berotralstat*, 2020 yılı sonunda ABD’de, 2021 yılı başında da Japonya’da 12 yaş ve üzeri hastalarda kullanım onayı almış ve *Orladeyo*’ adı altında (150 mg kapsül) piyasaya sürülmüştür.⁴² Henüz ülkemizde bulunmamaktadır.

Androjenler: Atenue (17- α -alkile) androjenler (danazol, stanozolol ve *oxandrolone*) HAE profilaksisinde uzun yıllardır kullanılan, etkili ve ucuz ajanlardır. Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekte, ancak hepatik C1-INH sentezini artırdıkları düşünülmektedir.²⁵ Virilizasyon, menstrüel bozukluklar, kilo alımı, baş ağrısı, yorgunluk, miyalji, bulantı, kabızlık, akne, libido değişiklikleri, karaciğer işlev testlerinde bozulma, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi pek çok yan etki gelişme olasılığı nedeniyle son yıllarda kullanımları oldukça azalmıştır. Gebelik ve laktasyon döneminde, meme ve prostat kanserinde kontrendikedir. Uluslararası güncel rehber, çocuklarda *Tanner* ölçeğine göre 5.evreden (12,5-18 yaş) önce kullanımını önermemektedir. Bazı olgularda (yarar-zarar oranı dikkate alınarak) sıkı monitörizasyonla (2,5 mg/kg/gün başlangıç dozunda) uygulanabileceği belirtilse de, pediatrik HAE’de atenüe androjen kullanılmaması daha uygun olacaktır. Tedaviye başlamadan önce ve izlemde rutin biyokimyasal değerlendirme (tam kan sayımı, karaciğer işlev testleri, lipit profili, karaciğer USG) gerekir.^{1,2,32}

Anti fibrinolitikler: Ülkemizde TXA’nın HAE’de endikasyonu vardır, ancak etkinliğine ilişkin veriler sınırlıdır ve atakların önlenmesinde yetersiz kalmaktadır. C1-INH konsantrasyonunun bulunmadığı ve atenüe androjenlerin kontrendike olduğu koşullarda denenebilir. TXA’nın, bazı HAE-nC1-INH’li olgularda etkili olabileceğine ilişkin veriler vardır. Bu ajanların, plazminojen aktivasyonunu baskılayarak C1-INH tüketimini azalttığı belirtilmektedir. Gastrointestinal yan etkiler, miyalji, CPK yüksekliği ve (teorik de olsa) tromboz riski dikkate alınmalıdır. Önerilen günlük doz 2x1 gramdır (2x0,25 - 1,5 g).^{1,2,25,32}

HAE’de akut atak tedavisi: Daha önce de belirtildiği gibi, HAE’li olgularda, ağrı, görsel bozukluk, morbidite ve mortaliteye neden olabilecek, özellikle üst hava yollarını etkileyen ya da etkileme potansiyeli olan tüm ataklar hızla ve semptomlar ağırlaşmadan, olabildiğince erken dönemde tedavi edilmelidir. İlk altı saat içinde tedavi edilen ataklar, daha geç dönemde tedavi edilenlere oranla çok daha hızlı gerilemektedir. Akut atakta pdC1-INH verilen olguların yalnızca %1,1-1.9’u ikinci bir doza gereksinim duymuştur. *Icatibant* ve *ecallantide* için bu oran yaklaşık %10 düzeyindedir. Profilaktik tedavi altında olan HAE’li olgularda da akut ataklar gelişebilir, bu nedenle tüm olgularda akut atak tedavi planı yapılmalıdır.⁴⁰ Daha önceden HAE tanısı almış olan bir hasta akut atakla hekime başvurduğunda hemen vital bulgular değerlendirilir ve öncelikle üst hava yolu muayenesi yapılır. Dil şişmesi, uvula ödemi, ses kısıklığı, seste çatallanma, dispne, stridor ve odinofaji sorgulanır. Abdominal muayene de (distansiyon, duyarlılık, barsak seslerinin değerlendirilmesi / abdominal AE atağı mı, akut abdomen mi ?) büyük önem taşır. Kısaca diğer sistemler de değerlendirilir ve damar yolu açılır. Aşağıda HAE akut atak tedavisindeki yaklaşım görülmektedir.^{1,2,8,27,31,33,43}

- IV pdC1- INH, *icatibant*, *ecallantide* (Tablo-III)
- Semptomatik tedavi (IV sıvı, ağrı kontrolü, destekleyici tedaviler)
- Spesifik ajanlar yoksa taze donmuş plazma (*FFP: Free Frozen Plasma*) kullanılabilir. Ancak *FFP*, kallikrein ve *HMWK* içerdiği için atağı kötüleştirir.
- Gerekirse trakeostomi ve entübasyon

HAE'de kısa süreli (girişim öncesi) profilaksi: Travma HAE ataklarını tetikleyen en önemli etmenlerdendir. HAE'li olgularda, cerrahi travmalar, dental girişimler ve özellikle üst solunum/sindirim sisteminde mekanik etki yaratabilecek (endotrakeal entübasyon, bronkoskopi ya da özefagogastroduodenoskopi gibi) işlemler sırasında, genellikle girişim bölgesine yakın alanlarda 48 saat içinde AE gelişir. Profilaksi yapılmayan hastaların 1/3'ünden fazlasında diş çekimini izleyen lokal AE olur (%50 olguda 10 saat, genelde ise hastaların %75'inde 24 saat içinde).^{1,4} Genel anestezi ve entübasyondan olabildiğince kaçınılması önerilir. Bu nedenle, hem özellikle üst solunum yolu, dental ve sindirim sistemine yönelik minör girişimlerde, hem de entübasyon gerektiren büyük cerrahi işlemlerde kısa süreli profilaksi önerilmektedir.^{1,4,8,44} İlk sırada önerilen ve en etkin ajan IV *pdC1*-INH'dir. Doz ve uygulama zamanı konusunda farklı görüşler olmakla birlikte, girişimden en az bir saat önce (1-12 saat) 1000 U ya da 20U/kg IV *pdC1*-INH verilmesi akılcıdır. C1-INH yoksa 2 ünite *FFP* verilebilir. Girişimden beş gün önce başlayıp, üç gün sonrasına dek, 3x200 mg danazol verilmesinin de profilaktik etki gösterebileceğine ilişkin veriler vardır, ancak günümüzde tercih edilen bir yaklaşım değildir. Yine de, bu ajanların hiçbiri hastayı yüzde yüz koruyamayacağından, atak tedavisi için gerekli ilaçlar (iki doz) el altında bulunmalıdır.^{2,32,44}

HAE'de uzun süreli profilaksi: Uzun süreli profilakside, düzenli ilaç kullanımıyla HAE ataklarının önlenmesi ya da en azından hafifletilmesi amaçlanır. Ancak hangi hastaya uzun süreli profilaksi yapılması gerektiği konusu tartışmalıdır. Yukarıda da belirtildiği gibi, bireyselleştirilmiş bir tedavi planı hazırlanmalı ve hastalığın aktivitesi, atakların sıklığı, hastanın yaşam kalitesi, sağlık hizmetlerine ulaşma düzeyi ve atak tedavisinin etkinliği gibi zaman içinde değişim gösterebilecek bazı temel etmenler dikkate alınmalıdır. Uzun süreli profilaksinin başarısı tüm bu etmenlere ve hasta uyumuna sıkı sıkıya bağlıdır. Ayrıca, profilaksinin atakları her zaman önleyemeyeceği dikkate alınmalı ve hastanın gerektiğinde kullanmak üzere atak tedavisi için gereken ilaçları yanında olmalıdır. Uzun süreli profilaksi seçenekleri aşağıda sunulmaktadır. Klasik kitaplarda henüz kallikrein inhibitörleri yer almamaktadır, ancak ulaşılabilirliklerine bağlı olarak, onların da ilk basamakta değerlendirilmeleri uygun olacaktır.^{1,8,30,31}

- 1.seçenek: *pdC1*- INH (haftada iki kez IV 1000 IU ya da SC yoldan *CSL 830* 60 IU/kg uygulama), *lanadelumab*, *berotralstat*
- 2.seçenek: Atenüe androjenler (danazol)
- Antifibrinolitikler: Diğer ilaçların olmadığı ve androjenlerin kontrendike olduğu durumlarda kullanılabilir

Çocuklarda HAE tedavisi: Çocukluk döneminde de atak tedavisinde öncelikle IV *pd C1*-INH tercih edilmektedir. 2017 yılında, *icatibant* da çocuklarda (≥ 2 yaş)

kullanılmak üzere ruhsat almıştır. Çocuklar abdominal ataklar sırasında, ekstrasözilyona bağlı olarak hipovolemi ve dehidratasyon gelişimine daha yatkın olduklarından, parenteral sıvı replasmanı önemlidir. *PdC1*-INH yoksa, *FFP* de verilebilir. Kısa süreli (girişim öncesi) profilakside yine IV *pdC1*-INH ilk seçenektir. Çocuklarda uzun süreli profilakside de öncelikle IV ya da SC C1-INH preparatları uygulanır. Ulaşılabilirse, 12 yaş ve üzerinde oral ya da SC kallikrein inhibitörleri de kullanılabilir. Bunlar bulunamazsa (etkinlikleri tartışmalı olmasına karşın) öncelikle anti-fibrinolitikler tercih edilir. Prepubertal çocuklarda genellikle HAE daha hafif bir gidiş gösterdiğinden, çoğu kez gerektiğinde (atak sırasında) ilaç uygulaması yeterli olabilmektedir.^{1,8,33,45}

Gebelik ve laktasyonda HAE tedavisi: Ataklarda IV *pdC1*-INH tercih edilmelidir, yoksa *FFP* kullanılabilir. *Icatibant* kullanımına ilişkin az sayıda olgu sunumunda maternal ve/veya fetal bir yan etki bildirilmemiştir. Gebe HAE'li olgularda yapılacak her türlü girişim (amniosentez, cerrahi abortus vb.) öncesinde, tercihen *pdC1*-INH ile profilaksi yapılmalıdır. Vajinal doğum önerilir ve komplikasyonsuz bir normal doğumda, rutin profilaksi gerekmez. Yine de, *pdC1*-INH el altında bulunmalı ve hasta doğum sonrasında 72 saat süreyle sıkı bir gözlem altında tutulmalıdır. Doğum sonrasında emzirmenin de atakları tetikleyebileceği bilinmektedir, ancak bu emzirmeden vazgeçmeyi gerektirmez. Sezaryen yapılacaksa, öncesinde profilaksi (IV *pdC1*-INH) ve (entübasyondan kaçınmak için) epidural anestezi önerilir. Entübasyonun gerekli olduğu durumlarda ise, işlem öncesi IV *pdC1*-INH uygulanmalıdır. Uzun süreli profilaksi gerekirse, yine ilk tercih edilecek ajan IV *pdC1*-INH'dir. *PdC1*-INH yoksa, antifibrinolitikler de kullanılabilir. TXA laktasyonda da güvenlidir, ancak etkinliği kanıtlanmamıştır. Gebelik ve laktasyonda atenü androjenler kontrendikedir.^{1,2,8,28,43}

HAE-nC1-INH olgularında tedavi: Bu olgularda etkinliği kanıtlanmış bir ajan bulunmamaktadır. Üstelik HAE tedavisinde kullanılan ve çoğu oldukça pahalı olan ilaçlar HAE-nC1-INH'de ruhsatlı değildir. Bu hastalar da HAE'li olgular gibi tedavi edilir, ancak veriler çok daha sınırlıdır. FXII-HAE'li olguların akut ataklarında IV *pdC1*-INH, *icatibant* ve *ecallantide*'nin; kısa süreli profilaksisinde *pdC1*-INH'nin ve uzun süreli profilaksisinde ise yine *pdC1*-INH'nin yanısıra, progestinlerin, TXA ve danazolun etkili olduğu bildirilmektedir. TXA'nın, HAE-PLG ve HAE-ANGPT1 hastaların profilaktik tedavisinde etkili olduğuna ilişkin veriler vardır. Kısacası, HAE-nC1-INH olgularında akut atak tedavisinde ilk seçenek IV *pdC1*-INH'dir. *Icatibant*'ın etkisi (HAE-C1-INH olgularına oranla) daha geç başlamakta ve atığın gerilemesi daha uzun sürmektedir. *Ecallantide* bir hastada etkili bulunmuştur. *FFP*'nin de, *icatibant* kullanımına yanıt vermeyen bir olguda etkili olduğu belirtilmiştir.^{4,8,11,21,46}

Hereditör anjioödem tedavisine yönelik yeni araştırmalar arasında aktive FXII'yi hedefleyen humanize bir monoklonal antikor olan *CSL 312*'nin erişkin hastalarda ki faz II çalışması, oral bradikinin antagonisti geliştirilmesine ilişkin hazırlıklar ve (belki de hastalıkta kür sağlayabilecek) gen replasman tedavilerine ilişkin gerçekleştirilen prelinik araştırmalar öne çıkmaktadır.⁴⁷

COVID 19 ve HAE: İki bin on dokuz yılı sonunda başlayarak, kısa sürede tüm dünyayı etkisi altına alan (yeni bir koronavirüs türü olan) SARS-CoV-2'nin neden

olduğu COVID-19 enfeksiyonuyla, HAE arasında bazı ilginç fizyopatolojik benzerlikler vardır. Her iki hastalıkta da kompleman, kontakt ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonu ve bu sistemlerin birbirleriyle etkileşimine dayanan yoğun enflamasyon ve vasküler permeabilite artışı söz konusudur. Üstelik, *pdC1*-INH ve *icatibant* kullanımının ağır COVID-19 enfeksiyonlu hastalarda yararlı etkileri gösterilmiştir. Bu verilere dayanılarak, HAE'nin COVID-19 enfeksiyonunu kötüleştirilebileceği ya da enfeksiyonun HAE ataklarını tetikleyebileceğine ilişkin bazı görüşler öne sürülmüştür. *SARs-CoV-2* insan organizmasına tip-2 pnömositlerdeki *ACE2* reseptörleri aracılığıyla girer ve bu enzimin hücre membranlarındaki ekspresyonunu ve işlevini azaltır. Ancak, COVID-19 enfeksiyonunda gelişen vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı ve ödem, bradikinin1 (B1) reseptörleriyle (düşük molekül ağırlıklı kininojenin enzimatik bölünmesiyle oluşan *Lys-BK*'den köken alan ve normal koşullarda *ACE2* tarafından inaktive ve metabolize edilmesi gereken) *Lys-des-Arg9-BK*'nin etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Bazı çalışmalarda, *Lys-BK*'nin, B2 reseptörlerine de bağlanabileceği öne sürülse de, HAE-C1-INH'li olgulardaki artmış bradikinin düzeylerinin, *SARs-CoV-2* enfeksiyonuna yatkınlığa ya da viral enfeksiyonun daha ağır bir gidiş göstermesine neden olacağına ilişkin klinik veri bulunmamaktadır. Şimdiye dek yapılan çalışmalarda, iyi kontrol altında olan HAE'li olguların, COVID-19 enfeksiyonu sırasında atak geçirme olasılıklarının düşük düzeyde olduğu, semptomlarının daha ağır olmadığı, atakların sıklığında ve şiddetinde belirgin bir farklılık bulunmadığı ortaya konulmuştur.⁴⁸⁻⁵³ Ayrıca, olası bir AE atağı için gerekli ilaçların var olduğu koşullarda HAE'li hastalara COVID-19 aşlarının-kısa süreli profilaksi gerekmeksizin- güvenle uygulanabileceği belirtilmektedir.⁵⁴

FARMAKOGENOMİ VE HAE: BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ TEDAVİYE DOĞRU

Hereditör anjioödemde, genetik değişimlerle klinik semptomlar arasındaki ilişki, yani genotip-fenotip bağlantısı, tam olarak bilinmemektedir. HAE-C1-INH, monojenik bir hastalık olmasına karşın, çok farklı fenotipler söz konusudur. Örneğin, HAE ataklarını önlemek için gereken *pdC1*-INH dozu bireyler arasında değişkenlik gösterir. Hatta, aynı mutasyonu paylaşan aile üyeleri arasında bile hastalığın gidişi farklıdır. Bazı çalışmalarda, *SERPING1* geninde delesyonlar olduğunda C1-INH'nin işlevsel etkinliği en alt düzeyde bulunmuş, *missense* mutasyonlarda ise hastalığın daha geç başladığı belirlenmiştir. HAE'de ideal olan bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları geliştirebilmektir. Ancak, oldukça ender görülen, (HAE-nC1-INH olgularında) sürekli yeni mutasyonların saptandığı ve etkin ilaçların çok pahalı olduğu bu hastalıkta, farmakogenomiye dayanan çalışmalarla genotip-fenotip ilişkisini belirleyebilmek zor ve oldukça maliyetlidir. Yine de, fizyopatolojik mekanizmalara ve genetik mutasyonlara ilişkin yeni araştırmaların ışığında geliştirilecek olan "bireyselleştirilmiş tedavi algoritmaları" HAE'li hastaların sağlıklı bir yaşam sürmelerini sağlayabilecek en önemli araç olacaktır.⁵⁵

Kaynaklar

1. Maurer M, Magerl M, Ansoteguil I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update. *World Allergy Organization Journal* (2018) 11:5.
2. Gülbahar O, Gelincik A, Sin A, Güleç M, Yılmaz M, Mete Gökmen N ve ark. Herediter anjioödem. *Asthma Allergy Immunol* 2010; 8: 125-138.
3. Gülbahar O. Herediter Anjiyoödem. *Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics* 2014; 7: 31-37.
4. Zuraw BL, Christiansen SC. How we manage persons with hereditary angioedema. *Br J Haematol* 2016; 173: 831-843.
5. Bork K. An evidence based therapeutic approach to hereditary and acquired angioedema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 354-362.
6. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)* 2019; 80: 391-398.
7. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K et al. Classification, diagnosis, and approach to the treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69: 602-616.
8. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hebert J, Kanani A et al. The international / Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15: 72.
9. Zuraw BL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141: 884-885.
10. Veronez CL, Csuka D, Sheikh FR, Zuraw BL, Farkas H, Bork K. The expanding spectrum of mutations in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9:2229-34.
11. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy* 2017; 72: 320-324.
12. Bork K, Wulff K, Rossmann H, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Witzke G et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy* 2019; 74: 2479-2481.
13. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 2018; 73: 442-450.
14. Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, Kaji A, Miyahara H, Kaname S et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy* 2018; 73: 2244-2247.
15. Recke A, Massalme EG, Jappe U, Steinmüller-Magin L, Schmidt J, Hellenbroich Y et al. Identification of the recently described plasminogen gene mutation p.Lys330Glu in a family from Northern Germany with hereditary angioedema. *Clin Transl Allergy* 2019;9:9.
16. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, Cordisco G, Loffredo S, Leccese A et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1009-1017.
17. D'Apolito M, Bova M, Loffredo S. A myoferlin gain-of-function associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy* 2020; 75: 2989-2992.
18. Bork K, Wulff K, Möhl BS, Steinmüller-Magin M, Witzke G, Hardt J et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2021 Jan 25;S0091-6749(21)00094-4. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.011. Online ahead of print.
19. Gülbahar O. Anjiyoödem. *Türkiye Klinikleri J-Dermatol Special Topics* 2015; 8: 76-83.
20. Craig TJ, Bernstein JA, Farkas H, Bouillet L, Boccon-Gibod I. Diagnosis and treatment of bradykinin-mediated angioedema: Outcomes from an angioedema expert consensus meeting. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 165: 119-127.
21. Magerl M, Germenis AE, Maas C, Maurer M. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor-update on evaluation and treatment. *Immunol Allergy Clin N Am* 2017; 37: 571-584.
22. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with normal C1-INH with verses without specific F12 gene mutations. 2015; 70:1004-1012.

23. Ardeniz FÖ. Anjiyoödem patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics* 2014; 7: 1-9.
24. Bova M, De Feo G, Parente R, De Pasquale T, Gravante C, Pucci S et al. Hereditary and acquired angioedema: Heterogeneity of pathogenesis and clinical phenotypes. *Int Arch Allergy Immunol* 2018; 175: 126-135.
25. Maurer M, Magerl M. Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options. *JDDG*; 2010.8:663-672.
26. Cesoni Marcelli A, Loffredo S, Petraroli A, Carucci L, Mormile I, Ferrara AL et al. Nailfold vide-ocapillaroscopic findings in bradykinin-mediated angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021; Vol.31(5) doi:10.18176/jiaci.0524.
27. Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. In *J Emerg Med* 2017; 10:15.
28. Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, Cabanas R. Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review. 2014; 6: 839-848.
29. Taşkıran MO. Ender görülen anjiyoödem tabloları ve anjiyoödemle karışabilen diğer durumlar. *Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics* 2014; 7: 59-66.
30. Craig T, Busse P, Gower RG, Johnston DT, Kashkin JM, Li HH et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121:673-679.
31. Henry Li H, Riedl M, Kashkin J. Update on the use of C1 esterase inhibitor replacement therapy in the acute and prophylactic treatment of hereditary angioedema. *Clin Rew Allergy Immunol* 2019; 56: 207-218.
32. Longhurst H, Zinser E. Prophylactic therapy for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin N Am* 2017; 37:557-570.
33. Katelaris CH. Acute management of hereditary angioedema attacks. *Immunol Allergy Clin N Am* 2017; 37: 541-556.
34. Longhurst H, Cicardi M, Craig T et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *The N Eng J Med* 2017; 376 (12): 1131-1140.
35. Bernstein JA, Henry Li H, Craig TJ, Manning ME, Lawo J-P, Machnig T et al. Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15:13.
36. Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C et al. Long-term outcomes with subcutaneous C1-Inhibitor replacement therapy for prevention of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Practice* 2019; 7:1793-1802.
37. Agboola F, Lubinga S, Carlson J, Lin GA, Dreitlein WB, Pearson SD. The effectiveness and value of lanadelumab and C1 esterase inhibitors for prophylaxis of hereditary angioedema attacks. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25:143-48.
38. Riedl MA, Bernstein JA, Craig T, Banerji A, Magerl M, Cicardi M et al. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema:design of the HELP study extension. *Clin Transl Allergy* 2017; 7:36.
39. Chen M, Riedl MA. Emerging therapies in hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin N Am* 2017; 37: 585-595.
40. Zuraw B, Lumry WR, Jonston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA et al. Oral once-daily berotralstat fort he prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148(1): 164-72.
41. Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, Fukuda T, Kohga K, Morita E et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: a phase 3 randomized trial. *Allergy* 2021; 76(6): 1789-99.

42. Lee A. Berotralstat: First approval. *Drugs* 2021;81: 405-409.
43. Longhurst H. Optimum use of acute treatments for hereditary angioedema: Evidence-based expert consensus. *Front Med (Lausanne)* 2018; 4: 245.
44. Williams AH, Craig TJ. Perioperative management for patients with hereditary angioedema. *Allergy Rhinol* 2015; 6: 50-55.
45. Sabharwal G, Craig T. Pediatric hereditary angioedema: an update. *F1000Res* 2017; 6:1205.
46. Bork K, Machnig T, Wulff K, Witzke G, Prusty S, Hardt J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15: 289.
47. Kaplan AP. Hereditary angioedema: Investigational therapies and future research. *Allergy Asthma Proc* 2020;41(Suppl 1):S51-S54.
48. Xu Y, Liu S, Zhang Y, Zhi Y. Does hereditary angioedema make COVID-19 worse? *World Allergy Organ J* 2020 Sep;13(9):100454. doi:10.1016/j.waojou.2020.100454.
49. Adesanya TMA, Campbell CM, Cheng L, Ogbogu PU, Kahwash R. C1 esterase inhibition: Targeting multiple systems in COVID-19. *2021;41:729-32.*
50. Aşık A, Mete Gökmen N. COVID-19 disease and hereditary angioedema. *Asthma Allergy Immunol* 2020;18:Supplement:1, 19-22.
51. Grumach AS, Goudouris E, Junior SD, Marcelino FC, Alonso MLO, Martins RO et al. COVID-19 affecting hereditary angioedema patients with and without C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:508-10.
52. Bostan OC, Gulseren T, Damadoglu E, Karakaya G, Kalyoncu AF. Effect of COVID-19 on hereditary angioedema activity and quality of life. *Allergy Asthma Proc* 2021;42:403-8.
53. Belbezier A, Arnaud M, Boccon-Gibod I, Pelletier F, McAvoy C, Gobert D et al. COVID-19 as a trigger of acute attacks in people with hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy* 2021;51: 947-50.
54. Fijen LM, Levi M, Cohn DM. COVID-19 vaccination and the risk of swellings in patients with hereditary angioedema. *2021 Sep 14;S2213-2198(21)00997-1.* doi: 10.1016/j.jaip.2021.08.039.
55. Veronez CL, Csuka D, Sheikh FR, Zuraw BL, Farkas H, Bork K. The expanding spectrum of mutations in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 2229-34.

5.5.2. EDİNSEL ANJİÖDEM

Özlem SU KÜÇÜK

Anjioödem (AE) dudakları, yüz, boyun, ekstremiteleri, oral kaviteyi, larinks ve gastrointestinal (GİS) mukozayı etkileyebilen derin dermis, subkütan ve submukozal dokuların sınırlı *gode* bırakmayan ödemi olarak tanımlanır.^{1,2} Artmış vasküler permeabilite sonucu intravasküler sıvının deri, GIS ve üst solunum yolu gibi çevre dokulara ekstrasvazyonuna bağlı ortaya çıkar.³ AE ilk kez 1882'de *Quincke* tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra 1888'de *W. Osler* hastalığın herediter (kalıtsal) olduğunu ortaya koymuştur. Son olarak 1963'te *Donaldson* ve arkadaşları hastalıkta, C1 inhibitörünün (C1INH) rolü üzerinde durmuşlardır.⁴ AE asıl olarak bağ dokusunun gevşek olduğu alanları etkiler.⁵ AE'yi diğer ödemlerden ayırt eden belli klinik özellikler vardır (Tablo 1).⁶ Tek başına, ürtiker eşliğinde veya mast hücre aracılı hastalıklarda anafilaksinin bir bulgusu olarak; bradikinin aracılı hastalıklarda ve enfeksiyonlar, nadir hastalıklar gibi durumlarda bilinmeyen mekanizmalarla veya idiyopatik AE şeklinde görülebilir. Mast hücre aracılı AE'de, mast hücre-medyatör salınımının diğer belirti ve bulguları sık görülür. Bununla birlikte, histaminerjik AE'de mast hücre degranülasyonunun belirtileri olmayabilir. Mast hücresi ve bradikinin aracılı AE tanıs ve terapötik yaklaşım açısından nispeten iyi tanımlanmış olsa da, bilinmeyen mekanizmalara sahip AE'yi yönetmek zordur. Doğru tanı için klinik paterni ve izole AE'nin olası nedenlerini aydınlatmak anahtar rol oynar.

Tablo 1. Anjioödemi Diğer Ödemlerden Ayıran Klinik Özellikler⁶

Anjioödem	Diğer ödem tipleri
Kendiliğinden sınırlanan, asimetrik dağılım	Kronik, persistan, simetrik
Dakikalar saatler içinde başlangıç	
Saatler- günler içinde spontan gerileme	
Yer çekiminden ve pozisyondan bağımsız tutulum	Yer çekimi ile ilişkili alanları etkileme eğilimi, pozisyonla ilişkili yakınma ve bulgular
Gevşek bağ dokularında (dudaklar, göz kapakları, boğaz, uvula, larinks, ekstremiteler, genital, barsak duvarı) tutulum	Altta yatan duruma bağlı olarak diğer alanlarda tutulum olması
Alerji veya anafilaksinin diğer bulgularıyla birliktelik*	Alerji ve anafilaksi bulgularının görülmemesi

*Histaminerjik anjioödem olgularında.

ANJİOÖDEM SINIFLAMASI

Anjioödem, mast hücre aracılı AE ve bradikinin aracılı AE olmak üzere iki ana klinik forma ayrılır (Tablo 2).⁶⁻⁸ Mast hücre aracılı AE genellikle ürtiker gibi mast hücre mediyatör salınımının belirti ve bulgularına eşlik eder ve alerjen temasından dakikalar ve saatler içinde başlar, 24-48 saat içinde geriler. Tetikleyiciler (ilaç, besin vb.) tanımlanabilir. GIS tutulumu sık görülmez. Genellikle antihistamin ve

Tablo 2. Anjioödem Tipleri (Bulgu Gelişiminden Sorumlu Mediyatöre Göre)⁶⁻⁸

Tip	Patofizyoloji	Etkilenen popülasyon	Sıklık
Bradikinin aracılı anjioödem (non-histaminerjik)			
HAE-1	C1-INH eksikliğine (<i>SERPING</i> 1 gen mutasyonu) bağlı C1-INH düzeyi düşüktür ve işlevi azalmış	Her iki cins	~ 1/ 50 000
HAE-2	C1-INH enzimi normal düzeyde, ancak işlevi çok azalmış	Her iki cins	~ 1/250 000
HAE-nC1-INH	C1INH hem enzim normal düzeyde hem de fonksiyon normal) Faktör XII, plazminojen, anjiopoetin1, kininojen 1 mutasyonlarına bağlı veya sebebi bilinmeyen	Kadınlarda daha sık	Bilinmiyor
C1-INH-AAE	Tüketime ya da C1INH'e karşı gelişmiş otoantikör blokajına bağlı edinsel C1INH eksikliği	Yaşlı hastalar Sıklıkla altta yatan hastalıklarla ilişkili (otoimmün, lenfoproliferatif)	~ 1/250 000
ACEI-AAE	Bradikinin katabolizmasında inhibisyon	Afro-Amerikalarda artmış olmakla birlikte tüm toplumlarda	~ 1/250
InH-AAE	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Mast hücre aracılı anjioödem (histaminerjik)			
Akut ürtikere eşlik eden AE	Histamin salınımı	Her iki cins	Toplumun ~ %20
Anafilaksi komponenti olan AE (IgE aracılı)	Histamin salınımı	Her iki cins	Toplumun ~ %0,3-5,1
Kronik ürtikere eşlik eden AE	Histamin salınımı	Erişkinlerde sık, Kadınlarda 2 kat daha sık	Toplumun ~ %1 AE olguların %10'unda tek bulgu

HAE: Hereditör anjioödem; C1INH: C1 esteraz inhibitör; *SERPING*: Serpin ailesi G üyesi; ACEI: anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü.

kortikosteroid tedavisine iyi yanıt verir. Bradikinin aracılı AE, izole AE ile seyreden nadir görülen bir hastalık spektrumunu kapsar. Ürtikere eşlik etmez ve alerjik reaksiyon bulguları göstermez. Genellikle saatler, günler içinde ortaya çıkar. Tetikleyici ile başlangıç bulguları arasında ilişki açık değildir. GIS tutulumu siktir. Antihistamin tedavisine dozdan bağımsız olarak yanıt yoktur. Kortikosteroid tedavisine de yanıt alınmaz ve adrenaline karşı yanıt hafif olup geçici klinik yarar sağlar (Bkz: Herediter AE Tablo 1).⁵ Bradikinin aracılı AE, C1INH eksikliği veya işlevsizliğine bağlı olarak herediter veya edinsel(edinsel) olarak ortaya çıkar.⁹ Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EACCI) sınıflamasına göre ürtika (*wheal*) olmadan izole AE ayrı bir hastalık olup sebebine ve tedavi yanıtına göre edinsel ve herediter olarak sınıflandırılır. Buna göre dört tip edinsel(AAE) ve üç tip herediter (HAE) AE tanımlanmıştır.⁸

AKİZ (EDİNSEL) ANJİÖDEM (AAE)

1. **IH-AAE:** Antihistaminler ile tedaviye yanıt veren nedeni bilinmeyen AAE-İdiyopatik histaminerjik AE
2. **InH-AAE:** Antihistaminler ile tedaviye yanıt vermeyen nedeni bilinmeyen AAE- İdiyopatik non-histaminerjik AE
3. **ACEI-AAE:** Anjiotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisinden sonra ortaya çıkan edinsel AE
4. **C1-INH-AAE:**C1-inhibitör eksikliği nedeniyle ortaya çıkan edinsel AE

C1 ESTERAZ İNHİBİTÖR EKSİKLİĞİNE BAĞLI EDİNSEL ANJİÖDEM (C1-INH-AAE)

Ürtikere eşlik etmeyen bir AE, yüksek doz antihistamine yanıt vermiyorsa ya da spesifik bir ilaç ya da besin alımından sonra tekrarlamaya göstermiyorsa bradikinin aracılı AE yapan sebepler akla gelmelidir. Bradikinin aracılı AE'nin ana nedeni C1-INH eksikliğidir.¹⁰ C1-INH eksikliği genetik (HEA) veya edinsel (AAE) eksikliğe veya işlevsizliğe bağlı ortaya çıkar. İlk kez 1972'de *Caldwell* ve ark. 1972 yılında lenfosarkom zemininde C1-INH eksikliği olan ve tekrarlayan AE atakları geçiren 49 yaşında bir hastada AAE'yi tanımladılar.¹¹ C1-INH eksikliğine bağlı AAE'yi, HEA'dan ayırmak için aşağıdaki beş karakteristik özellik değerlendirilmelidir.^{9,10}

1. C1-INH'in edinsel eksikliği
2. Klasik kompleman yolağının hiperaktivasyonu
3. Tekrarlayan AE atakları
4. AE için negatif aile öyküsü
5. Yaşamın dördüncü dekadından sonra başlangıç

C1-INH-AAE, AAE'nin bir alt grubu olup sistemik hastalıklarla ilişkilidir.¹²

Epidemiyoloji: Nispeten nadir ve sporadik görülen bir tablodur. Her 10 HAE hastası için bir C1-INH-AAE hastası tanımlandığından, görülme sıklığının 1/100 000- 1/ 500 000 arasında olduğu tahmin edilmektedir.¹³ İki (İngiltere ve Danimarka) ülkenin ulusal serilerinde tüm AE olgularının %6- %10'unu C1-INH-AAE hastalarının oluşturduğu bildirilmiştir.^{14,15} C1-INH bağlı AAE'de, C1-INH geninde (*SERPING1*) mutasyon yoktur ve ailede AE öyküsü bulunmaz. Cinsiyet ve ırk ayrımı gözetmeksizin tüm bireyler hastalıktan eşit derecede etkilenir. Hastalık özellikle otoimmün veya lenfoproliferatif hastalığı olan yaşlılarda daha sık gözlenir. C1-INH-AAE hastalarının plazmaları üzerinde yapılan çalışmalarda, C1-INH ve klasik kompleman yolağının komponentlerinin tüketimi ve ataklar sırasında AE'ye neden olan bradikinin salınımı ile kontak sistemin aktivasyonu gösterilmiştir. Hastalarda sıklıkla altta yatan lenfoproliferatif hastalık, doğrudan C1 ve C1-INH tüketimine yol açabilir.¹²

Risk faktörleri: C1-INH-AAE'nin en sık sebepleri B hücreli lenfoproliferatif hastalıklar ve otoimmünitedir. Lenfoproliferatif hastalıklar önemi bilinmeyen monoklonal gammopatiden (*MGUS*) B hücre malignitelerine kadar değişebilen hastalık spektrumunu kapsar. Hastaların %35'inde *MGUS* mevcuttur. İndolan lenfoma, özellikle splenik marjinal zon lenfoma ve *MGUS* C1-INH-AAE'ye en sık eşlik eden durumlar olarak bildirilmiştir.^{10,16} C1-INH-AAE'ye eşlik eden diğer durumlar, edinilmiş immünyetmezlik sendromu, multipl miyelom, *Waldenström* makroglobulinemisi, sistemik lupus eritematozus, *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis* [(*EGPA*), *Churg-Strauss* sendromu], ksantomatozis, hepatit B ve diğer enfeksiyonlardır. C1-INH-AAE olgularının yaklaşık %70'inde ilişkili bir hastalık tespit edilmiştir. Bu hastaların yarısı malign (*Hodgkin*-dışı lenfoma), diğer yarısı ise benign durumlardır. İlişkili hastalıklar AE başladıktan yıllar sonra belirgin hale gelebilir. Bir çalışmada, hastaların %62,5'ine AE ile birlikte veya AE başladıktan yedi yıl içinde *Hodgkin* dışı lenfoma tanısı konulduğuna dikkat çekilmiştir.¹²

Klinik özellikler: C1-INH-AAE, hastaların %94'ünde 40 yaşından sonra başlar. Aile öyküsü yoktur. C1-INH-AAE klinik olarak geçici gode bırakmayan, ürtiker plaklarının eşlik etmediği, asimetrik ödem atakları ile karakterizedir. Ancak kronik lenfatik B hücreli bir lösemi hastasında hem C1-INH-AAE hem de kronik spontan ürtiker birlikte tanımlanmıştır.¹⁷ Ödem tipik olarak 2-5 gün sürebilir. Genellikle yüz, dudaklar, dil, larinks, ekstremiteler ve genital organlara lokalizedir. Ataklar sıklıkla travma, stres, viral enfeksiyonlarla tetiklenir, fakat çoğunlukla tetikleyiciyi saptamak zordur. AE, GİS'i etkileyebilir ve intestinal ödeme yol açabilir. İntestinal ödemi olan hastalarda kolik tarzında karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyare görülebilir. Yüz ödemi ve karın ağrısı C1-INH-AAE hastalarında en sık bildirilen semptomlardır. Hastalık yaşamı tehdit edebilir ve akut laringeal ödem en önemli mortalite sebebidir. Hastaların %50'sinde üst hava yolu ödemi ve anoksik beyin hasarı veya üst hava yolu obstrüksiyonuna bağlı ölüm görülebilir.¹⁸ C1-INH-AAE ile HAE karşılaştırıldığında klinik bulgular arasında bazı farklar vardır. GİS atakları, HAE'ye göre daha az görülür. Bu ataklar HAE tip 1 ve 2'de yaklaşık %80 iken C1-INH-AAE'de %50'den azdır. C1-INH-AAE'de AE, HAE tip 1 ve 2'nin aksine yüzü ekstremitelerden daha fazla etkiler. C1-INH-AAE'de ataklardan önce eritema marginatum gelişimi HAE tip 1 ve 2'ye göre oldukça nadirdir.^{9,10}

Patofizyoloji: C1-INH bir serin proteaz inhibitörü olup klasik kompleman sisteminde C1r ve C1s'yi inhibe ederek kallikrein-kinin sisteminde FXIIa ve kallikrein, kallikrein-kinin ve koagülasyon sistemlerindeki FXIa'nın üretimini engeller. C1-INH, FXIIa ve kallikrein üzerindeki inhibitör etkisiyle bradikininin artışı kontrol eder. C1-INH protein eksikliği veya işlevsizliği, kallikrein-kinin sisteminde aşırı aktivasyona neden olarak bradikinin üretimine yol açar. Bradikinin endotel hücrelerdeki bradikinin B2 reseptörlerine bağlanması, nitrik oksit üretimine, damar duvarında düz kasların gevşemesine ve vasküler geçirgenliğin artmasına yol açar. Vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı ve lokalize sıvı ekstrasvazasyonu AE'ye neden olur.¹⁰ C1-INH-AAE'de iki ana mekanizma C1-INH eksikliğine yol açabilir:

1. Neoplaziye bağlı olarak C1-INH'nin aşırı tüketimi (Tip I),
2. Anti- C1-INH otoantikör üretiminin yol açtığı C1-INH işlevsizliği (Tip II).

C1-INH-AAE, tip I (C1-INH otoantikörlerin görüldüğü) ve tip II (C1-INH otoantikörlerin görülmediği) olmak üzere iki sınıfa ayrılmıştır. İlk olgular lenfoproliferatif hastalıklara eşlik ettiğinden tip I ve tip II C1-INH-AAE için lenfoproliferasyon ve otoimmünitenin tek bir şekilde sorumlu olabileceği düşünülmüştür ve lenfatik dokudan tüketim nedeniyle C1-INH'nin azaldığı kanıtlanmıştır.¹⁰ *Geha* ve ark. B hücreli lenfoproliferatif hastalıklarda C1-INH tüketim mekanizmasının idiyotip/anti-idiyotip immün kompleks mekanizmasına bağlı olabileceğini göstermişlerdir.¹⁹ *Jackson* ve ark. tarafından C1-INH'a karşı otoreaktif IgG'nin keşfi C1-INH-AAE olgularının bir kısmında otoimmün temeli ortaya koymuştur.²⁰ B hücreli lenfoproliferatif hastalıklarda hem tip I hem de tip II AAE eş oranda bulunabilmekte ve monoklonal paraproteinemi anti- C1-INH otoantikör üretiminden sorumlu olabilmektedir. Diğer yandan altta B hücreli lenfoproliferatif hastalık olsun ya da olmasın anti- C1-INH otoantikörleri AAE hastalarında bulunabilmektedir. Bu iki mekanizmanın birlikte görüldüğü olgu serileri bildirilmiştir. C1-INH-AAE tip I hastalarında da C1-INH'ye karşı başlangıçta ya da hastalık ilerledikçe otoantikör gelişebilmektedir. C1-INH-AAE'de tip I ve tip II'nin özellikleri, özellikle MGUS hastalarında bildirilmiştir.

Tanı: Önce hastalar iki ana kategoriye göre değerlendirilmelidir: Histamin aracılı veya bradikinin aracılı AE. Histamin aracılı AE tipik olarak ürtikere eşlik eder ve antihistaminlere, glukokortikoidlere ve/veya adrenaline yanıt verir. Oysa bradikinin aracılı AE'de kaşıntı, ürtika görülmez ve antihistaminlere ve adrenaline yanıt yoktur (Bkz: Hereditör AE Tablo 1).¹⁰

Bradikinin aracılı AE nedenleri arasında bradikinin yıkımında azalmaya yol açan ACEI ile uyarılan AE ve bradikinin aşırı üretimine yol açan hereditör ve edinsel C1-INH eksiklikleri yer alır. Hereditör ve edinsel C1-INH eksikliklerinde kompleman düzeylerinde değişiklikler görülür.¹⁰

C4 ve C1-INH konsantrasyonu, C1-INH işlevi (fonksiyonu) ve C1q ölçümleri ile hereditör ve edinsel C1-INH eksiklikleri birbirinden ayrılabilir (Bkz: Hereditör AE Tablo-II). C1-INH eksikliğine bağlı hereditör ve edinsel AE'nin klinik özellikleri birbirine benzer. Ancak HAE'li hastalarda, semptomlar yaşamın birinci ve ikinci dekadında görülürken C1-INH eksikliğine bağlı AAE'de semptomlar dördün-

cü dekatttan sonra başlar. Aynı zamanda HAE tip I'de C1-INH eksikliği ve HAE tip II'de düşük C1-INH işlevi çoğu olguda (yaklaşık %75) ailesel geçiş gösterirken, C1-INH-AAE için böyle bir durum söz konusu değildir. Negatif aile öyküsü ile birlikte C1-INH eksikliği veya işlevsizliği ile düşük C1q düzeyi C1-INH-AAE için tanı koydurucudur. C1-INH-AAE'de C1-INH konsantrasyonu normal veya düşük, C1-INH işlevi ve C4 ile C1q düzeyleri düşüktür.¹⁰ Anti- C1-INH otoantikörleri için, plazmada antikörlerin nötralize etme kapasitesini ölçen enzime bağlı immünosorban testi (*ELISA*) geliştirilmiştir.²¹ Anti- C1-INH otoantikörleri ancak özelleşmiş laboratuvarlarda ölçülebilmektedir.^{10,13}

Gastrointestinal ödem atakları sırasında, abdominal ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi taramasında bağırsak duvarında ödematöz kalınlaşma, bağırsak çevresinde sıvı bir tabaka ve büyük miktarlarda serbest periton sıvısı gösterilebilir. Histolojik bulgular diğer AE tipleri ile benzerlik gösterir. Histopatolojide seyrek perivasküler mononükleer hücre infiltratı ve retiküler dermal, subkütanöz veya submukozal ödem görülebilir.⁹

Tedavi: Semptomların kontrol altına alınmasının yanında altta yatan hastalığın saptanması ve tedavisi de amaçlanmalıdır.

Semptom kontrolü: HAE'de etkili bulunan tedavilerin (C1-INH konsantresi, *icatibant*, *ecallantide*, traneksamik asit ve androjenler) kullanımıyla bradikinin aktivitesi düzenlenerek semptomatik tedavi sağlanır.^{9,10} Temel olarak bradikinin aracılı AE'yi alevlendiren tetikleyicilerden (sosyal stresörler, travma, ekzojen östrojenler, tamoksifen, ACEİ'ler) kaçınılması önerilir. Böylelikle atak sıklığı azalır veya ataklar önlenmiş olur.¹³ C1-INH-AAE'de laringeal ödem görülebilir. Bu durum için yazılı olarak bir acil durum planı oluşturulmalıdır.¹⁰ Hastaların akut tedavileri ve profilaksi planları için kallikrein-bradikinin sistemini hedefleyen ilaçlara erişimleri sağlanmalıdır.^{9,10}

Akut tedavi: Tedavide her bir atak şiddeti ve süresinin azaltılması amaçlanır. 2014 yılındaki bir uzlaşma toplantısında C1-INH konsantrasyonunun akut atakta etkili olabileceği bildirilmiştir. Ancak bazı hastalarda C1-INH konsantrasyonu tedavisine direnç görülebilir; özellikle anti- C1-INH otoantikörleri pozitif olan hastalarda tedavi yanıtı için sıklıkla daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulur.⁶ Literatürde bradikinin B2 reseptör antagonisti *icatibant*'ın ve kallikrein inhibitörü *ecallantide*'in akut AAE tedavisinde başarıyla kullanıldıkları bildirilmiştir. *İcatibant* özellikle C1-INH konsantrasyonu tedavisine dirençli yüz ve laringeal AAE ataklarında etkili olmuştur. Benzer şekilde *ecallantide*, C1-INH konsantrasyonu tedavisine yanıtız veya kısmi yanıt veren yüz atakları olan hastalarda etki göstermiştir. Bu sonuçlar semptom gelişiminde anahtar adım olarak bradikinin B2 reseptörlerine bağlanan bradikininin önemini göstermektedir.¹⁰

Profilaksi: Akut atakların önlenmesi ya da atakların süresinin ve şiddetinin azaltılması (uzun süreli profilaksi) ya da cerrahi bir işlem gibi atak tetikleyicisi olarak bilinen planlı bir girişim sırasında görülebilecek atakların önlenmesi(kısa süreli profilaksi) amaçlanır.¹⁰

Kısa süreli profilakside C1 INH konsantrasyonu önerilmektedir.¹⁰

Uzun süreli profilakside; C1-INH konsantrasyonu, traneksamik asit ve androjenler kullanılır.^{9,10} C1-INH konsantrasyonu haftada iki veya üzerinde atak geçiren seçilmiş

hastalarda uzun süreli profilakside kullanılabilir. Eğer uzun süreli profilaksi gerekli ise hastaların kendileri uygulama yapabilirler ve bu şekilde hastaların yaşam kalitesi artabilir. Traneksamik asit profilaktik tedavide başarıyla kullanılabilir. Ancak potansiyel yan etkileri ve tromboemboli riski özellikle malignitesi olan hastalarda dikkate alınmalıdır. Androjenler C1-INH-AAE hastalarında etkili bir tedavi seçeneğidir. Uzun süreli kullanımlarında karaciğer fonksiyon testleri, lipidler, kan basıncı, kilo, menstrüel düzensizlikler, karaciğer ultrasonografisi düzenli olarak kontrol edilmelidir. Yan etkileri ve diğer tedavilere göre daha düşük etkileri nedeniyle belirtilen diğer tedavi seçenekleri androjenlere göre daha fazla tercih edilir. Taze dondurulmuş plazma C1-INH-AAE tedavisinde araştırılmamıştır.

Altta yatan sistemik durumlar ve C1-INH eksikliğine bağlı edinsel anjiödem tedavisi: İlişkili durumların kontrolünün sağlanması tam veya kısmi remisyonu gerçekleştirebilir. Rituksimab (CD20'ye karşı monoklonal antikor) C1-INH-AAE tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. Çoğu olguda C1-INH'ı normale düzeylere getirerek AE'de uzun süreli remisyona sağlayabilir. Lenfoproliferatif hastalıktan ve anti-C1-INH antikorundan bağımsız olarak rituksimab tedavisine değişen derecelerde yanıt alınabilir. Kemoterapi rejimi altta malign lenfoproliferatif hastalığı olan dokuz C1-INH-AAE hastasında remisyona sağlamıştır.²²

Prognoz: C1-INH-AAE tanısı alan hastalar altta yatabilecek lenfoproliferatif ve /veya otoimmün hastalıklar açısından değerlendirilmelidir. Bu hastalarda lenfoproliferatif hastalık görülme oranı %70'in üzerindedir.¹⁰ Tanı sırasında lenfoproliferatif hastalık bulunmasa da tanı sonrası gelişebilecek lenfoproliferatif hastalıklar açısından dikkatli olunmalı ve hastalar periyodik aralıklarla taramalardan geçirilmelidir. Genel topluma göre bu grupta *Hodgkin* dışı lenfoma görülme sıklığı yüksektir.²³ Altta yatan hastalıkların tedavisiyle (rituksimab veya kemoterapi) C1-INH-AAE hastalarında tam ya da kısmi remisyona sağlanabilir.

İDİYO PATİK HİSTAMİNERJİK EDİNSEL ANJİÖDEM (IH-AAE)

Spontan ürtiker ve AE birlikteliği 6 haftadan uzun sürüyor ise kronik spontan ürtikerin klinik spektrumu içine girer. Bu tip AE, genellikle tanınmayan alerjik veya alerjik olmayan uyaranlarla tetiklenir. Antihistamin tedavisi ile hastaların önemli bir kısmında nöksler durduğundan, bu tip AE 'histaminerjik' olarak tanımlanır. Patogenezde kutanöz mast hücrelerinin ve / veya kan bazofil degranülasyonunun ve histamin aracılı salınımının rol oynadığını belirtir. Sıklıkla AE hastalarının değerlendirilmesinde başlangıç noktası, nedeni belirlemektir. Semptomların nüks etmesi, ekzojen bir uyaranla ilişkili ve pozitif bir deri *prick* testi ve / veya klinik olarak uyumlu spesifik IgE'nin saptanması ile doğrulanırsa alerjiden şüphelenilir. Akut AE hastalarında ilaç, besinler, böcek ısırıkları, böcek sokmaları veya diğer çevresel alerjenler gibi uyaranlarla ilişki sıktır. Bununla birlikte, enfeksiyon veya otoimmün hastalık ile AE arasındaki güçlü nedensel ilişkinin doğrulanması genellikle zordur. Alerji ve diğer nedenler göz ardı edildiğinde ve bir etiyoloji tespit edilemediğinde, IH-AAE idiyopatik veya spontan olarak tanımlanır.⁵

Klinik: IH -AAE; maksimum altı saat içinde hızla gelişir. Tetikleyici faktörler tanımlanmamış ve ilaç öyküsü belirsizdir. Çoğunlukla yüz etkilenir. GİS ve larinjeal mukoza korunmuş ve AE nedeniyle ölüm bildirilmemiştir. Ataklar, antihistaminlerle önlenirken, kortikosteroidlere ve adrenaline yanıt verir. Aile öyküsü negatiftir ve ilişkili bir hastalık yoktur.¹³

Tanı: Hastalığın diğer herediter ve edinsel AE tablolarından ayrımı gerekir. AE'ye özgü bir algoritmanın yokluğunda, ürtiker tanısı için ürtiker tanı kılavuzlarının uygulanması mantıklıdır.²³ IH-AAE, idiyopatik tekrarlayan ürtikere benzer bazı klinik ve patogenetik özellikleri ile en yaygın AE şeklidir. Klinik özellikler, dışlama bulguları ve terapötik yanıt ile tanı konulur.¹³

Tedavi: Temel tedavide antihistamin ve kortikosteroidler kullanılır. Standart doz antihistamin tedavisine yanıt yoksa doz dört kat kadar artırılabilir. Doz artışına yanıt alınmazsa omalizumab (anti-IgE antikoru) tedavisine geçilir.¹³

İDİYOPATİK NONHİSTAMİNERJİK EDİNSEL ANJİÖDEM (INH-AAE)

Bu ailesel ve kalıtsal olmayan bir AE türüdür. InH-AAE için bilinen nedenler dışlanmıştır. Antihistamin tedavisine yanıt yoktur. Bazı uzmanlar bu AE tipinin, farklı, homojen bir hasta grubunu kapsayabileceğine inanmaktadırlar.¹³ İlk zamanlarda bu terim, traneksamik asidin profilaktik kullanımına dikkat çekici bir yanıtı olan bir grup AE'li hastayı tanımlamak için kullanılmıştır.²⁴ Traneksamik asidin olumlu etkisi benzer özelliklere sahip başka bir grup AE hastasında da bildirilmiştir, ancak bu durum 'sporadik idiyopatik bradikinin anjioödem'i olarak tanımlanmıştır.²⁵ Bradikininin patogeneze rol oynadığına dair deneysel kanıtlar hala sınırlıdır. Bradikininin reseptör antagonisti *icatibant*'ın antihistamin tedavisine yanıt vermeyen AE'de etkinliğini gösteren olgu raporları da patogeneze rol oynayan mediyatörün bradikinin olduğunu desteklemektedir.¹³

Klinik özellikler: Literatürde sadece iki sınırlı hasta serisinin InH-AAE'yi temsil ettiği düşünülmektedir. Erkeklerde daha sık görülen hastalığın başlangıç yaşı 36 ile 42 arasındadır. En sık tutulum yeri yüzdür. Bunu üst solunum yolları ve abdomen tutulumu izler. Literatürde tek bir hastada üst hava yolu ödemi için invaziv tedavi (endotrakeal entübasyon) gerektiği bildirilmiştir. Ortalama atak süresi 48 saatin altındadır ve nüks siktir. Hastaların yarısından fazlası traneksamik asit ile sürekli profilaksiye ihtiyaç duyar.¹³

Tanı: Hastanın antihistamin tedavisine yanıt vermemesine dayanır.¹³ Hastalığın tanısında kullanılan herhangi bir laboratuvar parametre yoktur.

Tedavi: InH-AAE ataklarının günümüzde etkili bir tedavisi yoktur. Başta traneksamik asit olmak üzere, yüksek doz antihistaminler, *icatibant*, *ecallantide*, C1-INH konsantreleri, kortikosteroidler, omalizumab ve diğer tedavi ajanları kullanılmaktadır. Traneksamik asit plazminojen aktivasyonunu inhibe eder ve faktör XII aktivasyonunu ve plazmin tarafından C1-INH tüketimini sınırlar. Sonuç olarak bradikinin oluşumu azalır. *İcatibant*, *ecallantide* ve C1-INH konsantreleri sınırlı

sayıda olguda kullanılmış, olgularda tam ve parsiyel yanıtlar alınmıştır. Literatürde olgu raporları ve serilerinde InH-AAE hastalarında omalizumabın etkili olduğu bildirilmiştir.^{26,27} Klinik olarak omalizumab tedavisiyle iyileşme sağlamış bir olguda tedavi sırasında bazofillerdeki FcεRI reseptör dansitesinde devamlı bir düşüş saptanmıştır. Bu sonuç omalizumab tedavi etkinliğinin ve enjeksiyonlarının aralıkları ve dozlarının belirlenmesinde FcεRI reseptör dansitesinin bir belirteç olarak kullanılabileceği düşüncesini de doğurmuştur.²⁸ Omalizumab 150 veya 300mg /ay subkutan olarak kullanılmıştır.²⁶⁻²⁸

ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ İLE İLİŞKİLİ EDİNSEL ANJİYOÖDEM (ACEI-AAE)

Acil servislere başvuran AE'li hastaların %40'a varan bir grubunu ACEI-AAE hastaları oluşturmaktadır.²⁹ ACE inhibitörleri AAE'nin ortaya çıkması için öngörülemez ve önemli bir nedendir. Bu, bradikininin azalan parçalanmasının sonucu ortaya çıkan ve iyi bilinen bir yan etkidir. ACE, bradikininin inaktif peptidlere parçalanmasında rol oynar. Bu enzimin inhibisyonu, plazma bradikinin seviyelerinin yükselmesine neden olur. ACEI tipik olarak ürtiker olmadan AE'yi tetikler. İlaç kesildikten aylar sonra bile kendiliğinden AE tekrarlayabilir. Anjiyotensin reseptör blokerleri de benzer bulgulara neden olabilirler. ACEI-AAE hastalarının bir kısmında (%1,5-10) anjiyotensin reseptör blokerleri (sartanlar) ile ilişkili AE gelişebilir.⁵ Sartanlarla ilgili mekanizma yeterince aydınlatılamamıştır.^{6,30} Son zamanlarda, ACEI ve bazı anti-diyabetik ilaçların [(dipeptidil peptidaz- 4 inhibitörleri (DPP-4)] alımından sonra ortaya çıkan AE olguları tanımlanmıştır. Bu ilaç kombinasyonları aynı zamanda kanda bradikinin seviyelerinin artmasına neden olur. AE'ye neden olan diğer ilaçlar, kanda bradikinin seviyelerini yükselten anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörleri, direkt renin inhibitörü (aliskiren), rekombinant doku plazminojen aktivatörüdür (alteplaz). İmmünoşüpresif ilaçlar, *mammalian target of rapamycin (mTOR; sirolimus, everolimus)* ve kalsiyum antogonistleri de ACEI ile birlikte AE olasılığını artırır.^{9,30,31}

Sıklık: Hipertansif hastaların kohort analizleri, ACEI alan hastaların %0,1-0,7'sinde AE görüldüğünü ortaya koymaktadır.^{5,30} Siyahlarda beyazlara göre 3-4,5 kat daha siktir.⁹

Klinik bulgular: 65 yaş üstünde ve kadınlarda daha siktir. ACEI tedavisinin başlanması ile bulguların başlaması arasındaki süre birkaç saatten birkaç yıla kadar büyük değişiklik gösterebilir. Olguların %50'sinde tedavinin ilk haftası gibi erken dönemde bulgular ortaya çıkar.^{32,33} Bazen AE veya GİS semptomları ACEI /sartan tedavisinin başlanmasından yıllar sonra ortaya çıkabilir.³⁴ ACEI-AAE olgularının %25-39'unda potansiyel olarak letal olabilecek şekilde üst hava yolları tutulumu görülür.⁵ Ödem genellikle yüzde ortaya çıkar, bunu dil, boyun ve üst solunum yollarının tutulumu izler. ACEI ile uyarılan GİS'ı tutan AE atakları nadiren bildirilmiştir.⁵ ACEI-AAE'ye bağlı laringeal ödemden ölümler bildirilmiştir. AE günlük ilaç alımına rağmen aralıklı olarak ortaya çıkabilir. ACE inhibitörünün kesilmesinden sonra ataklar bazen birkaç hafta veya birkaç ay daha sürebilir.³⁵

Tanı: ACEI alan hastalarda başka nedenlerle açıklanamayan AE varsa tanı konulur.

Tedavi: Nüksleri önlemek için, ilaç derhal kesilmelidir. Ancak ACEI'nın kesilmesi tedavide %100 etkili değildir. Öte yandan, AE'ye rağmen ACEI'nın kullanılmaya devam edilmesi, ciddi morbidite ile tekrarlayan AE sıklığında belirgin bir artışa yol açar. ACEI kesildikten sonra AE'nin devam etmesinin nedeni net değildir. Patofizyoloji, C1 inhibitörü eksikliğine bağlı HAE tedavisi için lisanslanan bradikinini hedefleyen ilaçların ACEI-AAE'deki bulguların düzelmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Kortikosteroid ve adrenalinin etkinliğinin olmaması nedeniyle, bradikinini hedefleyen ilaçların bazıları ACEI-AAE'de endikasyon dışı kullanılmıştır. Ataklar bazen ilaç kesildikten haftalar veya aylar sonra yineleyebilir.³⁵ ACE inhibitörünü kestikten birkaç ay sonra bile düzelmeyen bireylerin AE'leri için alternatif bir neden olması muhtemeldir ve tesadüfen bir ACE inhibitörü kullanıyor olabilirler. ACE inhibitörleri, AE öyküsü olan hastalarda kontrendikedir ve alternatif bir antihipertansif ilaç ile değiştirilmelidir.⁵

ANJİÖDEMİ TAKLİT EDEN DURUMLAR

Kontakt dermatit, selülit, erizipel, rozasea, otoimmün hastalıklar, superior vena kava sendromu, parazitik enfeksiyonlar, hipotiroidizm veya keilitis granulomatoza gibi durumlar AE ile karıştırılabilir. Eritem, pruritus ve yanma gibi bulgular kontakt dermatiti işaret eden bulgular olup, iyileşme AE'de görülmeyen deskuamasyon ile olur. Selülit ve erizipele eritem, ağrı ve kaşıntı eşlik edebilir. Rozaseada AE'de görülmeyen yüzde *flushing* ve sıcaklık hissi vardır. Bleforaşalazi sendromu etkilenmiş deride atrofi ve renk değişikliğine yol açan üst göz kapağında tekrarlayan bilateral veya unilateral ödem atakları ile karakterizedir. Hipotiroidizm ciddi durumlarda miksödeme, persistan yaygın ödem veya yüzün ödeme neden olur. Amerikan tripanozomiyazisi (*Chagas hastalığı*) Romana işareti olarak bilinen belirgin palpebral ve periorbital ödeme neden olur. *Melkersson- Rosenthal* sendromu veya *Miescher* keiliti (keilitis granulomatoza) nadir bir hastalıktır. Başlangıçta tekrarlayan sonra giderek artan yüz ve dudak ödemi ile karakterizedir. Coğrafik dil ve nörolojik bulgular tanyaya yardımcı olabilir. Yaygın tekrarlayan ödem bazı kadın hastalarda menstrüasyon sırasında görülebilir.^{7,10}

Kaynaklar

1. Depetri F, Tedeschi A, Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. Eur J Intern Med 2019;59: 8-13.
2. Busse PJ, Smith T. Histaminergic Angioedema. Immunol Allergy Clin North Am. 2017;37(3):467-81.
3. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. J Am Acad Dermatol 2005;53(3):373-88; quiz 389-92. Review.
4. Stone C, Brown NJ. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor and Other Drug-associated Angioedema. Immunol Allergy Clin North Am 2017;37(3):483-95.

5. Nedelea I, Deleanu D. Isolated angioedema: An overview of clinical features and etiology (Review) *Exp Ther Med* 2019;17(2):1068-72.
6. Craig TJ, Bernstein JA, Farkas H, Bouillet L, Boccon-Gibod I. Diagnosis and treatment of bradykinin-mediated angioedema: outcomes from an angioedema expert consensus meeting. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;165(2):119-27.
7. Lenschow M, Bas M, Johnson F, Wirth M and Strassen U. A score for the differential diagnosis of bradykinin- and histamine-induced head and neck swellings. *Otorhinolaryngol* 2018;275(7): 1767-73.
8. Mauer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *Allergy* 2018;73(8):1575-96.
9. Kazandjieva J, Christoff G. Angioedema as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2019;37(6):636-43.
10. Otani IM, Banerji A. Acquired C1 Inhibitor Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37: 497-511.
11. Caldwell JR, Ruddy S, Schur PH, Austen KF. Acquired C1 inhibitor deficiency in lymphosarcoma. *Clin Immunol Immunopathol* 1972; 1:39-52.
12. Cicardi M, Beretta A, Colombo M, Gioffre D, Cugno M, Agostoni A. Relevance of lymphoproliferative disorders and of anti – C1 inhibitor autoantibodies in acquired angio -oedema. *Clin Exp Immunol* 1996;106: 475.
13. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the hereditary Angioedema international working group. *Allergy* 2014;69: 602 – 16.
14. Jolles S, Williams P, Carne E, Mian H, Huissoon A, Wong G et al. A UK national audit of hereditary and acquired angioedema. *Clin Exp Immunol* 2014 Jan; 175(1): 59–67.
15. Bygum A, Vestergaard H. Acquired Angioedema - Occurrence, Clinical Features and Associated Disorders in a Danish Nationwide Patient Cohort. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162(2):149-55.
16. Castelli R, Wu MA, Arquati M, Zanichelli A, Suffritti C, Rossi D et al. High prevalence of splenic marginal zone lymphoma among patients with acquired C1 inhibitor deficiency. *Br J Haematol* 2016;172: 902-8.
17. Klossowski N, Braun SA, von Gruben V, Losem C, Plewe D, Homey B, et al. Acquired angioedema with C1 -INH deficiency and accompanying chronic spontaneous urticaria in a patient with chronic lymphatic B cell leukemia. *Hautarzt* 2015;66: 723-5.
18. Dobson G, Edgar D, Trinder J. Angioedema of the tongue due to acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Anaesth Intensive Care* 2003;31: 99 –102.
19. Geha RS, Quinti I, Austen KF, Cicardi M, Sheffer A, Rosen FS. Acquired C1-inhibitor deficiency associated with antiidiotypic antibody to monoclonal immunoglobulins. *N Engl J Med* 1985; 312:534-40.
20. Jackson J, Sim R, Whelan A, Feighery C. An IgG autoantibody which inactivates C1-inhibitor. *Nature* 1986; 323:722-4
21. Engel R, Rensink I, Roem D, Brouwer M, Kalei A, Perry D et al. ELISA to measure neutralizing capacity of anti- -C1- inhibitor antibodies in plasma of angioedema patients. *J Immunol Methods* 2015;426: 114 – 9.
22. Hassan A, Amarger S, Tridon A, Ponard D, Souteyrand P, D’Incan M. Acquired Angioedema Responding to Rituximab. *Acta Derm Venereol* 2011;91:733-4
23. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria *Allergy* 2018;73(7):1393-1414.
24. Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale LC, Gioffre D, Agostoni A. Idiopathic nonhistaminergic angioedema. *Am J Med* 1999; 106:650–54.
25. Du-Thanh A, Raison-Peyron N, Drouet C, Guillot B. Efficacy of tranexamic acid in sporadic idiopathic bradykinin angioedema. *Allergy* 2010;65: 793–95
26. Sands MF, Blume JW, Schwartz SA. Successful treatment of 3 patients with recurrent idiopathic angioedema with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:979–8.


27. Faisant C, Du Thanh A, Mansard C, Deroux A, Boccon-Gibod I, Bouillet L. Idiopathic non-histaminergic angioedema: successful treatment with omalizumab in five patients. *J Clin Immunol* 2016;37: 80–4.
28. Bucher MC, Petkovic T, Helbling A, Steiner UC. Idiopathic non-histaminergic acquired angioedema: a case series and discussion of published clinical trials. *Clin Transl Allergy* 2017; 7: 27.
29. Gabb GM, Ryan P, Wing LM, Hutchinson KA. Epidemiological study of angioedema and ACE inhibitors. *Aust N Z J Med* 1996;26(6):777-82.
30. Montinaro V, Cicardi M. ACE inhibitor-mediated angioedema *Int Immunopharmacol*. 2020; 78:106081.
31. LoVerde D, Files DC, Krishnaswamy G. Angioedema. *Crit Care Med* 2017; 45:725–35.
32. Slater EE, Merrill DD, Guess HA, Roylance PJ, Cooper WD, Inman WH and Ewan PW. Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting-enzyme inhibition. *JAMA* 1988; 260: 967- 70
33. Sabroe RA, Black AK. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angio-oedem *Br J Dermatol* 1997;136(2):153-8
34. Zuraw B and Christiansen S: Hereditary angioedema and bradykinin-mediated angioedema. In: Middleton's Allergy Principles and Practice. Vol 1. 8th edition. Elsevier. Philadelphia, PA; 2014.p. 588- 601.
35. Campo P, Fernandez TD, Canto G, Mayorga C. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13(4):337-44.



6

Kontakt Dermatit

6.1	Alerjik Kontakt Dermatit	261
6.2	İritan Kontakt Dermatit	277
6.3	<i>Airborne</i> Kontakt Dermatit	287
6.4	Protein Kontakt Dermatit	295
6.5	Sistemik Kontakt Dermatit	301
6.6	Nonekzematöz Kontakt Dermatit.....	311
6.7	Fotoalerjik Kontakt Dermatit.....	319
6.8	Fotoiritan Kontakt Dermatit	329



6.1

Alerjik Kontakt Dermatit

Ayşe BOYVAT

TANIM

Alerjik kontakt dermatit (AKD), deriye temas eden maddelere karşı tip IV geç tip hipersensitivite reaksiyonuna bağlı olarak gelişen enflamatuvar bir deri hastalığıdır.

EPİDEMİYOLOJİ

Günümüzde kişisel bakım ürünlerinin, kozmetiklerin kullanımının artışı ve mesleki olarak karşılaşılan antijenler nedeniyle kontakt duyarlılık ve AKD görülme sıklığı giderek artmaktadır. Toplumda AKD insidansının %1-10 arasında değiştiği ve dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %5-15'ini kontakt dermatitli hastaların oluşturduğu belirtilmektedir.^{1,2} Avrupa'da yetişkin popülasyonun %20'sinde en az bir antijene karşı kontakt duyarlılık olduğu gösterilmiştir.^{1,3,4} En sık duyarlılık saptanan antijenler nikel başta olmak üzere metaller, koku maddeleri ve koruyuculardır. Mesleki dermatozların da önemli bir kısmını AKD oluşturmaktadır. Avrupa ülkelerinde mesleki alerjik kontakt duyarlılık insidansı binde 0,5-1,9 arasında değişmektedir.³⁻⁵ Bununla birlikte genellikle çok şiddetli olmayan kontakt dermatitlerin bildirimi yapılmadığından gerçek değer bu oranın çok üzerinde olduğu düşünülmektedir. Mesleki kontakt dermatit için en önemli risk grubunu metal işçileri, kuaförler, sağlık personeli, gıda endüstrisi çalışanları, inşaat işçileri ve boyacılar oluşturmaktadır.⁴

Genel olarak çocukların potent alerjenlerle temasının az olması nedeniyle kontakt duyarlılık oranlarının daha düşük olduğu düşünülmekle birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar çocuklarda kontakt duyarlılık sıklığında belirgin artışı göstermektedir.⁶⁻⁸ Çocuklarda en önemli duyarlandırıcılar metaller, koku maddeleri, koruyucular, neomisin ve lastik maddeleridir.^{6,7} İleri yaşlarda ise hem mesleki alerjenlerle temasın, hem de yaşa bağlı hücrel immün yanıtın zayıflamasına bağlı olarak yeni duyarlanma sıklığı azalabilmekle birlikte yaşam boyu kazanılan duyarlılıklar nedeniyle yüksek kontakt duyarlılık oranları saptanmaktadır.^{4,9}

ALERJENLER

Günümüzde bilinen kontakt alerjenlerin sayısı 5000 civarındadır. Sürekli yeni alerjenlerin kullanıma girmesiyle AKD de etiyolojik ve epidemiyolojik açıdan sürekli yenilenme içindedir. Önceleri en sık duyarlılığa neden olan kontakt alerjenler endüstriyel kaynaklı iken, günümüzde kozmetik ürünlere ve topikal tedavilere bağlı duyarlılık ön plana çıkmaya başlamıştır. Endüstriyel maddelerde yer alan kontakt alerjenlere bağlı duyarlılık, uygulanan sınırlamalar ve koruyucu önlemlerle azaltılabilmekte ve bunlar toplumda nispeten sınırlı sayıda kişiyi etkilemektedir. Kozmetik ürünlerin kullanımını ise giderek artmaktadır ve hem kozmetikler hem de topikal tedaviler deriye direkt olarak uygulandıklarından, temas süresi uzun olduğundan ve özellikle topikal tedavilerde yer alan alerjenler deri bütünlüğü bozulan alanlara uygulandıklarından sık duyarlanma oluşturmakta ve önemleri de giderek artmaktadır.

Günümüzde en sık duyarlılık oluşturan kontakt alerjenler genel olarak metaller, kozmetik ürünler, lastik bileşenleri, yapıştırıcı ve reçineler, tekstil ürünleri, topikal ajanlar ve bitkiler olarak gruplandırılabilir. Özellikle metaller ve koku maddeleri tüm çalışmalarda en sık duyarlılığa neden olan alerjenler olup, koruyucu duyarlılığında da son yıllarda çok dikkat çekici bir yükselme görülmektedir.¹⁰⁻¹⁷

Metaller

En sık kontakt dermatite neden olduğu bilinen metaller nikel, kobalt ve krom bileşikleridir. Nikel duyarlılığı son derece sık karşılaşılan önemli bir sorundur. Son yıllarda Amerika ve Avrupa Kontakt Dermatit Çalışma gruplarının verilerine göre yama testi uygulanan popülasyonda duyarlılık %17-18 arasında değişmektedir.^{13,14} Ülkemizde 2000-2020 yılları arasında yürütülen çalışmalarda da duyarlılık oranı %12,2-19,6 arasında bulunmuştur.^{10-12,16} Nikel duyarlılığının kazanılmasında en önemli faktör kulak deldirmedi ve bu nedenle kadınlarda erkeklere oranla 2-10 kat daha sık olarak görülmektedir (Resim 1). Erkeklerde ise nikel duyarlılığı daha



Resim 1. Nikel duyarlılığına bağlı alerjik kontakt dermatit.

çok metal işçiliği, elektroliz ile kaplama gibi işler başta olmak üzere mesleki olarak kazanılmaktadır. Nikel dermatiti yaz aylarında terlemeyle metallerden kimyasal maddelerin çözünmesine bağlı olarak daha sık görülür.¹⁸

Nikelle günlük yaşantıda o kadar sık olarak karşılaşılır ki, duyarlılığı olanların kendilerini nikelden korumaları son derece zordur. Özellikle küpe başta olmak üzere imitasyon takılar, giysilerin ve çamaşırların metal kopça, düğme ve tokaları, ceplere konulan madeni paralar, anahtarlar, gözlük çerçeveleri, saat kayışları, fermuar, kontakt lens temizleme solüsyonları, göz kalemi ve farlar, ruj, saç tokaları ve daha çok çeşitli ürün nikel içermektedir.¹⁸

Nikel duyarlılığında önemli artış olması üzerine önce 1992 yılında Danimarka'da, daha sonra 2001 yılında Avrupa'da deriye uzun süre temas eden metallerde nikel salınımı $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hafta}$ olarak sınırlandırılmıştır. Avrupa ile paralel olarak ülkemizde de 2018 yılından itibaren nikel salınımını kısıtlayan yönetmelik yürürlüğe girmiştir.¹⁹ Son yıllarda yapılan bu düzenlemelerle birlikte Avrupa'da nikel duyarlılığı 17 yaş altı dermatitli kadın hastalarda %29,2 den %14,3'e gerilemiştir.^{20,21}

Kobalt doğada genellikle nikle veya kromla karışık halde bulunduğundan kobalt duyarlılığı sıklıkla kadınlarda nikel, erkeklerde ise krom duyarlılığı ile birlikte bulunur. Günlük hayatta özellikle metal ve deri ürünlerle temasa bağlı kontakt dermatit lezyonları gelişirken, mesleki olarak kobalt klorüre bağlı duyarlılık sıklıkla polyester reçine ve boyaların üretiminde çalışanlarda, metal işçilerinde ve çimento ile mesleği gereği teması olan kişilerde görülmektedir.²²

Kromatlar başlıca çimento, beton ve diğer yapı malzemelerinde bulunur. Günümüzde potasyum dikromat duyarlılığının en sık nedenini çimento ve harç ile temas oluşturmaktadır ve duyarlılık genellikle duvarcı, sıvacı gibi inşaat işinde çalışanlarda görülmektedir. Bu nedenle de kromat duyarlılığı genellikle mesleki olarak kazanılmaktadır ve erkeklerde daha fazla görülmektedir. Avrupa'da 2005 yılından itibaren 2 ppm üzerinde heksavalent krom içeren çimentonun kullanılmaması yönünde yeni bir düzenleme geliştirilmiştir.^{21,23,24}

Kroma bağlı dermatit gelişiminin diğer sık görülen şekli deri ürünlerin kullanımını yoluyla olmaktadır. Derilerin çoğu kromat solüsyonunda tabaklanır. Bu nedenle deri ayakkabılar, kemer, cüzdan, eldiven gibi her türlü deri eşya kontakt dermatit nedeni olabilir.¹⁸ Bunun dışında kromatlar paslanmayı önleyici boyalardan, metal alaşımlara, baskı malzemelerinden mürekkebe kadar birçok ürünün içinde yer alır.

Kozmetik Ürünler

Kontakt dermatit kliniklerine başvuran olguların %8-15'inde neden kozmetiklerdir.²⁵ Reaksiyonlar çoğunlukla deri bakım ürünleri, deodorant ve parfümler, saç bakım ürünleri ve tırnak kozmetiklerine bağlı olarak gelişmektedir. Sürüldükten sonra hemen suyla yıkanan şampuan, sabun ve diş macunu gibi preparatlar hem suyla antijen dilüsyona uğrayacağı için, hem de yeterli süre ile temas olamayacağı için çok daha nadir kontakt duyarlılığa neden olurlar. Kozmetik duyarlılığında en sık etkilenen bölgeler baş, boyun, göz kapakları, dudaklar ve ellerdir.²⁶

Kozmetiklerin içinde duyarlılığa en çok neden olan koku maddeleridir. Bunu sırasıyla koruyucular, saç boyalarında bulunan parafenilendiamin (PPD), tırnak sertleştiricilerinde bulunan toluensulfonamid formaldehit reçinesi, akrilatlar, lanolin, gliseril tiyoglikolat gibi perma preparatları ve güneşten koruyucular izlemektedir.

Koku maddeleri: Kozmetiklere bağlı gelişen kontakt dermatitlerin %30-45'inin koku maddelerine bağlı geliştiği düşünülmektedir.²⁶ Günümüzde 2800'den fazla koku maddesi bulunmaktadır ve bunların 100 kadarı bilinen antijenlerdir. Bunun yanında günümüzde sürekli olarak yeni koku maddeleri kullanıma girmektedir. Koku maddeleri oldukça kompleks yapıdadır ve bir kokunun oluşturulmasında yüzlerce farklı madde bir arada kullanılabilir. Koku maddelerine bağlı AKD en sık yüz, boyun ve aksillada lokalize olur.²⁷ Günümüzde Avrupa standart serisinde yer alan ikisi karışım halindeki dört antijen; koku karışımı I, koku karışımı II, Peru balzamu ve hidroksiizohexsil 3-sikloheksen karboksaldehit (Lyrall) koku maddelerine karşı duyarlılıkla ilişkilidir.²⁴

Koruyucular: Koruyucu duyarlılığı kozmetiklere bağlı gelişen kontakt dermatitlerde koku maddelerinden sonra ikinci sırayı almaktadır. Farmasotik ve kozmetik ürünlere, besin ve endüstri ürünlerine mikroorganizmalar tarafından bozulmalarını önlemek ve ürünün raf ömrünü uzatmak amacı ile çeşitli koruyucular eklenir.²⁷⁻²⁹ Günümüzde kullanılan koruyuculardan duyarlandırıcılığı en yüksek olan ve bu nedenle standart testlerde yer alan antijenler sırasıyla formaldehit, kuaterniyum-15, metilizotiazolinon/ metilkloroizotiazolinon (Kathon CG), metildibromo glutaronitril, metilizotiazolinon ve paraben esterleridir.^{17,28-30} Metildibromo glutaronitrilin önemli bir kontakt alerjen olduğunun anlaşılması sonucu Avrupa'da ve ülkemizde kozmetik ürünlere kullanımı yasaklanmıştır.³⁰ Paraben esterlerinin ise duyarlandırıcılığı çok düşük olmakla birlikte son yıllarda kanserojen olabilecekleri endişesiyle kullanımları giderek azalmış ve özellikle su içeren ürünlere yaygın olarak metilizotiazolinon kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde metilkloroizotiazolinon ve metilizotiazolinon duyarlılığında çok ciddi bir artış görülmektedir.^{15-17,21,24,30,31} Ülkemizde yürütülen çalışmalar son 10 yılda metilizotiazolinon/metilkloroizotiazolinon ve metilizotiazolinon duyarlılığında %3,1-%16,4 arasında değişen yüksek duyarlılık oranları gösterilmiştir. Bu yüksek duyarlılık oranları ülkemizde hızla önlem alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.^{16,17,31}

Parafenilendiamin (PPD): PPD okside olduğunda kırmızı, kahverengi ve en son olarak da siyah renge dönen bir aromatik amindir. Kürk ve tekstil boyası olarak kullanılmasının yanında günümüzde en çok saç boyalarında yer almaktadır. 1930'lu yıllarda PPD'ye bağlı kontakt dermatit olguları hem kuaförlerde hem de saçını boyatanlarda artış gösterince standart seride yerini almıştır (Resim 2). Çeşitli ülkelerde yürütülen çalışmalarda duyarlılık oranı %4-6 arasında değişmektedir.^{16,32} Kuaförlerde bu oran oldukça yüksektir ve bazı çalışmalarda %45'e ulaşan oranlar elde edilmiştir.²¹ Günümüzde PPD içermeyen saç boyalarının büyük kısmında toluen-2-5-diamin bulunmaktadır, ancak PPD ile toluen-2-5-diamin arasında da %45 oranında çapraz reaksiyon olduğu gösterilmiştir.³³ Son yıllarda kullanıma giren 2-metoksimetil PPD ise daha güvenilir bir alternatif gibi görünmektedir.³²

Parafenilendiamin çok iyi bilinen ve standart seride yer alan bir kontakt alerjen olmasına rağmen son yıllarda önemi iyice artmış ve literatürde giderek daha fazla



Resim 2. Parafenilendiamin duyarlılığı saptanan kuaför hastada alerjik kontakt dermatit.

yer almaya başlamıştır. Bunun en önemli nedeni siyah kına olarak da bilinen geçici dövmelemlerde rengi koyulaştırmak için PPD kullanılmasıdır. Geçici dövmelemlerle ilgili en önemli sorun kullanılan PPD konsantrasyonunun saç boyalarında kullanılan konsantrasyonun çok üstünde olabilmesidir. Uzun temas süresi de göz önüne alınınca geçici dövmelemlerle gelişen PPD duyarlılığı önemli bir problem oluşturmaktadır.³²

Lastik Bileşenleri

Lastik terimi hem doğal lastik olan lateks, hem de çok çeşitli sentetik lastik ürünü kapsar. Doğal lastik, *Hevea brasiliensis* ağacından elde edilir. Süt kıvamındaki lateks, ağacın gövdesine yapılan yüzeysel kesilerden elde edilir. Bu işlenmemiş lateks zamanla sertleşse bile lastiğin asıl istenilen özelliklerine sahip değildir. Lastiğin elastik, sağlam ve dayanıklı hal alması için sülfürlü bileşiklerle bazı kimyasal işlemlerden geçirilmesi gereklidir. Lastik ürünlerine karşı oldukça sık olarak gelişen geç tip kontakt duyarlılığın asıl nedeni kimyasal işlemler sırasında kullanılan hızlandırıcılar ve antioksidanlardır. Lastik ürünlere bağlı kontakt dermatit sıklıkla mesleki kontakt dermatit olarak karşımıza çıkmakla birlikte lastik ayakkabı ve eldivenler, çamaşır lastikleri, çoraplar, yüzücü bone ve gözlükleri, silgi, amputasyon protezleri, foley kateterler, elastik bandaj ve kondoma kadar çok çeşitli lastik ürününün kullanımına bağlı olarak da görülebilmektedir. Bugün için Avrupa standart yama testinde bulunan dört antijen lastik ürünleri ile ilişkilidir. Bu maddeler sırasıyla tiuram karışımı, N-izopropil-N-fenil-PPD, merkaptokarışımı ve 2-merkaptobenzotiazoldür. Tiuram lastik eldivene bağlı gelişen kontakt dermatitin en önemli nedenidir.

Merkapto duyarlılığı ise sıklıkla kendini spor ayakkabılara ve ayakkabıların lastik tabanlarına bağlı gelişen kontakt dermatit şeklinde gösterir.^{2,34}

Yapıştırıcılar ve Reçineler

Yaygın kullanımları nedeniyle hem ev ortamında, hem de mesleki olarak sık duyarlılığa neden olan maddelerdir. Kolofoni, p-terseyer-bütül-fenol formaldehit reçinesi ve epoksi reçineleri standart seride yer alan yapıştırıcı ve reçinelerdir. Cila, boya, vernik ve kaplamada, dolgu yapımında, yapıştırıcılarda, mürekkep, izolasyon bantları, rimel, far ve ruj gibi kozmetik ürünlerde, kağıt yapımında kullanılırlar (Resim 3). P-terseyer-bütül-fenol formaldehit reçinesi deriyi lastiğe veya kumaşı deriye yapıştırmak için kullanıldığından ayakkabılara bağlı kontakt dermatitin önemli nedenlerindedir. Epoksi bileşikler son yıllarda endüstride kullanıma giren maddelerin arasında duyarlandırıcılığı en yüksek olanlardandır. Çok sayıda plastik ürünün yapımında kullanılan bir sentetik yapıştırıcıdır. Aynı zamanda önemli ölçüdeki dayanıklılıkları, birçok maddeye mükemmel yapışmaları, iyi yalıtma özellikleri nedeni ile endüstrinin hemen her dalında kullanılmaktadırlar. Endüstrideki bu yaygın kullanımları nedeni ile bugün mesleki AKD'nin de en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadırlar.^{2,34,35}

Tekstil Ürünleri

Özellikle ütü gerektirmeyen, buruşmayan, yıka ve as şeklindeki tekstil ürünleri formaldehit içermektedir. Son yıllarda tekstil ürünlerindeki serbest formaldehit düzeyinin azaltılmış olmasıyla kontakt duyarlılık da azalmış olmakla birlikte tam olarak



Resim 3. Kolofoni duyarlılığı saptanan çocuk hastada flastere bağlı alerjik kontakt dermatit.

ortadan kaldırılamamıştır. Giysilere bağlı kontakt dermatit sıklıkla boyun, koltuk altı, kemer bölgesi, uyluk iç yüzleri, gluteal kıvrım, diz arkası gibi giysilerin en çok temas ettikleri vücut bölgelerde gelişir. Bu nedenle mümkün olduğunca dar, vücuda yapışan giysilerden kaçınılmalıdır. Formaldehit duyarlılığı olanların yeni giysileri kullanmadan önce birkaç kez yıkamaları önerilir. Yün, naylon, polyester, akrilik, saf pamuklu giysiler ise formaldehit içermezler. Tekstil ürünlerinin boyanmasında kullanılan boyalar, nikel içeren düğme, kopça ve fermuarlar ve çamaşır lastikleri giysilere bağlı kontakt dermatitin diğer önemli nedenlerindedir.³⁴

Topikal Ajanlar

Atopik dermatit, staz ekzeması, kronik otitis eksterna gibi kronik bir hastalık nedeni ile uzun süreli tedavi gören kişilerde kullanılan topikal tedavilere bağlı AKD sık karşılaşılan bir sorundur.^{36,37} Topikal tedavilerde yer alan çeşitli koruyucular, neomisin, basitrasin, kinolinler gibi antibakteriyel etkili maddeler, lokal anestetikler, lanolin, güneşten koruyucular, koku maddeleri ve kortikosteroidler kontakt duyarlılığa neden olabilir (Resim 4).^{2,38,39} Ülkemizde antiseptik olarak yaygın olarak kullanılan nitrofurazone bağlı çok sık olarak şiddetli AKD gelişimi izlenmektedir.^{38,40,41}

Bitkiler

Bitkilere bağlı gelişen kontakt dermatitlerin çok önemli bir bölümü Amerika'da özellikle zehirli sarmaşık nedeniyle, Avrupa'da ise bir süs bitkisi olarak evlerde yetiştirilen *Primula obconica*'ya bağlı olarak oluşmaktadır. Ülkemizde onbir ay çiçeği olarak bilinen *Primula obconica*, uzun çiçeklenme süresine sahip olması ve güzel



Resim 4. Kullanılan antifungal kremlerle yama testi pozitifliği saptanan hastada alerjik kontakt dermatit.

çiçekleri nedeniyle oldukça popüler olan ev bitkilerindedir. Avrupada gen modifikasyonu ile primin içermeyen *Primula obconica* üretilmiş ve duyarlanma oranlarında azalma saptanmıştır.⁴² Günümüzde Avrupa standart serisinde bu nedenle yer almayan priminin ülkemizde hala bitkilere bağlı kontakt dermatitin önemli bir nedeni olduğu unutulmamalıdır. Yabani otlardan *Compositae* türleri ve lale gibi çok sayıda bitkiler ve çay ağacı yağı gibi bitki derivelere bağlı olarak da kontakt duyarlılık gelişebilmektedir.

PATOGENEZ

Duyarlanma evresi: AKD gelişmesi için önce antijene karşı duyarlanma gereklidir. AKD'de sorumlu antijenler sıklıkla epidermise daha kolay penetre olabilen, 500 daltondan düşük molekül ağırlığına sahip maddelerdir. Lipofilik maddeler de stratum korneuma daha kolay penetre olabildiklerinden kontakt duyarlılık oluşturan maddelerin büyük çoğunluğu düşük molekül ağırlıklı lipofilik maddelerdir.^{43,44} Düşük molekül ağırlıklı maddeler (hapten) tek başlarına immün cevap oluşturmazlar. İmmün sistem tarafından tanınmaları için epidermal proteinlerle birleşerek daha büyük kompleksler oluşturmaları gerekir. Bu nedenle maddenin protein reaktivitesi de kontakt duyarlılık gelişiminde rol oynayan bir faktördür. Langerhans hücreleri ve dermal dendritik hücreler antijeni işler, *MHC (majör histocompatibility complex)* molekülleri ile kompleks oluşturup hücre yüzeyinde eksprese eder ve T lenfositler tarafından tanınmasını sağlarlar.⁵ Langerhans hücrelerinin T hücre aktivasyonunu sağlayabilmesi için lenf nodlarına migrasyonları ve bu süreçte de maturasyonları gereklidir. Maturasyon sırasında Langerhans hücreleri antijen sunan dendritik hücre olma özelliği kazanırlar.⁴⁵ Afferent lenfatiklerle bölgesel lenf nodlarına taşınan Langerhans hücreleri bölgesel lenf nodlarında antijeni naif T lenfositlere sunarlar ve antijen spesifik CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin gelişmesini sağlarlar. Duyarlanma dönemi yaklaşık 10-15 gün sürer.⁴³

Çalışmalar bir antijene karşı duyarlanma için tek başına antijenle temasın yeterli olmadığını göstermiştir. Duyarlanma için immün sistemin antijeni tehlikeli olarak algılaması, bunun için de ortamda antijene ek olarak çeşitli "tehlike işaretleri"nin olması gereklidir. Ortamda doğal immün sistemi aktive edecek yeterli tehlike sinyalinin bulunmadığı durumda ise antijen temasının duyarlanmaya neden olmadığı, tam tersine immünolojik toleransla sonuçlandığı düşünülmektedir.³ Keratinositler kutanöz enflamatuvar yanıt gelişiminde aktif rol oynarlar. Keratinositler öncelikle epidermal bariyer oluşturarak kontakt alerjenlerin deriye penetre olmasını bir ölçüde engellerler. Bacak ülseri gibi epidermal bariyer bozukluğu olan alanlara uygulanan antijenlere karşı duyarlılık çok daha kolay olarak oluşmaktadır ve zayıf antijenlerle bile duyarlanma gelişebilmektedir.⁴⁶ Topikal tedavilere bağlı duyarlılıkların sık görülmesinin en önemli nedenlerinden biri de budur. Keratinositler bunun yanında Toll benzeri reseptör (*TLR*) ekspresyonu ile de duyarlılık gelişiminde önemli rol oynarlar. Duyarlanma aşamasında antijenlerin deriye teması sonrası *DAMPs* (hasar ilişkili moleküler yapılar) ailesinden fibronektin, hyaluronan ve β defensin gibi proteinler açığa çıkar. Bu proteinler patern tanıma reseptörlerinden

TLR'leri uyarır. *TLR4* başta olmak üzere *TLR*'lerin uyarımı sonucu nükleer faktör- $\kappa\beta$ intraselüler sinyal yolağıyla inflamazomlarda IL-1 β ve TNF- α , IL-18 gibi proenflamatuvar sitokinlerin sentezi gerçekleşir ve doğal immün yanıtın uyarılması sağlanır.^{3,43} Kontakt duyarlılık gelişiminde Langerhans hücre fonksiyonlarını etkileyen en önemli sitokinler IL-1 β , TNF- α ve granülosit makrofaj koloni stimüle eden faktördür. Bu sitokinlerin etkisiyle Langerhans hücreleri lenf nodlarına migrasyonları sırasında matüre olur ve immünostimulan dendritik hücre özelliği kazanırlar.⁵ Kontakt duyarlılığın gelişebilmesi için bu sitokinlerin yeterli konsantrasyonda bulunması gereklidir.

Çalışmalarda duyarlanma aşamasında keratinositler ve dendritik hücrelerle birlikte mast hücreleri, nötrofiller, *NK* hücreleri ve gama delta T hücrelerinin de immün yanıt gelişiminde rol oynadıkları gösterilmiştir.

Kontakt alerjenlerin çoğu antijenik uyarı yanında tehlike sinyali oluşturabilme özelliğine sahiptir. Genellikle antijenlerin iritan özellikleri ile ilişkili olarak hücre ve doku travması sonucu ortaya çıkan tehlike sinyalleri antijene duyarlanmayı kolaylaştırırlar. Özellikle potent alerjenler kendileri tek başlarına yeterli kutanöz enflamasyon ve iritasyon oluşturarak yeterli düzeyde proenflamatuvar sitokinlerin oluşmasını sağlarlar. Daha az potent antijenler bu sitokin yanıtını tek başlarına oluşturamazlar ve ekzojen proenflamatuvar uyarılara ihtiyaç duyarlar. Uyguladıkları deri bölgesinde travma, iritasyon ve enfeksiyon gibi proenflamatuvar sitokinleri arttıran bir durum varsa duyarlandırıcı olabilirler. Bu duruma örnek olarak nikel duyarlılığının sıklıkla küçük yaşta kulağı delinenlerde görülmesi gösterilebilir. Bu yolla hem epidermal bariyer hasar gördüğünden fazla miktarda antijen deriye penetre olmakta, hem de oluşan travma ve enflamasyon deride tehlike sinyali oluşturmakta ve proenflamatuvar sitokinler aracılığıyla duyarlanmayı kolaylaştırıcı yönde etki etmektedir.^{3,44} Bacak ülserli hastalarda topikal tedavilere karşı duyarlılığın sık görülmesi de benzer şekilde enflame deriye uygulanan antijenlerin daha kolay duyarlandırıcılık oluşturmaları ile açıklanmaktadır.³

Oluşum evresi: Duyarlanma sonrası kutanöz lenfosit asosiyeye (*CLA, cutaneous lymphocyte associated*) antijen pozitif T lenfositler uzun süre deride kalırlar. Duyarlı bir kişide aynı antijenle tekrar temas sonrasında keratinositlerden IL-1 β ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinler salınır. Keratinosit, mast hücre ve nötrofil aktivasyonu ile oluşan antijene spesifik olmayan enflamasyonu T lenfositlerle gelişen antijen spesifik enflamasyon izler. Peptid-antijen kompleksi Langerhans hücreleri tarafından deride ve lenf foliküllerinde önceden duyarlanmış lenfositlere sunulur. Temas bölgesindeki antijen spesifik T lenfositler aktive olur. Th1, Th17 ve sitotoksik T lenfositler temas bölgesine infiltre olurlar ve bir seri enflamatuvar sitokin ve kemokin salgırlar. Sitotoksik T lenfositler *FasL* ve perforin ekspresyonu ile keratinositlerin apoptozisine neden olurlar. Duyarlı kişilerde alerjenle temastan 24-72 saat sonra AKD lezyonları ortaya çıkar. Bu dönemde regülatör T lenfositler de ortaya çıkar ve lenf nodunda *CD8 +, CD4+, NK* ve dendritik hücrelerin aktivasyonunu baskılayarak enflamasyonun kontrolünü sağlarlar. Regülatör T hücreler AKD'de inhibitör etkilerini başlıca IL-10 salınımı yoluyla gerçekleştirirler.⁴³

Hepimiz her gün çok sayıda kontakt antijenle temas halinde olduğumuz halde duyarlılık sadece toplumun az bir kısmında ve sadece bir veya birkaç antijene kar-

şı gelişmektedir. Günümüzde kontakt duyarlılık gelişimini etkileyen faktörler hala net olarak ortaya konamamıştır. Kontakt duyarlılık gelişiminde hem maddeye bağlı hem de kişiye ait faktörler rol oynamaktadır. Kimyasal maddenin dozu, temas süresi ve temas sıklığı duyarlılık gelişimini etkileyen en önemli faktörlerdir. Çalışmalarda belli bir bölgeye uygulanan kimyasal maddenin dozu arttırıldıkça duyarlanma olasılığının arttığı gösterilmiştir. Doz cevap ilişkisini etkileyen faktörler arasında ise maddenin antijenik potansi, uygulama sıklığı, temas süresi, temas bölgesi, oklüzyon, ısı ve nem gibi maddenin penetrasyonunu etkileyen faktörler sayılabilir.

Kişiye ait faktörlerden genetik yatkınlığı araştırmak için günümüze kadar çok sayıda çalışma yapılmıştır. HLA çalışmaları genellikle nikel duyarlılığı olan hastalarda yürütülmüş ancak çalışmaların çoğunda anlamlı ilişki saptanamamış, anlamlı ilişki saptanan çalışma sonuçları da birbiriyle uyum göstermemiştir.⁴⁷⁻⁴⁹ Filagrin mutasyonu, aile çalışmaları ve polimorfizm çalışmalarında da net bir bulgu elde edilememiştir.⁴⁸ Genel olarak bulgular; genetik faktörler patogeneizde rol oynasa bile, bunun atopi ve genetik ilişkisi kadar güçlü olmadığını ve özellikle potent antijenler söz konusu olduğunda duyarlılık gelişiminde antijen dozu ve temas süresi gibi faktörlerin, genetik faktörlerden çok daha etkili olduğunu göstermektedir.

Yaş, ırk ve cinsiyetin duyarlanma üzerine etkisi üzerinde yapılan çalışmalarda kadınlarda duyarlanmanın erkeklere göre iki kat fazla olduğu gösterilmiş ancak diğer faktörlerin belirgin etkisi saptanamamıştır. Kadınlarda duyarlanmanın daha fazla olması genel olarak nikel başta olmak üzere antijenlere daha fazla maruz kalmakla ilişkilendirilmekle birlikte hormonal faktörlerin de önemli olabileceği düşünülmektedir.⁴

Günümüze kadar atopi ve AKD ilişkisi hep tartışma konusu olmuştur. Farklı immünolojik reaksiyonlar sonucu ortaya çıktıklarından bazı araştırmacılar tarafından atopi ve kontakt dermatit arasında bir ilişki olmadığı hatta atopiklerde kontakt duyarlanmanın daha az görüleceği savunulmaktadır. Bunun yanında diğer bir grup araştırmacı ise atopik dermatitli hastalarda uzun süreli topikal tedavilerin ve nemlendiricilerin kullanılması gerektiğine ve özellikle filagrin mutasyonu gibi nedenlerle deri bariyerinin bozulmuş olduğuna dikkat çekerek atopiklerde kontakt duyarlanma eğiliminin artacağını ileri sürmektedirler.^{6,7,50,51} Ayrıca atopik dermatitte izlenen *S. aureus* kolonizasyonunun atopik dermatit lezyonlarını şiddetlendirirken kontakt duyarlanma için de kolaylaştırıcı bir faktör oluşturacağı ileri sürülmektedir. Çalışmalara bakıldığında atopi ve kontakt duyarlılık arasında bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi atopiklerde duyarlanmanın arttığını gösteren çalışmalar da vardır. 2017 yılında yayınlanan bir metaanaliz çalışmasında ilgili literatür değerlendirilmiş ve genel olarak atopik dermatitin kontakt duyarlanmayı etkilemediği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte kontakt duyarlılığın tabloya eklendiği düşünülen atopik dermatitli hastalarda yama testinin yapılması önerilmiştir.⁵⁰

Kişiye ait faktörlerin belki en önemlisi antijenin uygulandığı deri bölgesinin özellikleridir. Özellikle deri bütünlüğü bozulduğunda antijen penetrasyonu artacağından duyarlanma daha kolay gelişecektir. Nikel duyarlılığının başlıca kulak delirme ile kazanılması, staz ülserli hastalarda kontakt duyarlılığın sık görülmesi bu duruma birer örnek olarak gösterilebilir. Benzer şekilde temas bölgesinde iritasyon

ve enfeksiyon varlığı da oluşturdukları enflamasyonla tehlike sinyali oluşturmakta ve duyarlılık gelişimini kolaylaştırmaktadır.

KLİNİK BULGULAR

AKD'de lezyonlar eritem, ödem, vezikül, sulantı ve kurutla karakterli olup şiddetli kaşıntılı ile seyreder. En hafif şeklinde sadece eritem izlenebilirken şiddetli reaksiyonlarda kaşıntılı spongiotik veziküllerin açılmasıyla sulantı ve kurutlanma görülür. Antijenle temasın devam etmesi durumunda ekskoriyasyonlarla birlikte kronik dermatit bulgusu olan likenifikasyon ve ragatlar izlenir.⁵ AKD'de akut İKD'nin aksine lezyonlar keskin sınırlı değildir. Antijenle temasın olduğu bölgede en yoğun olarak izlenmekle birlikte çevreye yayılma eğilimi gösterirler. Çok şiddetli reaksiyonlarda jeneralize kontakt dermatit gelişebilir.

TANI

Alerjik kontakt dermatitin doğru tanısı için detaylı anamnez, morfolojik bulguların dikkatle değerlendirilmesi ve bu bulgular doğrultusunda uygun antijenlerle yama testi yapılması gereklidir. Yama testi AKD tanısında altın standarttır.^{5,45,52}

Anamnezde lezyonların süresi ve lokalizasyon göz önüne alınarak bu bölgeye temas etme olasılığı olan antijenler araştırılmalıdır. Hastanın mesleği veya hobileri nedeniyle maruz kaldığı antijenler, hastalığın seyri, çalıştığı ortamdan uzak kaldığı izin dönemlerinde klinik tabloda değişiklik olup olmadığı, mevsimsel farklılık gösterip göstermediği ve uygulanan tedavi cevabı araştırılmalıdır. Hastanın kullandığı tüm kozmetik ürünler, kişisel bakım ürünleri, topikal tedaviler, lastik eldiven veya bariyer kremler gibi koruyucu önlemler, kullanılan topikal tedaviler ve hastanın kendisinin uyguladığı bitkisel kremler gibi tüm ürünler sorgulanmalıdır.^{5,53} AKD'de lezyonlar en yoğun olarak antijenin temas ettiği bölgede gözlenir ancak bazı hastalarda temas bölgesinden uzak bölgelerde dermatitin ortaya çıkabileceği de unutulmamalıdır. Ektopik AKD olarak da bilinen bu tabloda de antijen farklı yollarla deriye ulaşır. Örnek olarak oje ve tırnak parlaticılarına karşı AKD sıklıkla parmaklarla temas yoluyla göz kapaklarında görülür.

Atopik dermatitli hastalarda iritan kontakt dermatit (İKD) veya AKD şeklinde ortaya çıkabilen el ekzeması gelişme riski üç kat artmış bulunmuştur.⁵³ Bu nedenle tedaviye yeterli cevap alınamayan ve alışılmamış lokalizasyonlarda lezyonları olan atopik dermatitli hastalarda yama testi uygulanmalı ve atopik dermatite eşlik edebilecek kontakt duyarlılık araştırılmalıdır.

Alerjik kontakt dermatiti tanısında altın standart yama testidir. Yama testi sorumlu antijenlerin saptanması ve eliminasyonu ile klinik düzelmeyi sağlamaktadır ve çalışmalarda yama testi uygulanan AKD'li hastalarda yaşam kalitesinde anlamlı düzelmeye saptanmıştır.⁵⁴ Yama testi sonuçları değerlendirilirken sonuçların klinik uyumunun değerlendirilmesi son derece önemlidir. Yama testinde saptanan pozitif reaksiyon, klinik tablonun o antijen nedeniyle ortaya çıktığını göstermez. Bulunan

pozitifliklerin hastanın artık temas etmediği, geçmiş zamanlara ait duyarlanma olabileceği de göz önüne alınmalıdır.

Kullanma testi ya da çok tekrarlı açık test (*repeated open application test*) yama testi sonucunun klinik ilişkisini ortaya koymak için veya şüphelenilen ürünle yama testi negatifse uygulanır. AKD'ye neden olduğundan şüphelenilen ürün ön kol iç yüzünde 5x5 cm'lik bir alana günde iki kez olarak en az bir hafta süre ile uygulanır. Pozitif reaksiyon genellikle iki-dört gün içinde ortaya çıkmakla birlikte daha uzun zaman alabilir.⁴⁵

İnvitro testlerden lenfosit transformasyon testi hastanın periferik kanında bulunan antijen spesifik bellek T lenfositlerinin invitro ortamda antijenle uyarılması esasına dayanır. Bu testte hastanın lenfositleri standardize purifiye antijen ve timidinle birlikte yedi gün süre ile inkübe edilir ve lenfositlerin antijene karşı proliferasyon yanıtı ölçülür. H3 timidin entegrasyonunun, antijen miktarıyla korele olarak artış göstermesi antijen spesifik reaksiyon olarak değerlendirilir. Günümüzde özellikle metal tuzları için geçerliliği kanıtlanmış olmakla birlikte bazı dezavantajları da vardır. Bu testlerde çok sayıda antijen değerlendirilememektedir. Sensitiviteleri ve spesifisiteleri sınırlıdır. Son çalışmalar alerjen spesifik T lenfositlerinin büyük bölümünün deride yerleştiğini göstermektedir. Bu nedenle dolaşımdaki mononükleer hücrelerle yapılan testin sensitivitesinin daha düşük olabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca henüz standart kitler geliştirilecek düzeyde standardize olmadıklarından özel laboratuvarlarda deneyimli personel tarafından yürütülen testlerdir ve günümüzde rutin olarak AKD tanısında kullanılmamaktadırlar.^{5,45}

AYIRICI TANI

Alerjik kontakt dermatiti ayırıcı tanısında öncelikle diğer dermatit nedenleri olan İKD, atopik dermatit, dishidrotik dermatit, numuler dermatit, staz dermatiti ve liken simpleks kronikus düşünülmelidir. Akut AKD'de eritem, ödem, vezikül ve bül oluşumu izlendiğinden akut İKD, erizipel, anjioödem ve herpes zoster ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Akut İKD'de lezyon temas bölgesinde keskin sınırlıdır. Çevreye doğru yayılım görülmez ve yanma ve ağrı ön plandadır.

Dermatitler dışında psoriasis, seboreik dermatit, konnektif doku hastalıkları, mikozis fungoides, skabies, yüzeyel mantar enfeksiyonları gibi çok sayıda dermatolojik hastalık da ayırıcı tanıda yer alır.^{5,27}

TEDAVİ

Alerjik kontakt dermatitinin tedavisinde temel olan sorumlu antijenlerin saptanması ve bu antijenlerle temasın ortadan kaldırılmasıdır. Bu nedenle yama testi sonrası öncelikle pozitif reaksiyon saptanan antijenlerin klinik korelasyonunun araştırılması gereklidir. Hastaların duyarlı oldukları antijenler, bu antijenleri içeren ürünler ve güvenle kullanabilecekleri alternatif ürünler konusunda detaylı olarak yazılı ve

sözlü olarak bilgilendirilmesi büyük önem taşır.^{5,27,45,46,53-55} AKD tedavisinde sorumlu antijenle temasın kesilmesi temel olmakla birlikte bu her zaman mümkün olamamaktadır. Antijenle temasın önlenemediği durumlarda hastalık yıllarca devamlılık gösterip yaşam kalitesini etkilemekte ve iş gücü kaybına neden olarak ciddi boyutta sosyoekonomik problemlere neden olmaktadır.^{54,56} Özellikle mesleki AKD'de iş değişikliği yapılamıyorsa ve antijen maruziyeti zorunlu olarak devam edecekse, hastaların koruyucu giysiler, uygun eldiven kullanımı, maskeler ve bariyer kremler gibi koruyucu önlemler konusunda bilgilendirilmeleri büyük önem taşır.^{5,27}

Akut AKD'de veziküller ve sulantı ön plandaysa *Burrow* solüsyonu veya asit borik solüsyonuyla pansuman sulantının ve enflamasyonun azalması sağlamak için kullanılır. Akut ve kronik AKD tedavisinde en sık topikal kortikosteroidler kullanılır. Sulantılı lezyonlarda krem ve losyon formunda preparatlar tercih edilmeli, kuru ve likenifiye lezyonlarda ise pomad (merhem) yapısındaki ürünler uygulanmalıdır. Özellikle göz kapakları başta olmak üzere yüz ve intertriginöz bölgeler gibi epidermin ince olduğu bölgelerde kısa süreli kortikosteroid tedavisiyle enflamasyon baskılandıktan sonra tedavinin takrolimus ve pimekrolimus gibi topikal kalsinörin inhibitörleriyle sürdürülmesi uygun olacaktır.^{5,27} Antihistaminler kaşıntıyı azaltmak için verilebilir.

Şiddetli ve yaygın AKD'si olan hastalarda akut dönemde kısa süreli olarak sistemik steroid tedavisi gerekebilir. Genellikle 40-80 mg/gün prednizonla başlanıp 2-3 hafta içinde doz azaltılarak sonlandırılır.⁵⁷ Topikal veya sistemik steroide dirençli olgularda dar bant UVB veya PUVA tedavisi uygulanabilir.^{5,27} Özellikle hiperkeratotik ekzemada sistemik retinoid olan alitretinoinin etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte asitretin de kullanılabilir.⁵ Nadir olarak seçilmiş olgularda siklosporin, metotreksat, azatiyoprin ve mikofenolat mofetil gibi immünoşüpresif tedaviler de uygulanabilir.^{5,27}

Kaynaklar

1. Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis* 2019;80(2):77-85.
2. Taşkapan. O, Harmaneri Y. Allerjik Kontakt Dermatit. In: Tüzün Y GM, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editor. *Dermatoloji*. 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008. p. 201-34.
3. McFadden JP, Puangpet P, Basketter DA, Dearman RJ, Kimber I. Why does allergic contact dermatitis exist? *Br J Dermatol* 2013;168(4):692-9.
4. Peiser M, Tralau T, Heidler J, Api AM, Arts JH, Basketter DA et al. Allergic contact dermatitis: epidemiology, molecular mechanisms, in vitro methods and regulatory aspects. Current knowledge assembled at an international workshop at BfR, Germany. *Cell Mol Life Sci* 2012;69(5):763-81.
5. Kostner L, Anzengruber F, Guillod C, Recher M, Schmid-Grendelmeier P, Navarini AA. Allergic Contact Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37(1):141-52.
6. de Waard-van der Spek FB, Andersen KE, Darsow U, Mortz CG, Orton D, Worm M et al. Allergic contact dermatitis in children: which factors are relevant? (review of the literature). *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24(4):321-9.
7. Admani S, Jacob SE. Allergic contact dermatitis in children: review of the past decade. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14(4):421.
8. Onder M, Adisen E. Patch test results in a Turkish paediatric population. *Contact Dermatitis* 2008;58(1):63-5.

9. Zhai H, Meier-Davis SR, Cayme B, Shudo J, Maibach H. Allergic contact dermatitis: effect of age. *Cutan Ocul Toxicol* 2012;31(1):20-5.
10. Akasya-Hillenbrand E, Ozkaya-Bayazit E. Patch test results in 542 patients with suspected contact dermatitis in Turkey. *Contact Dermatitis* 2002;46(1):17-23.
11. Akyol A, Boyvat A, Peksari Y, Gurgey E. Contact sensitivity to standard series allergens in 1038 patients with contact dermatitis in Turkey. *Contact Dermatitis* 2005;52(6):333-7.
12. Ertam I, Turkmen M, Alper S. Patch-test results of an academic department in Izmir, Turkey. *Dermatitis* 2008;19(4):213-5.
13. Uter W, Amario-Hita JC, Balato A, Ballmer-Weber B, Bauer A, Belloni Fortina A et al. European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA): results with the European baseline series, 2013/14. *J J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(9):1516-25.
14. DeKoven JG, Warshaw EM, Zug KA, Maibach HI, Belsito DV, Sasseville D et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2015-2016. *Dermatitis* 2018;29(6):297-309.
15. Oosterhaven JAF, Uter W, Aberer W, Armario-Hita JC, Ballmer-Weber BK, Bauer A et al. European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA): Contact allergies in relation to body sites in patients with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2018.
16. Boyvat A, Kalay Yildizhan I. Patch test results of the European baseline series among 1309 patients in Turkey between 2013 and 2019. *Contact Dermatitis* 2021;84(1):15-23.
17. Salman A. Methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: A retrospective cohort study from a tertiary dermatology clinic in Turkey. *Contact Dermatitis* 2019;80(3):193-4.
18. Brandao MH, Gontijo B. Contact sensitivity to metals (chromium, cobalt and nickel) in childhood. *An Bras Dermatol* 2012;87(2):269-76.
19. Kimyasalların kaydı, değerlendirilmesi, kaydı ve düzenlenmesi hakkında yönetmelik. [Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/06/20170623M1-18.htm>
20. Ahlstrom MG, Thyssen JP, Menne T, Johansen JD. Prevalence of nickel allergy in Europe following the EU Nickel Directive - a review. *Contact Dermatitis* 2017;77(4):193-200.
21. Thyssen JP, Johansen JD, Menne T. Contact allergy epidemics and their controls. *Contact Dermatitis* 2007;56(4):185-95.
22. Fowler JF, Jr. Cobalt. *Dermatitis* 2016;27(1):3-8.
23. Stocks SJ, McNamee R, Turner S, Carder M, Agius RM. Has European Union legislation to reduce exposure to chromate in cement been effective in reducing the incidence of allergic contact dermatitis attributed to chromate in the UK? *Occup Environ Med* 2012;69(2):150-2.
24. Schwensen JF, Bregnbak D, Johansen JD. Recent trends in epidemiology, sensitization and legal requirements of selected relevant contact allergens. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12(3):289-300.
25. Ada S, Seckin D. Patch testing in allergic contact dermatitis: is it useful to perform the cosmetic series in addition to the European standard series? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(10):1192-6.
26. Orton DI, Wilkinson JD. Cosmetic allergy: incidence, diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol* 2004;5(5):327-37.
27. Tan CH, Rasool S, Johnston GA. Contact dermatitis: allergic and irritant. *Clin Dermatol* 2014;32(1):116-24.
28. Boyvat A, Akyol A, Gurgey E. Contact sensitivity to preservatives in Turkey. *Contact Dermatitis* 2005;52(6):329-32.
29. Yim E, Baquerizo Nole KL, Tosti A. Contact dermatitis caused by preservatives. *Dermatitis* 2014;25(5):215-31.
30. Schwensen JF, White IR, Thyssen JP, Menne T, Johansen JD. Failures in risk assessment and risk management for cosmetic preservatives in Europe and the impact on public health. *Contact Dermatitis* 2015;73(3):133-41.
31. Özkaya E, Kılıç Sayar S, Babuna Kobaner G, Pehlivan G. Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: A 24-year, single-center, retrospective cohort study from Turkey. *Contact Dermatitis* 2021;84(1):24-33.
32. Mukkanna KS, Stone NM, Ingram JR. Para-phenylenediamine allergy: current perspectives on diagnosis and management. *J Asthma Allergy* 2017;10:9-15.

33. Vogel TA, Heijnen RW, Coenraads PJ, Schuttelaar MA. Two decades of p-phenylenediamine and toluene-2,5-diamine patch testing - focus on co-sensitizations in the European baseline series and cross-reactions with chemically related substances. *Contact Dermatitis* 2017;76(2):81-8.
34. Boyvat A, Akyol A. Standart Seride yer alan kontakt duyarlandiricilar. *T Klin Allerji Astim* 2000;2:156-67.
35. Bangsgaard N, Thyssen JP, Menne T, Andersen KE, Mortz CG, Paulsen E et al. Contact allergy to epoxy resin: risk occupations and consequences. *Contact Dermatitis* 2012;67(2):73-7.
36. Onder M, Onder T, Ozunlu A, Makki SS, Gurer MA. An investigation of contact dermatitis in patients with chronic otitis externa. *Contact Dermatitis* 1994;31(2):116-7.
37. Gilissen L, Goossens A. Frequency and trends of contact allergy to and iatrogenic contact dermatitis caused by topical drugs over a 25-year period. *Contact Dermatitis* 2016;75(5):290-302.
38. Sen BB, Boyvat A. Evaluation of contact sensitivity to topical drugs in patients with contact dermatitis. *Turkderm* 2013;47(1):19-25.
39. Gonul M, Gul U. Detection of contact hypersensitivity to corticosteroids in allergic contact dermatitis patients who do not respond to topical corticosteroids. *Contact Dermatitis* 2005;53(2):67-70.
40. Bilgili SG, Ozaydin-Yavuz G, Yavuz IH, Bilgili MA, Karadag AS. Cutaneous reactions caused by nitrofurazone. *Postepy Dermatol Alergol* 2019;36(4):398-402.
41. Özkaya E, Polat Ekinçi A. Foot contact dermatitis: nitrofurazone as the main cause in a retrospective, cross-sectional study over a 16-year period from Turkey. *Int J Dermatol* 2016;55(12):1345-50.
42. Zachariae C, Engkilde K, Johansen JD, Menne T. Primin in the European standard patch test series for 20 years. *Contact Dermatitis* 2007;56(6):344-6.
43. Silvestre MC, Sato MN, Reis V. Innate immunity and effector and regulatory mechanisms involved in allergic contact dermatitis. *An Bras Dermatol* 2018;93(2):242-50.
44. Dearman RJ, Kimber I. Factors influencing the induction phase of skin sensitization. *Am J Contact Dermat* 2003;14(4):188-94.
45. Mowad CM, Anderson B, Scheinman P, Pootongkam S, Nedorost S, Brod B. Allergic contact dermatitis: Patient diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(6):1029-40.
46. Mowad CM, Anderson B, Scheinman P, Pootongkam S, Nedorost S, Brod B. Allergic contact dermatitis: Patient management and education. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(6):1043-54.
47. Schram SE, Warshaw EM. Genetics of nickel allergic contact dermatitis. *Dermatitis* 2007;18(3):125-33.
48. Friedmann PS, Sanchez-Elsner T, Schnuch A. Genetic factors in susceptibility to contact sensitivity. *Contact Dermatitis* 2015;72(5):263-74.
49. Onder M, Aksakal B, Gulekon A, Makki S, Gurer MA, Barut A. HLA DR, DQA, DQB and DP antigens in patients allergic to nickel. *Contact Dermatitis* 1995;33(6):434-5.
50. Hamann CR, Hamann D, Egeberg A, Johansen JD, Silverberg J, Thyssen JP. Association between atopic dermatitis and contact sensitization: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(1):70-8.
51. Rundle CW, Bergman D, Goldenberg A, Jacob SE. Contact dermatitis considerations in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2017;35(4):367-74.
52. Özkaya E. Yama testi. Alerjik deri hastalıklarında deri testleri. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2015. p.129-381.
53. Fonacier LS, Sher JM. Allergic contact dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113(1):9-12.
54. Korkmaz P, Boyvat A. Effect of patch testing on the course of allergic contact dermatitis and prognostic factors that influence outcomes. *Dermatitis* 2019;30(2):135-41.
55. Korkmaz P, Boyvat A. The importance of provided information in contact allergy: key predictors on the road to success in the control of allergic contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2021;184(1):2.
56. Marron SE, Tomas-Aragones L, Navarro-Lopez J, Gieler U, Kupfer J, Dalgard FJ et al. The psychosocial burden of hand eczema: Data from a European dermatological multicentre study. *Contact Dermatitis* 2018;78(6):406-12.
57. Clark SC, Zirwas MJ. Management of occupational dermatitis. *Dermatol Clin* 2009;27(3):365-83.

6.2

İritan Kontakt Dermatit

Ayşe BOYVAT

TANIM

İritan kontakt dermatit (İKD), deriye temas eden iritan maddelerin epidermal hücrelere direkt hasar vermesi sonucunda gelişen nonimmünolojik bir enflamatuvar deri reaksiyonudur.

EPİDEMİYOLOJİ

Tüm kontakt dermatitlerin %80'i İKD şeklinde görülmektedir.¹ El ekzemasının en sık nedeni İKD'dir.^{1,2} Mesleksel dermatozların %90-95'i kontakt dermatit şeklinde görülür ve bunların önemli bir bölümünü İKD oluşturur.³ İKD özellikle ıslak işte çalışanlarda ve çok sayıda iritan madde ile temasın olduğu metal işçileri, inşaat işçileri, sağlık çalışanları, kimya sanayi çalışanları, kuru temizleyiciler, besin endüstrisi çalışanları, kuaförler gibi meslek kollarında daha sık gelişmektedir.

COVID-19 pandemisi süresince el hijyenini sağlamak amacıyla hijyen ürünlerinin sık kullanılması tüm dünyada İKD sıklığında belirgin bir artışa neden olmuştur. Enfeksiyondan korunmak amacıyla sabun ve potent deterjanların, antiseptiklerin sık olarak uygulanması COVID-19 bulaşma riskini azaltmakla birlikte genel popülasyonda ve özellikle sağlık çalışanlarında iritan el ekzeması gelişimine neden olmuştur.^{4,5} Özellikle yoğun bakım üniteleri, acil servis ve COVID-19 kliniklerinde görev alan sağlık personelinde artmış sıklıkla görülen İKD, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı riski gibi önemli komplikasyonları da beraberinde getirmiştir.⁴

İRİTAN MADDELER

Asitler

Kuvvetli asitler protein denatürasyonu ve sitotoksik etkiyle şiddetli akut enflamasyona neden olarak akut İKD'ye neden olurlar. Hidroflorik, sülfürik, hidroklorik, kromik, nitrik ve fosforik asit gibi inorganik asitler endüstride sıklıkla kullanılır. Hidroflorik

asit ve sülfürik asit düşük konsantrasyonlarda bile şiddetli kimyasal yanık nedeni olabilirler. Özellikle cam ve metal endüstrisinde kullanılan hidroflorik asit sağlam deriye penetre olabilme özelliğine sahiptir ve derin dokularda likefaksiyon nekrozuyla kemik harabiyetine ve amputasyona kadar gidebilen şiddetli doku nekrozuna neden olur. Metal işçiliğinde kullanılan kromik asit “krom ülseri” olarak bilinen ülserler yanında nazal septum perforasyonuna neden olabilir. Organik asitler genel olarak inorganik asitlere göre daha az iritandır. Organik asitler içinde en sık iritasyona neden olanlar asetik, akrilik, formik, glikolik, benzoik ve salisilik asittir.^{6,7}

Alkaliler

Alkaliler, hidroflorik asit dışında diğer asitlerle karşılaştırıldığında, genel olarak çok daha şiddetli ve ağırlı doku hasarına neden olurlar. Protein denatürasyonu ve lipid bariyer bozukluğu ile sitotoksik etki oluştururlar. Deride vezikül gelişmeden koyu kahverengi, siyah renk değişimiyle kendini gösteren derin nekroza neden olurlar. Akut İKD gelişimine neden olan kuvvetli alkaliler arasında sodyum-, amonyum-, potasyum hidroksit, sodyum ve potasyum karbonat ve kalsiyum oksit sayılabilir. Bu alkaliler kağıt, sabun, deterjan, beyazlatıcılar, boya ve plastik yapımı gibi endüstride çok değişik alanlarda kullanılırlar ve mesleksi İKD gelişimine neden olurlar.⁶

Çimento alkali özelliği ile inşaat işçilerinde İKD'nin bir nedenidir. İşçilerde çimentonun direkt etkisiyle gelişen İKD bariyer bozukluğuna neden olarak çimentodaki kromun penetrasyonunu artırır ve çimentoya bağlı alerjik kontakt dermatit (AKD) gelişimini kolaylaştırır. İKD'ye bağlı deride artmış bulunan enflamatuvar mediyatörler de dendritik hücrelerde aktivasyona neden olarak duyarlanmayı kolaylaştırıcı yönde etki gösterir.

Metaller

Arsenik bileşikleri, berilyum bileşikleri, bakır tuzları, kobalt tuzları, organik civa bileşikleri ve selenyum bileşikleri gibi çeşitli metallerin endüstride kullanımına bağlı deride iritasyon, ülserasyon, folikülit ve pigmentasyon değişiklikleri gelişebilir.⁷

Solventler

Hidrolik sistemlerde, metal arıtmada, kuru temizleme ve metalleri yağdan arıtma işi gibi çok çeşitli sanayi kollarında kullanılan solventler deride lipid bariyeri etkileyerek İKD gelişimine neden olurlar. Uzun süre temasta ise yanık gelişir. Günlük yaşamda en sık karşılaşılan organik solventler arasında toluen, ksilen, etil benzen, petrolden elde edilen solventler arasında da benzin ve gaz yağı sayılabilir. Karbon tetraklorür, trikloroetilen, metilen klorür ve etilen klorür gibi klorlu hidrokarbonlu solventler ise deride iritasyonun yanında sistemik toksisiteye ve karsinogeneze neden olurlar.⁷

Dezenfektanlar

Alkoller, aldehitler, fenol bileşikleri, halojenli bileşikler, sürfaktanlar, oksidizan maddeler ve civa bileşikleri gibi çok sayıda dezenfektan İKD'ye neden olabilir. Dezenfektanlarla genellikle kümülatif İKD gelişimi izlenir. Sterilizasyonda kullanılan etilen oksit ise kuvvetli bir iritan olup temas sonrası şiddetli büllöz akut İKD gelişebilir.⁷

Besin sanayinde çalışanların ellerinde limon suyu, sarımsak, soğan, hardal, ananas, biber gibi çeşitli besinlerle temasa bağlı İKD gelişebilir. Bu besinler aynı iritan etki ile bu besinleri tüketenlerde perioral İKD'ye de neden olabilir.⁶

Yukarda sayılan maddeler dışında deterjanlar, soğutucu sular, plastiklerin üretimi sırasında kullanılan katkı maddeleri ve cam elyafı gibi çok sayıda madde mesleki olarak veya günlük kullanımla İKD'ye neden olabilir.

Patogenez

İritan kontakt dermatit patogenezini multifaktöriyel olup gelişiminde hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynar. Deri bariyer bozukluğu, epidermal hücre hasarı, keratinositlerden proenflamatuvar sitokinlerin salınımı ve doğal immün yanıtın uyarılması İKD gelişiminden sorumlu mekanizmalardır.^{2,8-10} İritan maddeler direkt sitotoksik etki, lipid bariyer bozukluğu, hücre membran hasarı veya epidermal proteinlerin denatürasyonu gibi farklı mekanizmalarla epidermal hasara neden olabirler.³

İritan kontakt dermatit gelişimi için duyarlanma gerekmediğinden lezyonlar potent iritanlarla ilk temasta ortaya çıkabilir. İKD gelişme eğilimi kişiden kişiye farklılık gösterse de yeterli doz ve süre ile iritan madde ile teması olan herkeste İKD gelişir. İKD gelişiminde ilk olarak iritan maddelerin etkisiyle stratum korneum hasarı gelişir ve derinin bariyer fonksiyonu bozulur. Buna bağlı olarak deri permeabilitesi ve transepidermal su kaybı artar. Zayıf iritan maddelerin uzun süre tekrarlayan temasları sonucunda kronik epidermal hasar gelişir. Keratinositlerden IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , GM-CSF, IL-6 ve IL-8 gibi proenflamatuvar sitokinler salınmasıyla doğal immün sistem aktive olur.^{1,10} Çalışmalar bu sitokinlerin içinde en önemli mediyatörün TNF- α olduğuna işaret etmektedir.^{3,11} Proenflamatuvar sitokinlerin etkisiyle Langerhans hücreleri, dermal dendritik hücreler ve endotel hücreler de uyarılır. İritanların *Toll* benzeri reseptörler ve *NOD* benzeri reseptörler tarafından tehlike sinyali olarak algılanmasıyla inflamazom ve NF κ B yolağı uyarılır. Buna bağlı olarak epidermiste nötrofil, lenfosit, makrofaj ve mast hücrelerinin infiltrasyonu sonucunda enflamasyonda artış görülür.¹ İritanlarla temas sonrasında proenflamatuvar sitokinlerin yanında antiinflamatuvar özellikle sitokinlerin de salınımının olduğu gösterilmiştir. Bu sitokinlerin enflamatuvar süreci baskılamada etkili olduğu düşünülmektedir.²

Bazı kişilerde iritanlarla devam eden temas sonrası iritasyona tolerans geliştiği gösterilmiştir. İritanlarla tekrarlayan temaslarda transepidermal su kaybında önce artış, temas devam edince giderek azalma görülmektedir. Bu kişilerde iritan

maddeyle temasın devam etmesine rağmen klinik bulgularda zamanla düzelme izlenmekte ve hasta mesleğine devam edebilmektedir. *Hardening* fenomeni olarak adlandırılan bu durum zaman içinde deride iritasyona karşı adaptasyon geliştiğini göstermektedir.¹⁰ Epidermiste gelişen akantoz, hiperkeratozun, stratum korneumun lipid içeriğinin, deri permeabilitesi ve enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonundaki değişikliklerin bu adaptasyonda rol oynadığı düşünülmektedir.^{11,12} *Heinemann* ve ark. stratum korneum lipidlerinin önemli bir bileşeni olan seramid-1 düzeyindeki artışın *hardening*'te önemli rol oynadığını göstermişlerdir.¹²

İritan kontakt dermatit gelişiminde iritan maddenin potansi, konsantrasyonu, temas süresi, temas sıklığının yanında kişiye ait bazı faktörler de önemlidir. Hastanın yaşı, cinsiyeti ve etkilenen vücut bölgesi İKD gelişiminde rol oynayan faktörlerdir.^{1,3,10,11}

Yaş: İleri yaşlarda derinin iritanlara cevabında azalma izlenir. Çalışmalarda 20 yaş altındaki kişilerde, ileri yaştakilere oranla daha düşük konsantrasyonlardaki iritanlarla dermatit gelişimi gösterilmiştir. Gençlerde sodyum lauril sülfat teması sonrası transepidermal su kaybı artışı da daha fazla saptanmaktadır.^{1,10,13} Bununla birlikte ileri yaşlarda lipid düzeylerinde azalmaya bağlı, sık yıkanma alışkanlığı olup sonrasında nemlendirici kullanmayanlarda deri kuruluğu artar ve kserotik ekzema gelişir. İnfantil dönemde ise özellikle diaper dermatiti İKD olarak karşımıza çıkar.

Cinsiyet: İKD genel olarak kadınlarda daha sık görülür. Bu durum kadınların iritan maddelere daha fazla maruz kalmasıyla açıklanmaktadır.^{1,2}

Temas bölgesi: İritan maddenin temas ettiği vücut bölgesi de İKD gelişiminde önemlidir. Stratum korneum avuç içlerinde en kalındır, bu nedenle İKD daha çok stratum korneumun daha ince olduğu el sırtı ve parmak aralarında görülür. Yüz derisi de iritanlara en hassas bölgelerdendir.^{1,3} *Rougier* ve ark. benzoik asitle gerçekleştirdikleri bir çalışmada alında penetrasyonun sırta göre 3 kat fazla olduğunu göstermişlerdir.¹⁴

Atopi: Atopik kişilerde deri bariyerinin bozuk olması nedeniyle İKD daha sık izlenir.^{1,2} Atopik dermatitli hastalarda yürütülen bir çalışmada hastaların normal derisinde sodyum lauril sülfat penetrasyonunun sağlıklı kontrollerin derisine göre belirgin derecede artmış olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Mesleksel el ekzeması atopik kişilerde nonatopik olanlara göre anlamlı derecede daha fazla görülmektedir. Bu nedenle atopik dermatitli hastalara iritan maddelerle sık temas gerektirmeyen, uygun meslek seçimi konusunda bilgilendirme yapılması son derece önemlidir.¹⁰

Genetik faktörler: İKD gelişiminde genetik faktörlerin de önemi üzerinde durulmaktadır. İkizlerde yürütülen çalışmalar, atopiden bağımsız olarak genetik faktörlerin İKD gelişiminde rol oynadığına işaret etmektedir.¹⁶ *Allen* ve ark. TNF-308 polimorfizminin yüksek iritasyon eğilimi ile ilişkili olduğunu saptamışlar ve bu polimorfizmin İKD gelişimine yatkın kişileri saptamada genetik marker olarak kullanılabileceğine dikkat çekmişlerdir.¹⁷

Çevresel faktörler: Ortamın sıcaklığı ve nem düzeyi İKD gelişimini etkiler. Soğuk hava ve düşük nem düzeyleri seramid düzeylerini azaltarak transepidermal su kaybını artırır.^{1,3,10} Yüksek nem düzeyleri ise deri bariyeri üzerinde olumsuz etki ederek iritan reaksiyon gelişimini kolaylaştırır. Sıcak hava ve terleme de İKD gelişimini kolaylaştırır. Özellikle uzun süre eldiven kullanımı oklüzyon, sıcak ve nemli

ortam yaratarak iritasyon gelişimine uygun ortam yaratır.¹⁰ Fiziksel faktörler yanında friksiyon, oklüzyon, basınç ve vibrasyon gibi mekanik faktörler de İKD gelişimini kolaylaştırıcı rol oynar.¹⁰ Su, deterjan, organik bileşikler ve diğer kimyasallarla sık temas gerektiren meslekler İKD gelişim riskini artırır.¹⁶ Özellikle ıslak işlerde çalışanlarda İKD sık görülür. Günde iki saatten fazla derinin ıslak kalmasını, günde iki saatten fazla oklüzyon yapan eldiven giyilmesini veya çok sık el yıkanmasını gerektiren işler “ıslak işler” olarak tanımlanmıştır.¹⁰ Bu nedenle sağlık çalışanları, kuaförler ve besin sanayi çalışanlarında İKD sık görülür.

KLİNİK BULGULAR

İKD morfolojik olarak akut, subakut ve kronik İKD olarak 3 farklı şekilde karşımıza çıkabilir.^{1,3,10}

Akut İKD: Kuvvetli asit ve bazlar gibi potent iritanların deriye teması sonrası dakikalar içinde ortaya çıkan şiddetli enflamatuvar reaksiyondur. Genellikle iş veya ev kazası sonucu gelişir. Deride yanma, ağrı hissi ile birlikte eritem, ödem, vezikül, bül, sulantı ve kurutlanma görülür. Şiddetli reaksiyonlarda deride nekroza ilerleyebilir. Lezyonlar temas bölgesinde keskin sınırlıdır, çevre deriye yayılım göstermez ve iritan madde ile temas kesildikten sonra hızlı iyileşme görülür.

Subakut İKD (gecikmiş akut İKD): Antralin, benzalkonyum klorür, tretinoin, podofilin, etilen oksit ve epiklorhidrin gibi bazı maddelerle temas sonrasında genellikle 8-24 saat sonra gecikmiş bir enflamatuvar cevap görülür. Geç ortaya çıkması açısından AKD'ye benzerlik gösterir ancak kaşıntıdan çok yanma şikayeti olur. Akut İKD'ye göre daha geç ortaya çıktığı için hekim ve hasta iritan maddeyle klinik bulgular arasındaki ilişkiyi doğru değerlendiremeyebilir.

Kümülatif İKD (Kronik İKD): İKD'nin en sık görülen formudur. Su, sabun, deterjanlar ve çözücüler gibi zayıf iritanlarla tekrarlayan temaslar sonrasında gelişir. Deri bariyeri bozulup, derinin tamir kapasitesi aşıldığında dermatit tablosu ortaya çıkar. Deride kuruluk, eritem, skuam, hiperkeratoz ve ragatlar izlenir (Resim 1).



Resim 1. Kümülatif iritan kontakt dermatit.

Temizlik işçileri, çamaşırcılar, bulaşıkçılar, sağlık çalışanları, kuaförler, metal işçileri, inşaat işçileri ve besin sanayi çalışanları gibi ıslak işte çalışanlarda sık görülür.

Subjektif iritasyon (iritasyon hissi): Genellikle orta yaşlı kadınlarda değişik kozmetiklerin kullanımı sonrası gelişen yanma, batma, kaşıntı veya ağrı hissidir. Hastalarda belirgin bir klinik bulgu izlenmez. Özellikle sürfaktan düzeyi yüksek kozmetikler bu reaksiyona neden olur. En sık neden olan maddeler arasında laktik asit ve propilen glikol sayılabilir.^{1,10}

İritan kontakt dermatit bu klinik tabloların yanında püstüler ve akneiform dermatit şeklinde de kendini gösterebilir. Özellikle metal, katran, yağ ve klorlu bileşiklerin temasına ve bazı kozmetiklerin kullanımına bağlı olarak gelişebilir.¹⁰

TANI

İritan kontakt dermatit tanısında klinik bulgular ve anamnezde hastanın işi veya hobileri gereği iritan maddelerle sık temasının olduğunun saptanması önemlidir. Tüm mesleklerin yaklaşık %40'ı iritan maddelerle teması gerektirmektedir.¹ Bununla birlikte iritan maddelerle sık temasın olması tanı için yeterli değildir. İKD tanısı için öncelikle AKD, atopik dermatit ve protein kontakt dermatiti gibi Tip I ve Tip IV hipersensitivite reaksiyonu sonucu gelişen hastalıkların dışlanması gereklidir.^{1,2} AKD ile ayırıcı tanı için yama testi uygulanabilir. Protein kontakt dermatiti ile ayırıcı tanıda ise delme testi, kapalı çizme testi ve RAST testi yardımcı olacaktır.

Genel olarak tüm dermatitlerde benzer dermatopatolojik bulgular görüldüğünden biyopsi genellikle tanıda yardımcı değildir. Bununla birlikte dermal infiltrasyonda eozinofillerin görülmesi ve lenfosit ekzositozu daha çok AKD'yi düşündürür. İKD'de ise epidermiste nötrofiller izlenir.¹ Konfokal mikroskopide ise AKD'de daha çok vezikül gelişimi izlenirken, İKD'de stratum korneumda hasar, epidermal nekroz ve hiperproliferasyon gösterilmiştir.¹⁸

AYIRICI TANI

Potent iritanlarla gelişen akut İKD'de bulgular iritan madde ile temastan hemen sonra dakikalar veya saatler içinde başlangıç gösterir. Lezyonlar temas bölgesinde keskin sınırlıdır ve çevre deriye yayılım göstermez. Subjektif şikayet olarak yanma, batma ve ağrı görülür. Akut AKD'de de eritem, ödem, vezikül ve sulantı görülür ancak kaşıntı belirgindir ve lezyonlar çevre deriye doğru yayılım gösterir.

Kümülatif İKD'nin ayırıcı tanısında da öncelikle düşünülmesi gereken hastalıklar AKD ve atopik dermatittir. Kümülatif İKD en sık ellerde, avuç içi ve el sırtında, parmak aralarında lokalize dermatit şeklinde izlenir. Vezikül görülmez. AKD'de daha çok el sırtı, tırnak kıvrımları ve parmak uçları etkilenir. Veziküller tabloya eşlik eder ve kaşıntı belirgindir. İKD'de klinik bulgular iritan madde ile temasın olduğu deri bölgesinde sınırlıdır, AKD'nin aksine çevreye yayılım göstermez. Hastalarda subjektif şikayet olarak kaşınma, yanma, batma veya ağrı olabilir. Atopik el ekzeması ve AKD'de kaşıntı ön plandayken, İKD'de yanma ön plandadır.¹ Bununla

birlikte atopik kişilerde İKD gelişimine yatkınlık olduğundan ve İKD AKD gelişimini kolaylaştırdığından bu klinik tabloların aynı hastada bir arada görülebileceği de unutulmamalıdır.

İritan kontakt dermatitin ayırıcı tanısında dishidrotik ekzema, numuler dermatit, kserotik ekzema, staz dermatiti, seboreik dermatit, psoriasis, yüzeysel mantar enfeksiyonları, impetigo, fotoalerjik dermatit, fototoksik reaksiyon, güneş yanığı, kutanöz T hücreli lenfoma ve yüz lokalizasyonunda lupus eritematozus da düşünülmeli gereken diğer hastalıklar arasındadır.

TEDAVİ

İritan kontakt dermatit tedavisinin temeli iritan maddelerle temasın mümkün olduğunca azaltılması ve hastalara uygun deri bakımı hakkında yeterli eğitimin verilmesidir. Mesleki dermatiti olan hastalar iş yerinde iritan maddelerle teması önleyen koruyucu önlemler konusunda bilgilendirilmelidir. Hastaya iritan maddeyle temas eder etmez, ellerini ılık suyla yıkaması ve iyice kurulaması önerilmelidir. Koruyucu giysi ve eldiven kullanımı ile birlikte bariyer kremler deriyi iritanlardan korumak için kullanılabilir. Düzenli olarak nemlendirici kullanımı iritan maddelerin absorpsiyonunu engeller, derinin bariyer fonksiyonunu düzeltir ve derinin hidrasyonunu artırır. Bu nedenle nemlendiricilerin düzenli ve sık olarak kullanılması tedavide son derece önemlidir.^{10,19,20} Ellerin ılık suyla, nötr sabun veya sindetlerle yıkanması ve arkasından hemen nemlendiricilerin uygulanması önerilmelidir. Bariyer kremler temas edilen iritan maddenin özelliğine göre yağ bazlı veya silikon bazlı olabilmektedir. Enflamasyon deriye uygulandıklarında enflamasyonu şiddetlendirebildiklerinden sadece normal deriye koruyucu amaçla uygulanmalıdır. Bariyer kremlerin etkinliğini gösteren çalışmalar olduğu gibi etkisinin nemlendiricilerden daha fazla olmadığını düşündüren çalışmalar da bulunmaktadır.^{3,20} Bariyer kremlerin hastalarda yanlış bir güven duygusu yaratarak yeterli koruyucu önlemlerin alınmamasına neden olabileceği üzerinde de durulmaktadır.³ Koruyucu eldiven seçiminde hastanın temas ettiği iritanlar ve çalışma koşulları göz önüne alınmalıdır. Terleme ve maserasyon fazla ise polimer eldiven içine pamuklu eldivenlerin giyilmesi önerilmelidir. Eldivenlerin yanlış kullanımı da İKD'yi artırabilir. Terleme ve friksiyonu artırarak enflamasyonu şiddetlendirebilecekleri gibi iritanların eldiven içine girmesiyle oklüzyon ortamında absorpsiyonlarında artışa neden olabilirler. İKD nedeniyle eldiven kullanan hastalarda derideki enflamasyon ve bariyer bozukluğu nedeniyle eldiven maddelerine karşı AKD'nin de daha kolay gelişeceği unutulmamalıdır.

Enflamasyonun fazla olduğu durumlarda topikal tedavide birinci basamak tedavi topikal steroidlerdir. Topikal steroidler İKD tedavisinde akut enflamasyonu azaltmak amacıyla kullanılabilirler, bununla birlikte özellikle potent topikal steroidlerin epidermal lipid sentezini inhibe ederek derinin bariyer fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyebilecekleri de gösterilmiştir.²¹ Bu nedenle topikal steroidlerin İKD tedavisinde kullanımları özellikle erken dönemle sınırlıdır ve uzun süreli tedaviden kaçınılmalıdır.³ Özellikle iritasyon hissi tarif eden hastaların tedavisinde

stronsiyum tuzlarının kutanöz C tipi sinir liflerinin aktivasyonunu engelleyerek etkili olabilecekleri gösterilmiştir.²²

Fototerapi de kümülatif İKD tedavisinde uygulanabilir. Fototerapinin derideki hücresel infiltrasyonu azaltarak, *hardening* gelişimini sağlayarak ve Langerhans hücre sayısını azaltarak etkili olduğu düşünülmektedir.¹⁰

PROGNOZ

Kümülatif İKD’de tüm koruyucu önlemlere ve uygun tedavilere rağmen tam iyileşme çok uzun zaman alabilmektedir. Hastalarda bariyer fonksiyonunun düzelmesi için dört ay ya da daha fazla zaman gerektiği gösterilmiştir.

Özellikle şiddetli İKD’nin uzun süredir devam ediyor olması, yeterli tedaviye erken dönemde başlanmaması, atopi öyküsü, kişinin meslek ortamının yeterli değerlendirilememesi ve koruyucu önlemlerin alınmaması kötü prognostik faktörlerdir.^{3,23} Asit ve alkalilerle gelişen akut İKD temas kesilince hızla iyileşme eğilimi gösterirken ıslak iş ya da soğutucu sularla temas nedeniyle gelişen kümülatif İKD inatçı kronik bir seyir göstermektedir. Özellikle uzun süre devam eden kronik İKD’li hastalarda meslek değişimiyle bile klinik düzelme sağlanamayabilmektedir.²³

Kaynaklar

1. Bains SN, Nash P, Fonacier L. Irritant Contact Dermatitis. Clin Rev Allergy Immunol 2019;56(1):99-109.
2. Tan CH, Rasool S, Johnston GA. Contact dermatitis: allergic and irritant. Clin Dermatol 2014;32(1):116-24.
3. Clark SC, Zirwas MJ. Management of occupational dermatitis. Dermatol Clin 2009;27(3):365-83.
4. Abtahi-Naeini B. Frequent handwashing amidst the COVID-19 outbreak: prevention of hand irritant contact dermatitis and other considerations. Health Sci Rep 2020;3(2):e163.
5. Kiely LF, Moloney E, O’Sullivan G, Eustace JA, Gallagher J, Bourke JF. Irritant contact dermatitis in healthcare workers as a result of the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. Clin Exp Dermatol 2021;46(1):142-4.
6. Tunali Ş. İritan kontakt dermatit. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V, editörler. Dermatoloji. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2008. p.194-201.
7. Cohen DE, S. B-T. Irritant Contact Dermatitis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology. London: Mosby; 2003. p. 241-9.
8. Fluhr JW, Darlenski R, Angelova-Fischer I, Tsankov N, Basketter D. Skin irritation and sensitization: mechanisms and new approaches for risk assessment. 1. Skin irritation. Skin Pharmacol Physiol 2008;21(3):124-35.
9. Jakasa I, Thyssen JP, Kezic S. The role of skin barrier in occupational contact dermatitis. Exp Dermatol 2018;27(8):909-14.
10. Slodownik D, Lee A, Nixon R. Irritant contact dermatitis: a review. Australas J Dermatol 2008;49(1):1-9; quiz 10-1.
11. Watkins SA, Maibach HI. The hardening phenomenon in irritant contact dermatitis: an interpretative update. Contact Dermatitis 2009;60(3):123-30.
12. Heinemann C, Paschold C, Fluhr J, Wigger-Alberti W, Schliemann-Willers S, Farwanah H et al. Induction of a hardening phenomenon by repeated application of SLS: analysis of lipid changes in the stratum corneum. Acta Derm Venereol 2005;85(4):290-5.

13. Schwindt DA, Wilhelm KP, Miller DL, Maibach HI. Cumulative irritation in older and younger skin: a comparison. *Acta Derm Venereol* 1998;78(4):279-83.
14. Rougier A, Dupuis D, Lotte C, Roguet R, Wester RC, Maibach HI. Regional variation in percutaneous absorption in man: measurement by the stripping method. *Arch Dermatol Res* 1986;278(6):465-9.
15. Jakasa I, de Jongh CM, Verberk MM, Bos JD, Kezic S. Percutaneous penetration of sodium lauryl sulphate is increased in uninvolved skin of patients with atopic dermatitis compared with control subjects. *Br J Dermatol* 2006;155(1):104-9.
16. Lerbaek A, Kyvik KO, Ravn H, Menne T, Agner T. Incidence of hand eczema in a population-based twin cohort: genetic and environmental risk factors. *Br J Dermatol* 2007;157(3):552-7.
17. Allen MH, Wakelin SH, Holloway D, Lisby S, Baadsgaard O, Barker JN et al. Association of TNFA gene polymorphism at position -308 with susceptibility to irritant contact dermatitis. *Immunogenetics* 2000;51(3):201-5.
18. Astner S, Gonzalez S, Gonzalez E. Noninvasive evaluation of allergic and irritant contact dermatitis by in vivo reflectance confocal microscopy. *Dermatitis* 2006;17(4):182-91.
19. Bauer A, Ronsch H, Elsner P, Dittmar D, Bennett C, Schuttelaar MLA et al. Interventions for preventing occupational irritant hand dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:Cd004414.
20. Brown T. Strategies for prevention: occupational contact dermatitis. *Occup Med (Lond)* 2004;54(7):450-7.
21. Kao JS, Fluhr JW, Man MQ, Fowler AJ, Hachem JP, Crumrine D et al. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol* 2003;120(3):456-64.
22. Hahn GS. Strontium is a potent and selective inhibitor of sensory irritation. *Dermatol Surg* 1999;25(9):689-94.
23. Cahill J, Keegel T, Nixon R. The prognosis of occupational contact dermatitis in 2004. *Contact Dermatitis* 2004;51(5-6):219-26.

6.3

Airborne Kontakt Dermatit

Ayşe BOYVAT

TANIM

Airborne kontakt dermatit (KD) olarak da isimlendirilen, hava yoluyla taşınan maddelerin oluşturduğu KD; gaz, toz, sprey veya solid partikül şeklindeki endüstriyel maddelerin veya polenler gibi bitkisel maddelerin hava yoluyla taşınması sonucunda, vücudun açıkta kalan bölgelerinde gelişen enflamatuvar deri reaksiyonudur.^{1,2}

EPİDEMİYOLOJİ

Literatürde farklı isimlerle değerlendirildiği ve bu konuda detaylı araştırmalar bulunmadığından prevalansı ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Günümüze kadar *airborne* KD'ye neden olabilen çok sayıda madde bildirilmiştir ve bu maddelerin sayısı giderek artmaktadır.¹⁻⁶ *Airborne* KD'nin en önemli nedeni bitkilerdir. Bitkiler dışında doğal reçineler, kokular, odun tozu, esansiyel yağlar, çimento, plastik, sentetik reçineler, yapıştırıcılar, lastik maddeleri, koruyucular, metaller, ilaçlar, insektisit ve pestisitler de *airborne* KD'ye neden olabilmektedir.^{3,5-9} Özellikle son yıllarda ilaçlara ve koruyuculara bağlı *airborne* KD olgularında belirgin bir artış dikkat çekmektedir.³

Airborne KD hastaların büyük bölümünde mesleksel olarak görülmele birlikte meslekle ilişkili olmadan da ortaya çıkabilmektedir. *Airborne* KD'nin en sık görüldüğü meslekler arasında çiftçiler, ağaç endüstrisi çalışanları, marangozlar, kimya endüstrisi çalışanları, inşaat işçileri, boyacılar, sağlık personeli, metal işçileri, çiçekçiler, kuaförler, eczacılar ve tekstil işçileri sayılabilir.^{6,10} Bu işkollarının bulunduğu bölgelerde yaşayanlarda da antijenlerin hava yoluyla taşınması sonucu *airborne* KD gelişebilmektedir.¹¹

AİRBORNE KD'YE EN SIK NEDEN OLAN ALERJENLER

Bitkiler

Çiçekler, salon ya da süs bitkileri, ağaçlar, yabani otlar gibi çok çeşitli bitki *airborne* KD nedeni olabilir. Bitkilerin budanması, kesilmesi sırasında veya kuruyup dö-

külen yapraklar aracılığıyla antijenler havaya karışır. Bitkilere bağlı *airborne* KD bahçivanlarda, çiçekçilerde mesleki olarak görülebildiği gibi, evinde bitki yetiştirilenlerde veya açık havada uzun süre zaman geçirenlerde de görülebilir.¹⁰ *Airborne* KD klasik olarak *Compositae* (*Asteraceae*) ailesine dahil olan bitkilerle oluşur. Yıldız şeklinde çiçekleriyle bilinen *Compositae* ailesinde 32.000'den fazla farklı bitki türü bulunur. Bunların içinden en iyi bilinenleri *ragweed*, papatya, ayçiçeği ve krizantemdir. Bu bitkilerin çiçekleri, yaprakları, kökleri ve polenleri en önemli alerjen olan seskiterpen laktonla kaplıdır (Resim 1).^{6,10} *Airborne* KD atakları tipik olarak ilkbahar ve yaz aylarında görülmekle birlikte şiddetli olgularda yıl boyunca da devam edebilmektedir.¹² Papatya çayının içilmesi sırasında buharı yoluyla da *airborne* KD gelişimi bildirilmiştir.¹³

Anacardiaceae ailesinde *airborne* KD'nin en sık nedeni ise Toksikodendron ailesidir. Zehirli sarmaşık, zehirli meşe ve zehirli sumak bitkilerinde temel alerjen *urushiol*'dür. *Urushiol*'e bağlı alerjik kontakt dermatit (AKD) başlıca direkt temasla gelişmekle birlikte nadiren bitkilerin yakılmasıyla duman içinde taşınan alerjenlere bağlı *airborne* KD de gelişebilmektedir.⁵

Bu bitkiler dışında zambak ailesi olarak bilinen *Alstroemeria* grubu çiçekler ve ülkemizde evlerde sık yetiştirilen ve çuha çiçeği olarak bilinen *Primula*'nın da *airborne* KD nedeni olabileceği gösterilmiştir.¹⁰

Koku Maddeleri ve Doğal Reçineler

Airborne KD'nin diğer bir nedeni ise koku maddeleridir. Koku maddeleriyle özellikle oda kokuları veya araba kokuları yoluyla *airborne* KD gelişebilir. Günümüzde esansiyel yağların kullanımında ve aromaterapide çok belirgin bir artış dikkat çekmektedir. Çam ağacı yağı ve lavanta yağı gibi esansiyel yağlarla yapılan aromaterapiye ve *Dukhan* banyolarına bağlı olarak *airborne* KD gelişimi bildirilmiştir.¹⁴⁻¹⁶ Tütsülerde bulunan koku maddeleri de *airborne* KD nedeni olabilir. *Hayakawa* ve ark. Japonya'da yüzünde inatçı ekzema lezyonları bulunan bir hastada nedenin beş yıldır düzenli olarak dinsel amaçla yaktığı tütsüde yer alan ve dumanyı havaya karışan misk amber (*musk ambrette*) olduğunu göstermişlerdir.¹⁷



Resim 1. Seskiterpen lakton karışımı duyarlılığı saptanan bir hastada *airborne* kontakt dermatit.

Propolis bal arıları tarafından üretilen balmumu benzeri bir maddedir. Arılar propolisi kovayı onarmak için kullanırlar. Çeşitli koku maddeleri, esansiyel yağlar ve polenler içerir. Günümüzde propolis çeşitli kişisel bakım ürünlerinde ve ilaçların içinde yer almaktadır. Arıcılarda ve arı kovanlarıyla temasta olan kişilerde propolisle *airborne* KD bildirilmiştir.^{5,18}

Kolofoni çam ağaçlarından elde edilen bir reçinedir. Çok geniş kullanım alanına sahiptir. Yapıştırıcılarda, kozmetiklerde ve ağızda bulunmasının yanında ses kalitesini arttırmak için yaylı müzik aletlerinde ve ellerin kaymasını engellemek amacıyla sporda da kullanılır. Kolofoniye bağlı *airborne* KD özellikle mesleksen olarak marangozlarda çam ağaçlarının talaşına bağlı olarak görülmektedir.^{5,19}

Yapıştırıcılar, Sentetik Reçineler ve Akrilatlar

Epoksi reçineleri birçok tutkal, yapıştırıcı ve plastikte yer alır. Epoksiye bağlı mesleksen *airborne* KD zemin kaplama işinde çalışanlarda, tuğlacılarda, epoksi içeren immersiyon yağı kullanımına bağlı mikroskopla çalışanlarda ve daha birçok değişik iş kolunda bildirilmiştir.⁵

Akrilat ve metakrilatlar monomer halinde olup yapıştırıcı ve plastik yapımında sertleştirme işlemi sırasında polimerize olurlar. Monomer halinde antijenik etki gösterirler ve polimerize olduklarında duyarlandırıcılıkları kaybolur. Diş hekimliğinde dolgu ve protez yapımında kullanılırlar. Bunun yanında akrilik tırnaklarda, kemik çimentosunda, makinalarda kullanılan mürekkeplerde ve yapıştırıcılarda da yer alırlar. Diş teknisyenlerinde, tırnak estetiği alanında çalışanlarda ve akrilik tırnak kullanan kişilerde akrilatlarla bağlı *airborne* KD bildirilmiştir.⁵

Lastik Bileşenleri

Tiuramlar lastik üretiminde hızlandırıcı olarak kullanılır. Sağlık çalışanlarında lastik eldivenlerden açığa çıkan tiuramlara bağlı *airborne* KD gelişebilir.²⁰ Antabus tabletlerinin içeriği disulfiram olarak da bilinen tetraetiltiuram disülfittir. Bu nedenle tiuram duyarlılığı olanlarda Antabus tabletlerinin ezilmesi sonucunda da hava yoluyla *airborne* KD gelişebilir.²¹

Koruyucular

Airborne KD'ye en sık neden olan koruyucular metilizotiazolinon (Mİ) ve metilklorozotiazolinondur. Günümüzde izotiazolinonlar şampuanlarda, saç kremlerinde, sıvı sabunlarda, deterjanlarda ve çok sayıda kişisel bakım ürününde yer almaktadır. Son yıllarda kullanımlarının giderek artmasıyla AKD'nin en önemli nedenleri arasında yer almaktadırlar. İzotiazolinonlar su bazlı boyalarda ve mürekkepte de koruyucu olarak kullanıldığından mesleksen olarak özellikle boyacılarda ve mürekkep üreten tesislerde çalışanlarda *airborne* KD nedeni olabilirler.^{3,5,10} Boyacılarda mes-

leksel olarak görülmesinin yanında, Mİ duyarlılığı olan kişilerde evlerini boyattıktan sonra da *airborne* KD gelişebilir.²² Yeni boyanan evlerde boyadan izotiazolinon salınımının boyadan sonraki ilk saatlerde hızla arttığı, ilk günlerde en fazla olmakla birlikte 42 gün süreyle devam edebildiği gösterilmiştir.^{23,24} *Amsler* ve ark. retrospektif olarak boyalardaki izotiazolinona bağlı *airborne* KD tanısıyla izledikleri 44 hastanın değerlendirilmesinde, hastaların %27,3'ünde sistemik steroid tedavisi uygulandığını, %9,1'inde hastaneye yatış gerektiği ve %20,5 oranında iş gücü kaybı yaşandığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar boyalardan izotiazolinon salınımının devam etmesi nedeniyle hastaların yeni bir atak yaşamamak için evlerine ancak ortalama 5,5 hafta gibi bir süre sonra girebildiklerine dikkat çekmişlerdir.²⁵ Boyalar dışında tuvalet temizleyicilerde, ütü suyunda ve kağıt yapım makinalarında kullanılan Mİ'ye bağlı olarak da *airborne* KD bildirilmiştir.⁵

İzotiazolinonlar dışında tekstil ürünleri, kozmetikler, temizlik ürünleri ve boyalar gibi çok sayıda ürünün içinde yer alan bir koruyucu olan formaldehitin de *airborne* KD nedeni olabileceği gösterilmiştir.¹⁰

Metaller

Metallere bağlı *airborne* KD nikel, kobalt, krom, gümüş, civa ve paladyum ve altın gibi çeşitli metallere bağlı olarak bildirilmiştir.^{3,5-7} Özellikle metal tozları veya fabrikalarda metal spreyleyiciler nedeniyle nikel veya kobalta bağlı *airborne* KD görülebilir. Altın kaplama işinde çalışanlarda da altınla yüzde özellikle göz kapaklarında şiddetli *airborne* KD bildirilmiştir.⁵ Krom ve kobalt duyarlılığı olanlarda çimento tozu havaya karışarak *airborne* alerjik kontakt dermatite (AKD) neden olabilir.⁹ Benzer şekilde kaynak işinde çalışan işçilerde kaynak dumanının da krom duyarlılığı olanlarda *airborne* KD'ye neden olabileceği bildirilmiştir.¹⁰

İlaçlar

İlaçlara bağlı *airborne* KD sıklıkla mesleki olarak ilaçların üretimi aşamasında çalışanlarda, eczacılarda ve sağlık personelinde gelişir. Günümüze kadar beta-laktam antibiyotikler, aminoglikozid ve makrolid grubu antibiyotikler, nitrofurazon, budesonid, metotreksat, azatiyoprin, omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, ranitidin, famotidin, parasetamol, propasetamol, tetrazepam ve klorpromazin gibi çok sayıda ilaçta *airborne* KD gelişimi bildirilmiştir.^{1,2,6,26} *Landeck* ve *Skudlik* 10 geriatri hemşiresinde tetrazepam tabletlerini kırma nedeniyle gelişen *airborne* KD bildirmişlerdir. Tetrazepam duyarlılığı saptanan hemşirelerin üçünde diazepamla çapraz reaksiyon olduğu gösterilmiştir.²⁷ *Swinnen* ve ark. 2007-2011 yılları arasında *airborne* KD tanısıyla izledikleri 81 hastada sorumlu antijenleri en sık kokulu spreyleyiciler, başta tetrazepam, zolpidem ve lorazepam olmak üzere ilaçlar, boyalar, tutkal ve yapıştırıcılar olarak bildirmişlerdir. Sağlık personelinde tetrazepam gibi tabletlerin ezilmesine bağlı olarak ve boyacılar da Mİ'ye bağlı *airborne* KD'nin giderek daha fazla görülmesine dikkat çekmişlerdir.³

Airborne KD daha çok AKD şeklinde gelişmekle birlikte iritan maddeler de hava yoluyla taşınarak iritan kontakt dermatite (İKD) neden olabilirler. *Airborne* İKD'ye neden olabildiği gösterilen iritan maddeler arasında cam elyafı, taş yünü, tahıl tozu, odun tozu, çimento tozu, fosfatlar, metal tuzları, karbon fiber, formaldehit, amonyak, asit ve alkali damlacıkları, temizlik ürünleri, benzalkonyum klorür, endüstriyel çözücüler ve epoksi reçinesi sayılabilir.^{6,8,10} Çimento tozu gibi bazı maddeler ise hava yoluyla taşınarak hem AKD hem de İKD'ye neden olabilir.

PATOGENEZ

Airborne KD sıklıkla AKD şeklinde görülmekle birlikte hava yoluyla taşınan maddelere bağlı İKD, fototoksik ve fotoalerjik reaksiyonlar da bildirilmiştir.^{3,4} Önceden duyarlı olan kişilerde aynı antijenin hava yoluyla taşınmasıyla *airborne* KD gelişebileceği gibi, duyarlanma ilk olarak hava yoluyla da gelişebilir.⁵

KLİNİK BULGULAR

Airborne KD'de lezyonlar özellikle vücudun açıkta kalan bölgeleri olan yüz, boyun, göğüs V'si, eller, bilekler ve ön kollarda simetrik olarak gelişir.^{3,5,6,10} Antijenin yapısı, konsantrasyonu ve temas süresiyle ilişkili olarak akut veya kronik dermatit bulguları görülebilir. Yüzde özellikle derinin ince olduğu üst göz kapaklarında dermatit belirgindir. Üst göz kapağında derinin ince olması nedeniyle alerjenler kolayca penetre olduğundan, bazı olgularda sadece bu bölge de etkilenebilir.^{3,6} Klinik tablo fotokontakt dermatitlere benzemekle birlikte *airborne* KD'de üst göz kapağı ile birlikte kulakların arkası (*Wilkinson* üçgeni) ve submental bölgenin de etkilenmiş olması ayırıcı tanıda yardımcıdır.^{6,8} Duyarlandırıcı maddenin giysilerin altında birikmesi sonucunda vücudun kapalı bölgelerinde de lezyonlar gelişebilir. Özellikle odun tozu marangozlarda ve orman işçilerinde bu tür lezyonlar yapabilir. Şiddetli olgularda ise klinik tablo eritrodermiye ilerleyebilir. Antijenin inhalasyonu ile sistemik KD gelişirse vücut kıvrımlarında lezyonlar izlenebilir. Özellikle erkek hastalarda antijenin ellerle taşınması sonucu genital bölgede ektoptik KD gelişebilir.^{3,8}

Hava yoluyla taşınan iritan özellikteki maddelere bağlı olarak da İKD kliniği gelişir. İritan gaz ve buharların etkisiyle özellikle yüz ve boyunda İKD lezyonları izlenir. Kaşıntıdan çok yanma, batma tarzı yakınmalar ön plandadır. Katı partiküller ise giysilerin yaka veya bilekler gibi açıkta kalan bölgelerinden içeriye girerek kapalı bölgelerde de lezyonlar oluşturabilir. İritan partiküller nemli, terli bölgelere daha kolay yapıştıklarından özellikle fleksural alanlarda lezyonlar gelişir. Hava yoluyla gelişen İKD'nin klasik örneği cam elyafı dermatitidir. Cam elyafı spiküllerinin temas bölgelerinde mekanik iritasyon oluşturması sonucu şiddetli kaşıntılı papüler erüpsiyon, likenifikasyon ve folikülit tarzında klinik bulgular gelişir.⁸ Yapılarda ses ve ısı yalıtımı için kullanılan taş yünü de benzer lezyonlara neden olabilir.⁹

TANI

Airborne KD tanısı için detaylı bir anamnez ve fizik muayene gereklidir. Lezyonların vücudun açıkta kalan bölgelerinde yoğun olarak izlenmesi, hastanın mesleği veya hobileri nedeniyle uçucu nitelikte alerjen veya iritan maddelere maruz kalması ve çevre değişikliği ile birlikte lezyonlarda düzelme izlenmesi tanıda yardımcıdır.^{6,8,10} Etkenin ortaya konulabilmesi için hastanın mesleği gereği veya günlük hayatında karşılaştığı tüm alerjen ve iritan maddeler detaylı olarak değerlendirilmeli ve alerjenlerle yama testi uygulanmalıdır. İdeal olan standardize alerjenlerle yama testi uygulamaktır ancak hastanın çalıştığı ortamdan getireceği bir miktar tozun az miktarda vazelinle karıştırılmasıyla da yama testi uygulanabilir. Bu yöntem standardize bir yöntem olmamakla birlikte bazı olgularda mesleksel *airborne* KD tanısının konulmasında yardımcı olabilir.⁶

Çalışma ortamından elde edilen hava örneklerinde gaz kromatografi, yüksek performanslı likid kromatografi, enfraruj ve ultraviyole spektrofotometri gibi yöntemlerle hava yoluyla taşınan alerjenler saptanabilmekle birlikte bu yöntemler genellikle günlük pratik uygulamamızda mümkün olmayan ve daha çok ileri sağlık hizmetlerinin yürütülebildiği gelişmiş ülkelerde yapılmakta olan testlerdir.¹⁰

AYIRICI TANI

Airborne KD'nin ayırıcı tanısında öncelikle fotoalerjik KD düşünülmelidir. Klinik bulgular fotoalerjik KD ile büyük benzerlik göstermekle birlikte, *airborne* KD'de üst göz kapağı, kulak arkaları, nazolabiyal kıvrımlar ve çene altı gibi nispeten güneşten korunan alanlarda da lezyonların izlenmesi ayırıcı tanıda yardımcıdır.^{5,7} Ayırıcı tanıda düşünülmeleri gereken diğer hastalıklar arasında AKD, fototoksik reaksiyonlar, polimorf ışık erüpsiyonu, aktinik prurigo, hidroa vaksiniforme, aktinik retikülod, lupus ve dermatomiyozit gibi fotosensitivite ile seyreden sistemik hastalıklar ve pelagra yer alır. Atopik dermatitte de yüz ve boyun sık etkilenen bölgeler olduğundan ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir.³

TEDAVİ VE PROGNOZ

Airborne KD tedavisinin temeli alerjen veya iritan madde ile temasın kesilmesidir. Ancak meslekle ilişkili olarak gelişen *airborne* KD'de temasın kesilmesi çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bitkilere bağlı gelişen durumlarda özellikle polenlerin yoğun olduğu mevsimlerde açık hava etkinliklerinin kısıtlanması yardımcı olabilir. Derinin iritan ve alerjenlerle temasını azaltmak için bariyer kremler kullanılabilir. İş çıkışı banyo yapmak ve iş kıyafetlerinin yıkanması önerilmelidir.^{5,6}

Tedavide topikal steroidler, şiddetli olgularda sistemik steroid tedavisi ve gereken durumlarda immünoşüpresif tedavi uygulanabilir. İmmünoşüpresif tedavi olarak azatiyoprin, metotreksat, siklosporinle iyi yanıt alınan olgular literatürde bildirilmiştir.^{5,6}

Airborne KD sıklıkla mesleksel olarak ortaya çıkmaktadır veya hastanın yaşadığı bölgenin bitki örtüsü ile ilişkilidir. Bu nedenle sorumlu alerjen veya iritanlarla temasın kesilmesi, çoğu zaman koruyucu önlemlere rağmen mümkün olmamaktadır. Tedaviye dirençli hastalarda *Compositae* ailesinden bitki polenlerinin düşük seviyede olduğu bölgelere taşınmak veya mesleksel olarak gelişmiş meslek değişimi gerekli olabilmektedir.⁶

Kaynaklar

1. Dooms-Goossens A, Deleu H. Airborne contact dermatitis: an update. *Contact Dermatitis* 1991;25(4):211-7.
2. Huygens S, Goossens A. An update on airborne contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2001;44(1):1-6.
3. Swinnen I, Goossens A. An update on airborne contact dermatitis: 2007-2011. *Contact Dermatitis* 2013;68(4):232-8.
4. Santos R, Goossens A. An update on airborne contact dermatitis: 2001-2006. *Contact Dermatitis* 2007;57(6):353-60.
5. Kimyon RS, Warshaw EM. Airborne allergic contact dermatitis: Management and responsible allergens on the American Contact Dermatitis Society Core Series. *Dermatitis* 2019;30(2):106-15.
6. Schloemer JA, Zirwas MJ, Burkhart CG. Airborne contact dermatitis: common causes in the USA. *Int J Dermatol* 2015;54(3):271-4.
7. Tan CH, Rasool S, Johnston GA. Contact dermatitis: allergic and irritant. *Clin Dermatol* 2014;32(1):116-24.
8. Lotti T, Menchini G, Teofoli P. The challenge of airborne dermatitis. *Clin Dermatol* 1998;16(1):27-31.
9. Lachapelle JM. Industrial airborne irritant or allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1986;14(3):137-45.
10. Taşkan O HY. Hava ile taşınan ajanların oluşturduğu dermatozlar. *Turkderm* 2001;35:91-9.
11. Ozkaya E. Neighborial allergy: a hidden cause of nonoccupational airborne contact dermatitis in a housewife from epoxy resin. *Dermatitis* 2012;23(3):124-5.
12. Warshaw EM, Zug KA. Sesquiterpene lactone allergy. *Am J Contact Dermat* 1996;7(1):1-23.
13. Anzai A, Vazquez Herrera NE, Tosti A. Airborne allergic contact dermatitis caused by chamomile tea. *Contact Dermatitis* 2015;72(4):254-5.
14. Schaller M, Korting HC. Allergic airborne contact dermatitis from essential oils used in aromatherapy. *Clin Exp Dermatol* 1995;20(2):143-5.
15. Shah KM, Goldman SE, Agim NG. Airborne contact dermatitis caused by essential oils in a child. *Dermatitis* 2019;30(1):79-80.
16. Kibar Ozturk M, Zindancı I, Zemheri E. Acacia seyal and Terminalia brownii associated airborne contact dermatitis (Dukhan dermatitis). *Int J Dermatol* 2018;57(11):1382-6.
17. Hayakawa R, Matsunaga K, Arima Y. Airborne pigmented contact dermatitis due to musk ambrette in incense. *Contact Dermatitis* 1987;16(2):96-8.
18. Garrido Fernandez S, Arroabarren Aleman E, Garcia Figueroa BE, Goienetxe Fagoaga E, Olagübel Rivera JM, Tabar Purroy AI. Direct and airborne contact dermatitis from propolis in beekeepers. *Contact Dermatitis* 2004;50(5):320-1.
19. Watsky KL. Airborne allergic contact dermatitis from pine dust. *Am J Contact Dermat* 1997;8(2):118-20.
20. Schwensen JF, Menne T, Johansen JD, Thyssen JP. Persistent periorbital allergic contact dermatitis in a dental technician caused by airborne thiuram exposure. *Contact Dermatitis* 2015;73(5):321-2.
21. Creytens K, Swevers A, De Haes P, Goossens A. Airborne allergic contact dermatitis caused by disulfiram. *Contact Dermatitis* 2015;72(6):405-7.

22. Gorris A, Valencak J, Schremser V, Bangert C, Kinaciyan T. Contact allergy to methylisothiazolinone with three clinical presentations in one patient. *Contact Dermatitis* 2020;82(3):162-4.
23. Lundov MD, Kolarik B, Bossi R, Gunnarsen L, Johansen JD. Emission of isothiazolinones from water-based paints. *Environ Sci Technol* 2014;48(12):6989-94.
24. Özkaya E, Pehlivan G, Babuna Kobaner G. Allergic contact dermatitis and airborne allergic contact dermatitis from methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone from occupational and non-occupational exposure: All in one patient. *Contact Dermatitis* 2020;83(1):43-5.
25. Amsler E, Aerts O, Raison-Peyron N, Debons M, Milpied B, Giordano-Labadie F et al. Airborne allergic contact dermatitis caused by isothiazolinones in water-based paints: a retrospective study of 44 cases. *Contact Dermatitis* 2017;77(3):163-70.
26. Jurakić Tončić R, Balić A, Pavičić B, Žužul K, Petković M, Bartolić L et al. Occupational Airborne Contact Dermatitis Caused by Omeprazole. *Acta Dermatovenerol Croat* 2019;27(3):188-9.
27. Landeck L, Skudlik C, John SM. Airborne contact dermatitis to tetrazepam in geriatric nurses--a report of 10 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(6):680-4.

6.4

Protein Kontakt Dermatit

Ayşe BOYVAT

TANIM

Protein kontakt dermatit, büyük molekül ağırlıklı protein yapısındaki maddelerle temasa bağlı olarak gelişen ve kendini kronik el ekzeması şeklinde gösteren bir alerjik deri reaksiyonudur.^{1,2} Etken olan alerjenler sıklıkla çiğ et, balık, baharat, tahıllar, sebze ve meyve yapısındaki proteinlerdir.^{1,3-5}

“Protein kontakt dermatit” terimi ilk kez 1976 yılında Hjorth ve Roed-Peterson tarafından, gıda çalışanlarının el ve ön kollarında görülen dermatiti isimlendirmek için kullanılmıştır.⁶ Araştırmacıların izledikleri 33 hastanın altısında geç tip hipersensitivite saptanırken, 15 hastada yama testi ve çizme testi birlikte pozitif saptanmış, 10 hastada ise tek başına çizme testi pozitifliği bulunmuştur. Hastalarda gıdalarla açık test yapıldığında 20 dakika sonra eritem ve kaşıntı gelişip bunu zaman içinde veziküllerin gelişimi izlemiştir. Araştırmacılar bu nedenle protein kontakt dermatit olarak isimlendirdikleri bu tablonun proteinlere bağlı erken tip hipersensitivite sonucunda geliştiğini ve proteinlere karşı Tip I ve Tip IV yanıtın birlikte etkisinin patogeneizde rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir.^{6,7}

Protein kontakt dermatitli hastalarda gıdalarla temastan sonra erken dönemde eritem ve ödem geliştiğinden bazı araştırmacılar bu tabloyu immünolojik kontakt ürtiker grubunda sınıflandırmaktadır.^{1,8} Bununla birlikte erken dönemde ürtikeriyal reaksiyon protein kontakt dermatitli hastaların hepsinde saptanan bir bulgu olmadığından, kendi başına ayrı bir antite olarak değerlendirilmesinin daha uygun olacağı görüşü hakimdir.²

EPİDEMİYOLOJİ

Protein kontakt dermatit nadir olduğundan epidemiyolojisi hakkında fazla bilgi bulunmamaktadır. Mesleksel olarak başlıca gıda sanayi çalışanları, süt işçileri, kasaplar, balıkçılar, veterinerler ve bahçıvanlarda görülmektedir.^{1,3,9,10} Kasaplarda ve kesimhane çalışanlarında çiğ et, balık, tavuk eti yanında, hayvanların iç organlarının ayrılması sırasında bağırsaklar, kan ve mezenter yağ dokusu ile temas sonucu da protein kontakt dermatit gelişebilmektedir.^{7,10,11} Taze sebze, meyve ve çiçeklerle gelişen protein kontakt dermatit sıklıkla gıda sanayi çalışanlarında, çiftçi ve çiçekçiler-

Tablo 1. Protein kontakt dermatite neden olduğu bilinen alerjenler

Meyve, sebze, bitki ve baharatlar	Ananas, armut, badem, dereotu, domates, elma, fasulye, havuç, hıyar, hindiba, Hint fasulyesi, incir, karnabahar, kauçuk, kavun, kereviz, kırmızıbiber, kimyon, kivi, köri, krizantem, kuşkonmaz, lateks, limon, mantar, maydanoz, muz, patates, patlıcan, portakal, sarımsak, soğan, şeftali, tere, yaban turpu, yer fıstığı
Hayvansal proteinler	Et (sığır eti, domuz eti, tavuk, at, kuzu), balık (Morina balığı, mürekkep balığı, istakoz, orkinos, kabuklu deniz hayvanları, karides), tavuk / hindi derisi, hayvan epiteli (inek, domuz), amniyon sıvısı, kan, serum, plasenta, tükürük ve mezenter, tavuk ciğeri, domuz bağırsağı, yumurta sarısı, peynir, inek sütü, süt ürünleri, parazitler- <i>Anisakis</i> , kurtlar (<i>Nereis diversicolor</i>), kan (domuz, inek, kuzu)
Tahıllar	Buğday, çavdar, yulaf unu, arpa
Enzimler	α - Amilaz, glikoamilaz, laktaz

de görülürken, unla ilişkili protein kontakt dermatit ise sıklıkla buğday ve çavdara bağlı olarak fırıncılarda izlenmektedir.^{1,3,12} Proteolitik enzim ilişkili protein kontakt dermatit eczacılarda, sabun yapımında çalışanlarda ve α -amilaz gibi ekme katkı maddelerinin kullanımı nedeniyle fırıncılarda görülebilmektedir.^{1,10,13}

Protein kontakt dermatit, iritan kontakt dermatit (İKD) ve alerjik kontakt dermatite (AKD) göre daha az görülmele birlikte Vester ve ark.'nın çalışmalarında, gıda sanayi çalışanlarında %57 oranında saptanan İKD'yi, %22 oranıyla protein kontakt dermatitin izlediği gösterilmiş ve protein kontakt dermatitin gıda çalışanlarının ikinci en sık meslek dermatozu olduğu belirtilmiştir.² Veien ve ark. 180 gıda endüstrisi çalışanının %13,9'unda protein kontakt dermatiti olduğunu göstermişlerdir.¹⁴ Hansen ve ark. Danimarka'da mezbaça çalışanlarında %22 oranında protein kontakt dermatit saptamışlardır.¹⁵

Protein kontakt dermatit gelişimi için başlıca risk faktörleri atopi, İKD ve protein alerjenlerle teması gerektiren bir işte çalışmaktır.^{1,9} Atopi olguların %50-68'inde vardır.^{1,3,16} Atopik kişilerde büyük molekül ağırlıklı maddelerin epidermise daha kolay penetre olabilmesinin protein kontakt dermatit gelişimini kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte her iki tablonun patogenezinin benzer olmasının da bu birliktelikte rol oynayabileceği düşünülmektedir.¹ Barbaud ve ark.'nın çalışmasında 22 mesleksel protein kontakt dermatit hastasının 21'inde tanı delme testiyle doğrulanmış ve atopi hastaların %68'inde saptanmıştır.³

ETKEN PROTEİNLER

Protein kontakt dermatite neden olan proteinler başlıca dört grupta değerlendirilir: 1) meyve, sebze, baharat, bitki grubu, 2) hayvan proteinleri, 3) tahıllar, 4) enzimler.

Bu gruplara göre protein kontakt dermatite en sık neden olan maddeler Tablo 1’de belirtilmiştir.^{1-3,17-19} Lateks başlıca Tip I hipersensitivite reaksiyonuna neden olmakla birlikte Tip IV hipersensitivite yanıtına da yol açabilmektedir. Bununla birlikte günümüze kadar lateksle ilişkili protein kontakt dermatit ile ilişkili az sayıda yayın vardır. Bunun lateksle gelişen her klinik tablonun ekzematize bir görünümde bile olsa kontakt ürtiker olarak değerlendirilmesi sonucu olabileceği düşünülmektedir.^{1,20}

PATOGENEZ

Bugün için protein kontakt dermatitin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Klinik tablo AKD’ye benzerlik gösterdiği halde yama testi negatif bulunmakta, delme testi ve çizme testi ise sıklıkla pozitif saptanmaktadır. Biyopsilerde AKD veya ürtikerle uyumlu bulgular izlenmektedir.

Protein kontakt dermatitin başlıca Tip I hipersensitivite reaksiyonu olduğu ve bu tablonun üzerine İKD veya AKD eklenmiş olabileceği ileri sürülmüştür. Antijen temasından sonra erken dönemde ürtikeryal lezyonların ortaya çıkması Tip I hipersensitivite reaksiyonunun rolünü desteklemektedir.¹ Protein kontakt dermatit ile ilişkili ileri sürülen diğer bir hipotez ise Tip I ve Tip IV hipersensitivite reaksiyonunun birlikte etkisinin patogeneze rol oynayabileceği görüşüdür. Bazı araştırmacılar yama testi sonuçlarının yalancı negatif olabileceğini ve eğer protein antijenlerle daha uzun oklüzyon yapılırsa testin pozitifleşebileceğini ileri sürmüşlerdir. Protein yapısında antijenlerin molekül ağırlığı büyük olduğundan epidermise penetre olamadıkları, bu nedenle yama testi öncesi test bölgesinin yapışkan bantla *stripping* işleminin pozitifliği artırabileceği dile getirilmiştir.^{1,5,18} Bu görüş aslında protein kontakt dermatitin çoğu olguda İKD veya atopik el ekzeması üzerinde gelişmesi ile de desteklenmektedir.

Patogenezle ilgili diğer bir görüş ise IgE reseptörü taşıyan Langerhans hücrelerinin patogeneze rol oynayabileceği ve protein kontakt dermatitinin de aynı atopik dermatit gibi IgE aracılı geç tip hipersensitivite reaksiyonu sonucu gelişebileceği görüşüdür.^{1,3}

KLİNİK BULGULAR

Protein kontakt dermatitte karakteristik olarak el ve parmakların dorsal yüzünde kronik, tekrarlayan el ekzeması izlenir. Lezyonlar ön kola doğru yayılım gösterebilir, bununla birlikte bazı hastalarda sadece parmak uçları etkilenebilir. Yüz nadir olarak hastalığa katılabilir. Alerjenin temasından dakikalar sonra veziküller, ürtikeryal papül ve plaklarla birlikte kaşıntı, yanma, ağrı izlenebilir.^{1,3,18} Kanerva lateks duyarlılığı olan bir hastada proksimal tırnak kıvrımında şiddetli ödem ve kaşıntıyla birlikte kronik paronişi saptamış ve bu bulgunun da protein kontakt dermatiti akla getirmesi gerektiğine dikkat çekmiştir.²⁰ Protein kontakt dermatitli hastalarda, alerjenin oral alımıyla anjioödem, gastrointestinal semptomlar, rinokonjunktivit ve

astım gelişebilir.^{1,3,21} Sistemik semptomlar özellikle unla ilişkili olarak fırıncılarda ve enzimle ilişkili olarak ilaç sanayi ve sabun yapımı gibi işlerde çalışanlarda daha sık gözlenmektedir.¹

Atopik dermatitli olgularda ev tozu akarları, polenler, hayvan tüyleri ve *Malassezia furfur* gibi büyük molekül ağırlıklı protein alerjenlerle gelişen ekzematize lezyonlar da protein kontakt dermatit kapsamında değerlendirilmektedir. Atopik dermatitli hastalarda Tip I ve Tip IV hipersensitivite reaksiyonunun birlikte etkisiyle ortaya çıktığı düşünülen lezyonların tanısında atopi yama testi uygulanır.¹⁰

TANI

Kronik el ekzemasıyla başvuran ve özellikle yüksek riskli mesleklerde çalışan hastaların tanısında protein kontakt dermatit de düşünülmeli ve hastalarda mutlaka yama testi ile birlikte delme testi uygulanmalıdır.² Gıda endüstrisinde çalışanlarda kronik el ekzeması varlığında AKD ve İKD ayırımı için sadece yama testi yapılması protein kontakt dermatit tanısının atlanmasına neden olacaktır.

1983 yılında Veien ve ark. protein kontakt dermatit için bir tanı kriteri oluşturmuşlardır. Bu kriterde protein kontakt dermatitini genel olarak belirleyen özellikler 1) hastalarda protein yapısında bir madde ile temas sonrası gelişen kronik, tekrarlayıcı bir el ekzeması bulunması, 2) etken proteinle temas sonrası dakikalar içinde akut ürtikeryal, veziküler bir reaksiyonun gelişmesi, 3) sorumlu proteinle erken tip deri testlerinin genellikle pozitif olması, 4) yama testinin hastalarda sıklıkla negatif olması olarak belirtilmiştir.¹⁴

Vester ve ark.'na göre ise protein kontakt dermatit tanısı için protein yapısındaki maddelerle temas, proteinlerle temas sonrası kronik tekrarlayıcı el ekzeması gelişimi ve bu protein alerjenle delme testi pozitifliği saptanması gereklidir. Araştırmacılar erken dönemde hastalarda ürtikeryal lezyonların gelişebileceğini ancak bunun tanı için şart olmadığını belirtmişlerdir.^{2,16} Bununla birlikte bazı araştırmacılar delme testi pozitifliğinin her hastada saptanmadığına dikkat çekerek protein kontakt dermatiti, proteinlere karşı erken tip hipersensitivite reaksiyonu sonucu gelişen, delme testinin pozitif veya negatif olabildiği bir kronik el ekzeması olarak tanımlamaktadırlar.³

Protein kontakt dermatit tanısında en çok açık test, çizme testi, delme testi, yama testi ve RAST testi kullanılmaktadır. Bu testlerin içinde en duyarlı olanlar delme ve çizme testleri olup yama testi sıklıkla negatif bulunmaktadır.^{1,2,18} RAST testi bazı olgularda pozitif saptanarak tanıya yardımcı olabilmektedir. Delme testi ve çizme testi sırasında nadir de olsa sistemik reaksiyon gelişebileceğinden, bu testlerin acil müdahale imkanının bulunduğu yerlerde uygulanması önerilmektedir. Delme testi ticari gıda antijenleri ile yapılabilir, ancak bu yöntemle test negatif sonulanabildiğinden gıdaların çiğ ve pişiş haliyle doğrudan iki delmeli test (*prick to prick test*) uygulanması önerilmektedir.¹⁻³

Protein kontakt dermatit tanısında kapalı çizme testi son derece yararlı bir tanı yöntemidir. Bu yöntem hem büyük molekül ağırlıklı antijenlerin epidermise penetrasyonunu kolaylaştırır, hem de Tip I ve Tip IV reaksiyonun birlikte değer-

lendirilmesine olanak verir. Kapalı çizme testinde antijenlerle önce çizme testi uygulanır, eğer 15-20 dakika içinde ürtikeryal reaksiyon gelişirse test bölgesi geç reaksiyon için kapatılmadan izlenir. Çizme testi negatifse antijen aynı bölgelere yama testi odacığı ile kapatılarak uygulanır ve yama testi ile benzer şekilde değerlendirilir.¹⁰

AYIRICI TANI

Protein kontakt dermatit ayırıcı tanısında öncelikle AKD, immünolojik ve nonimmünolojik kontakt ürtiker, atopik dermatit, İKD ve el dermatitine neden olan diğer dermatitler düşünülmelidir. Şüphelenilen antijenle temas sonrası erken dönemde yanma, batma ve kaşıntının gelişmesi protein kontakt dermatitini destekleyen bulgulardır. Bununla birlikte hastalarda atopik dermatit ve İKD'nin de tabloya eşlik edebileceğı unutulmamalıdır. Hastalarda AKD ile ayırıcı tanı açısından yama testinin uygulanması gereklidir.

TEDAVİ

Tedavide ilk basamak alerjenle temasın önlenmesi olmalıdır. Topikal steroidler inflamasyonu azaltarak klinik bulguların düzelmesini hızlandırır ancak uzun süreli kullanımları ile gelişebilecek yan etkiler göz önüne alınmalıdır.¹ Topikal takrolimus, topikal steroidlere alternatif olarak tedavide kullanılabilir.^{1,22}

PROGNOZ

Vester ve ark.'nın protein kontakt dermatit ile diğer mesleksel el ekzemalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, protein kontakt dermatitin daha kötü prognoza sahip olduğu, daha sık iş değişikliği gereksinimi doğurduğu ve daha uzun süreli hastalık izni alınmasına neden olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Bu çalışmada hastaların %60'ında iş değişikliği gerektiğı, %10'unun emekli olduğu ve hastaların %62,5'inin üç haftadan daha uzun hastalık izni aldıkları görülmüştür. Bu oranlar diğer nedenlerle mesleksel el ekzeması olan hastalarda daha düşük oranlarda, sırasıyla %43, %6 ve %30 olarak bulunmuştur. Protein kontakt dermatitli hastalarda iş değişikliği sonrasında hastaların %84,1'inde klinik bulgularda düzelmeye izlenmiştir.¹⁶

Kaynaklar

1. Levin C, Warshaw E. Protein contact dermatitis: allergens, pathogenesis, and management. *Dermatitis* 2008;19(5):241-51.
2. Vester L, Thyssen JP, Menne T, Johansen JD. Occupational food-related hand dermatoses seen over a 10-year period. *Contact Dermatitis* 2012;66(5):264-70.

3. Barbaud A, Poreaux C, Penven E, Waton J. Occupational protein contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2015;25(6):527-34.
4. Iliev D, Wuthrich B. Occupational protein contact dermatitis with type I allergy to different kinds of meat and vegetables. *Int Arch Occup Environ Health* 1998;71(4):289-92.
5. Walter A, Seegräber M, Wollenberg A. Food-related contact dermatitis, contact urticaria, and atopy patch test with food. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56(1):19-31.
6. Hjorth N, Roed-Petersen J. Occupational protein contact dermatitis in food handlers. *Contact Dermatitis* 1976;2(1):28-42.
7. Brancaccio RR, Alvarez MS. Contact allergy to food. *Dermatol Ther* 2004;17(4):302-13.
8. Warner MR, Taylor JS, Leow YH. Agents causing contact urticaria. *Clin Dermatol* 1997;15(4):623-35.
9. Doutre MS. Occupational contact urticaria and protein contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2005;15(6):419-24.
10. Özkaya E. Protein kontakt dermatiti. *Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2015. p.106-7.
11. Kumar A, Freeman S. Protein contact dermatitis in food workers. Case report of a meat sorter and summary of seven other cases. *Australas J Dermatol* 1999;40(3):138-40.
12. Alique-García S, Company-Quiroga J, González E, Córdoba S, Garrido-Ríos A, Borbujo J. Protein contact dermatitis caused by flours in a pastry chef. *Contact Dermatitis* 2019;80(6):403-4.
13. Morren MA, Janssens V, Dooms-Gossens A, Van Hoeyveld E, Cornelis A, De Wolf-Peeters C et al. alpha-Amylase, a flour additive: an important cause of protein contact dermatitis in bakers. *J Am Acad Dermatol* 1993;29(5 Pt 1):723-8.
14. Veien NK, Hattel T, Justesen O, Norholm A. Causes of eczema in the food industry. *Derm Beruf Umwelt* 1983;31(3):84-6.
15. Hansen KS, Petersen HO. Protein contact dermatitis in slaughterhouse workers. *Contact Dermatitis* 1989;21(4):221-4.
16. Vester L, Thyssen JP, Menne T, Johansen JD. Consequences of occupational food-related hand dermatoses with a focus on protein contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2012;67(6):328-33.
17. Janssens V, Morren M, Dooms-Goossens A, Degreef H. Protein contact dermatitis: myth or reality? *Br J Dermatol* 1995;132(1):1-6.
18. Amaro C, Goossens A. Immunological occupational contact urticaria and contact dermatitis from proteins: a review. *Contact Dermatitis* 2008;58(2):67-75.
19. Hernandez-Bel P, de la Cuadra J, Garcia R, Alegre V. [Protein contact dermatitis: review of 27 cases]. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102(5):336-43.
20. Kanerva L. Occupational protein contact dermatitis and paronychia from natural rubber latex. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14(6):504-6.
21. Tarvainen K, Salonen JP, Kanerva L, Estlander T, Keskinen H, Rantanen T. Allergy and toxicodermia from shiitake mushrooms. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(1):64-6.
22. Mercader P, de la Cuadra-Oyanguren J, Rodriguez-Serna M, Pitarch-Bort G, Fortea-Baixauli JM. Treatment of protein contact dermatitis with topical tacrolimus. *Acta Derm Venereol* 2005;85(6):555-6.

6.5

Sistemik Kontakt Dermatit

Yıldız GÜRSEL ÜRÜN

TANIM

Sistemik kontakt dermatit (SKD), deri yoluyla alerjene duyarlı hale gelmiş bir kişinin daha sonra aynı alerjene veya benzer yapıya sahip çapraz reaksiyon veren başka bir alerjene sistemik yoldan maruz kalması sonrasında ortaya çıkan bir klinik tablodur.^{1,2} İlk kez 1895 yılında, *Jadassohn* tarafından tanımlanmıştır.³ Bu hastalık için kullanılan birçok terim vardır; iç-dış temas tipi aşırı duyarlılık, cıva ekzantemi, *Ba-boon* sendromu (BS), pigmentsiz fiks (sabit) ilaç erüpsiyonu, ilaca bağlı intertrigo, paraptik ekzema, simetrik psicotropik ve pigmentsiz fiks ilaç erüpsiyonu, fleksural ilaç erüpsiyonu ve *SDRIFE* (*symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*).⁴

KLİNİK BULGULAR

Sistemik kontakt dermatitte görülen klinik bulgular oldukça değişkendir.² Spektrumun bir ucunda lokalize hatırlatma dermatiti diğer ucunda ise eritrodermik SKD yer alır.⁵ SKD'de görülen deri bulguları şu şekilde özetlenebilir: 1) Daha önce alerjene maruz kalınan alanda ortaya çıkan dermatit, 2) Daha önceki dermatitin alevlenmesi, 3) Daha önceki yama testi reaksiyonunun alevlenmesi, 4) Daha önce etkilennemiş bir alanda ortaya çıkan dermatit, 5) Veziküler el ekzeması, 6) Fleksural dermatit, 7) BS, 8) Makülopapüler döküntü, 9) Vaskülit benzeri lezyonlar.⁶ Ayrıca hastalığa ateş, baş ağrısı, halsizlik, artralji, kusma ve diyare gibi sistemik semptomlar da eşlik edebilmektedir.⁶

Sistemik kontakt dermatitin ortaya çıkması için transepidermal, subkutan, intravenöz, intramuskuler, inhalasyon ve ağızdan alım gibi çok sayıda maruz kalma yolları vardır. Dikkate alınması gereken en önemli nokta, olası alerjenlere maruz kalma ve semptomların gelişmesi arasında geçen süredir. SKD'nin sistemik maruziyet sonrasında birkaç saatten birkaç güne uzayan bir latent dönemi mevcuttur. Ayrıca, değişen derecelerde maruz kalma süreleri, sistemik semptomların geniş bir spektrumda ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir.⁷ Deri lezyonları genelde simetrik yerleşimlidir. Lezyonların başlangıcı ve en şiddetlisi geçirilmiş kontakt dermatitin olduğu bölgedir ve zamanla buradan yayılım gözlenir.⁸

Veziküler el ekzeması veya dishidrotik ekzema kaşıntılı, avuç içi ve parmakların volar yüzlerinin tutulduğu, derin yerleşimli veziküllerle karakterize bir tablodur.⁶ Özellikle ağızdan alınan nikel, kobalt ve krom gibi metaller ve baharatlar suçlanmaktadır.¹

Baboon sendromu, SKD'nin nadir bir klinik formu olarak bilinmektedir. İyi seyirli, akut bir reaksiyondur. Özellikle gluteal ve genital bölgenin tutulduğu, uylukta V şeklinde, pembeden menekşe rengine değişen, iyi sınırlı eritematöz bir erüpsiyonla karakterizedir.⁸ 2004 yılında *Häusermann* ve ark. ilaca bağlı gelişen BS'nin diğer klinik tablolardan ayırt edilmesi gerektiğine dikkat çekmişler ve ilaçlara bağlı gelişen BS'yi *SDRIFE* olarak tanımlayıp çeşitli tanı kriterleri geliştirmişlerdir.⁹ Bu tanı kriterleri şunlardır:⁹

- 1) Sistemik olarak bir ilacın ilk kez veya tekrarlayan dozlarda alımı
- 2) Gluteal-perianal bölgede keskin sınırlı eritem ve/veya inguinal-perianal bölgede V-şeklinde eritem
- 3) En az bir farklı intertriginöz fleksural bölge tutulumu
- 4) Simetrik deri lezyonları
- 5) Sistemik semptom veya bulgu olmaması

Bu klinik tablo, BS'den farklı olarak öncesinde etkenin deri yoluyla sensitizasyonunu gerektirmemektedir.⁶ Literatürde deri lezyonlarının makülopapüler ve plak şeklinde olduğu; mukozal, palmoplantar ve yüz tutulumunun görülmediği bildirilmektedir.¹⁰

SKD'de spesifik olmayan makülopapüler bir döküntü de görülebilmektedir.⁶ Dirsek iç yüzleri, aksilla, boyun yanları, göz kapakları ve genital bölgenin tutulduğu simetrik yerleşimli lezyonlar şeklinde karşımıza çıkmaktadır. SKD, vaskülit benzeri lezyonlar şeklinde de görülebilir.^{6,11}

PATOGENEZ

Sistemik kontakt dermatitin mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa bile yapılan çalışmalar gecikmiş (Tip IV) hipersensitivite reaksiyonunu destekler yöndedir. SKD'nin oluşum mekanizmasının alerjik kontakt dermatite (AKD) benzer olduğu düşünülmektedir.¹ AKD'nin patogenezi iyi tarif edilmiş olup kontakt alerji ile immün aracılı duyarlanma (duyarlanma evresi) ve ekzemanın ortaya çıkması (oluşum evresi) olmak üzere iki ana süreçten oluşmaktadır (bkz. Alerjik Kontakt Dermatit).^{12,13}

Ancak daha önce duyarlanılan kontakt alerjene sistemik olarak maruz kalan kişilerde döküntünün saatler içinde ortaya çıkması, SKD'de Tip IV hücreli immün yanıt dışında başka mekanizmaların da etkili olduğunu göstermektedir.⁴ BS'de nötrofil birikimi, bazı olgularda vaskülit bulgularının varlığı, hücreli immün yanıt yanında humoral immün yanıtla ilişkili immünkomplekslerin de patogeneizde rol oynadığını akla getirmektedir.² Ayrıca fleksural dermatitin, veziküler el ekzemasının ve BS'nin nonspesifik sitokin salınımı sonucu meydana geldiği üzerinde durul-

maktadır.⁶ Möller ve ark. tarafından yapılan çalışmada, altın ile ilişkili SKD'de IL-1 reseptör antagonisti, IFN-8, TNF- α , TNF- α reseptör antagonisti, IL-6 ve akut faz reaktanlarının arttığı sonucuna varılmıştır.¹⁴

Nikel ile duyarlanmış bir hastanın nikel ile sistemik provokasyon testi sonrasında, birkaç saat içinde sistemik erüpsiyon geliştirmesi ve 12-48 saat sonra eldeki dermatitin alevlenmesi hiç de nadir değildir. Oral haptentlere karşı gelişen sistemik reaksiyona, hem Tip III hem de Tip IV aracılı immünolojik reaksiyonun eşlik edebileceğine dair kanıtlar mevcuttur.¹¹

Lachapelle tarafından 2009 yılında, etkenle önceden deri yoluyla duyarlanmış kişilerde, SKD veya BS yerine "alerjik kontakt dermatit sendromu" (AKDS) teriminin kullanılması önerilmiştir. Buna göre dört klinik evreden bahsedilmektedir: **1. evre:** Lokalize AKDS, **2. evre:** AKDS'nin lenfatik yolla bölgesel yayılması, **3A evresi:** AKDS'nin hematojen yolla uzak bölgelere yayılması, **3B evresi:** AKDS'nin sistemik olarak alınan etkenle (alerjenin oral alımı, solunması veya enjeksiyonu yoluyla) reaktivasyonu olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu sınıflamada, önceden deri yoluyla duyarlanma gelişmeden oluşan *SDRIFE* kategorize edilememiştir.¹⁵

Baboon sendromunda maruz kalınan ajan ve önceki duyarlanma durumuna göre Özkaya tarafından şu alt sınıflamanın yapılması önerilmiştir:

- İlaç dışı kontakt alerjenlerin indüklediği BS
- Kontakt alerjenik ilaçların indüklediği BS
- Kontakt alerjenik olmayan ilaçların indüklediği BS

Son grup *SDRIFE* olarak kabul edilmektedir.¹⁶

ETKENLER

Sistemik kontakt dermatite yol açan etkenler, metaller, ilaçlar ve besinler olmak üzere üç başlık altında toplanabilir.⁴ Ancak genel olarak duyarlılığı yüksek kişilerde, duyarlanılmış alerjenin yüksek dozlarda sistemik yolla alınması sonrası tüm kontakt alerjenlerin SKD'ye yol açabileceği kabul edilmektedir.⁸

Metaller

Metal iyonları haptendir ve kontakt duyarlanmanın meydana gelmesini sağlayan dendritik hücreler tarafından daha fazla tanınabilen antijenik komplekslerin oluşması için protein moleküllerine bağlanmaları gerekir. Literatürde AKD ve SKD'ye en sık yol açtığı bildirilen metaller nikel, kobalt, krom, altın, cıva ve çinkodur.⁴

Nikel AKD'ye en sık yol açan ve insidansı giderek artan bir alerjendir. Diyetle nikel alımına bağlı gelişen SKD ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır.⁷ *Jensen* ve arkadaşlarının diyetle alınan nikel miktarı ile dermatit şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada, artan dozlarda 0,3 mg, 1 mg ve 4 mg nikel sülfat hekzahidrat verilen ve nikel duyarlanması olan hastaların sırasıyla %40, %40 ve %70'inde

deri reaksiyonu geliştigi gözlenmiştir.¹⁷ *Santucci* ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise bilinen nikel alerjisi olan 25 hastaya artan dozlarda nikel verilmiş; bu hastaların 14'ünün lezyonlarında alevlenme gözlenmemiştir. Bu çalışma, maruziyet kademeli olarak artarsa, bazı hastalarda diyetle nikel artışına karşı tolerans elde edilebileceğini düşündürmektedir.¹⁸ Yiyeceklerle günlük nikel alımı tüketilen besinler ve besinin üretildiği ortamın özelliklerine göre 150-500 µg arasında değişmektedir. Yüksek nikel içeriğine sahip besinler arasında tam tahıllı unlar, yulaf, soya fasulyesi, baklagiller, kabuklu deniz ürünleri, fındık, meyan kökü ve çikolata yer alır. Ayrıca alınan bitkisel ilaçların ve yemek pişirilen kapların özelliklerine göre de değişen miktarda nikel maruziyeti söz konusu olabilmektedir.⁶

Çok az hasta günlük 0,5 mg nikel maruziyetine reaksiyon verirken, olguların çoğunda 2,5 mg gibi yüksek dozda nikel alımıyla reaksiyon tetiklenmektedir.^{18,19} Yani günlük diyetle alınan miktarın çok üzerinde bir maruziyet gerekmektedir. Ancak bir kısım olguda nikel içeren besinlerde kısıtlamaya gidilmesi ve nikel temasının kesilmesi sonucu SKD tablolarının gerilediği gösterilmiştir.²⁰ *Pizzutelli* ve ark. tarafından "uzun süreli düşük miktarda nikel içeren" diyetlerin tartışmalı olduğu yönünde bir rapor yayınlanmıştır.²¹ Sonuçta, nikel duyarlılığı yama testi ile gösterilmiş bireylerin yalnızca bir kısmında oral nikel alımı sonrasında SKD gelişmesi ve nikelden fakir diyet ile kronik veziküler dermatit olgularının hepsinde düzleme sağlanamaması, nikel ile bu tablolar arasındaki ilişki hakkında soru işaretleri uyandırmaktadır.²

Son dönemde nikel alımıyla deri ve deri dışı (rinit, astım, karın şişliği, kabızlık, ishal, bulantı, kusma, anemi, baş ağrısı, vajinit) semptom ve hastalıkların bir arada görüldüğü bir tablo tanımlanmıştır. Bu durum "sistemik nikel alerji sendromu" (SNAS) olarak bilinmektedir. Oral nikel hiposensitizasyon tedavisiyle başarılı sonuçlar bildirilmiştir.²²

Kobalt tek başına veya metallerde nikel ile birlikte bulunabilmektedir. Mavi renge sahip olan bu metal göz makyaj ürünlerinde, mavi dövme pigmentlerinde, saç boyalarında, bazı endüstriyel işlerde (seramik, tuğla ve plastik yapımı gibi), ortopedik ve diş implantlarında mevcuttur.^{6,11} Vitamin B12 enjeksiyonu yapılmış bireylerde oral kobalt alımı sonrası SKD geliştiği bildirilmiştir.²³

Krom endüstride (çimento, deri tabaklama ve boyalarda), çeşitli paslanmaz çelik türlerinde, sabun ve kozmetik ürünlerde, dövme pigmentlerinde yeşil bir renklendirici olarak kullanılır. Ayrıca bira mayası, sığır eti, karaciğer, kekik, karabiber ve karanfil gibi bazı besinlerde de bulunur.¹¹ Yapılan çalışmalarda krom ve kobalt içeren diş telleri ve ortopedik implantların uzaklaştırılması ve diyet kısıtlamaları ile SKD'li hastaların bir kısmında iyileşme gözlenmiştir.⁶

Altının yol açtığı SKD, özellikle romatoid artrit gibi altın tuzlarıyla tedavi edilen hastalarda görülebilir.²⁴ Ayrıca bazı besin takviyeleri de SKD'ye yol açabilmektedir.⁶ Yama testinde altın alerjisi şüphesi olan kişilerde, geç reaksiyon olabileceği unutulmamalıdır ve hastaların üç haftaya kadar takip edilmesi tavsiye edilmektedir.⁷

Cıva ile maruziyet sonrası eritema multiforme benzeri reaksiyon, BS ve yaygın bir erüpsiyon şeklinde SKD tabloları tanımlanmıştır. Özellikle cıvalı termometrelerin kırılması sonucu oluşan cıva buharı, ayrıca amalgam içeren dolguların parçalanması ve homeopatik ilaç kullanımı nedeniyle cıva maruziyeti oluşabilmektedir.

Çinko maruziyetine bağlı SKD ise daha çok diş dolguları sonrası tanımlanmıştır.⁶

İlaçlar

İkinci sıklıkta SKD'ye yol açan grup ilaçlardır. Aynı anda hem topikal hem de sistemik uygulama alerjik reaksiyon gelişme riskini artırmaktadır.⁴

Topikal absorpsiyonla SKD'ye neden olan ilaçlar arasında ampisilin, kortikosteroidler, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAEİ) (bufeksamak, diklofenak), asetilsalisilik asit, anestezikler (*cinchocaine*), antibiyotikler (neomisin) ve etilendiamin yer alır.¹ Topikal ilaçların SKD'ye yol açan kullanım şekilleri şu şekilde özetlenebilir:⁶ 1) Bacak ülseri için kullanılan topikal ilaçlar, 2) İntravenöz olarak verilen ilaçların epidermise sızması, 3) Mesleki maruziyet, 4) Göz damlaları, 5) Fitiller, 6) İntravezikal aşılama, 7) Orta kulağa ilaç enjeksiyonu, cerrahi yaralar ve intraperitoneal enjeksiyon uygulamaları, 8) Önceden duyarlanılmış bir ilaçla çapraz reaksiyon gösteren başka bir ilaç kullanımı.

Neomisinin, Kuzey Amerika'da yapılan yama testlerinde en sık görülen dördüncü alerjen olduğu bildirilmektedir. Neomisin, gentamisin, tobramisin ve streptomisin ile yüksek oranda çapraz reaksiyon vermektedir.¹ Daha önce neomisinle duyarlanmış kişilerde sistemik gentamisin kullanımı sonrası SKD geliştiği bildirilmektedir.²⁵

Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) tuzu olan disodyum EDTA koruyucu maddelerin, antioksidanların, göz ve burun ilaçlarının içerisinde yer alır.¹ 76 yaşında bir erkek hastada nazal sprey kullanımı sonrası gluteal bölgede BS şeklinde SKD atakları geliştiği ve disodyum EDTA ile yapılan yama testinde benzer semptomların ortaya çıktığı bildirilmiştir.²⁶

Bazı topikal ajanlarla duyarlanmış bireylerde, o maddeye benzer yapıya sahip başka maddelerin sistemik uygulanması da SKD'ye yol açabilmektedir. Tablo 1'de bu ilaçların bir kısmı özetlenmiştir.²

Oral veya intravenöz yoldan alınan ve SKD'yi indükleyen ilaçlar arasında etilendiamin, antibiyotikler (amoksisilin, sefalosporin, eritromisin, neomisin, gentamisin), nistatin, östrojen ve kortikosteroidler yer alır.¹

Tablo 1. Bazı topikal duyarlandırıncılar ile olası çapraz reaksiyon gösteren sistemik ajanlar²

Duyarlandırıcı ajan	Sistemik çapraz reaktan
Neomisin	Streptomisin, gentamisin, kanamisin, paromomisin
Etilendiamin	Aminofilin, meklizin, hidrosizin
Fenotiazin, antihistaminler	Fenotiazin antipsikotikler: klorpromazin, trifluprazin
Dekspantenol (pro-vitamin B5)	Pantotenik asit, kalsiyum pantotenat
Tiuram	Disülfiram, monosülfiram
Kobalt	Siyanokobalamin (B12 vitamini)
Peru balzamu, parfüm içerikleri	Tarçın, vanilya, karanfil, kolalı içecekler, pastiller

Etilendiamine karşı duyarlanmış hastalar, aynı sınıftan başka bir oral antihistamine maruz kaldıklarında semptom geliştirebilmektedirler. Hidroksizin, yapısal olarak etilendiamine benzeyen bir piperazin türevidir.¹ 48 yaşında bir kadın hastanın oral hidroksizin alımı sonrası gövde ve ekstremitelerinde eritemli, skuamli bir döküntü meydana geldiği, yama testinde etilendiamine karşı üç pozitif reaksiyon saptandığı ve ilaç alımının tekrarıyla döküntünün de tekrarladığı bildirilmiştir.²⁷

İlginç olarak, sistemik kortikosteroidlere karşı da SKD gelişebilmektedir. Kortikosteroidler arasında çapraz reaksiyonlar sık olup farklı kortikosteroid sınıfları arasında da görülebilir.⁴

Besinler

Besinlere bağlı gelişen SKD'de belirgin bir artış görülmektedir. Bunun sebebi artan bitkisel ilaç kullanımı ve hastaların alternatif tedavi yöntemlerine yönelmeleridir. Ayrıca bu tarz ürünler kozmetiklerin içinde de yer almaktadır.⁷ Besinlerin içinde bulunup SKD'ye yol açan maddeler arasında Peru balzamu, aspartam, papatya / ekinazya gibi *Compositae* ailesinden bitkiler, sarımsak, propolis, propilen glikol sayılabilir.¹

Peru balzamu, mükemmel antiseptik özelliği nedeniyle tıp ve eczacılıkta; vanilya ve yeşil zeytini andıran kokusu nedeniyle de besin ve parfüm endüstrisi gibi çeşitli alanlarda kullanılan bir aromatik reçinedir.² Peru balzamu duyarlanması olan kişilerde, kokulu çay ve kahvelerin tüketimi, hemoroid ilaçlarının kullanımı ve gargalara bağlı SKD gelişebilmektedir. Peru balzamu tarçın, vanilya ve karanfil gibi baharatlarla da ilişkili olduğundan, bu baharatların tüketimine bağlı olarak gelişen SKD olguları bildirilmiştir.⁸

Aspartam yaygın olarak kullanılan yapay bir tatlandırıcıdır. Karaciğerde formaldehide dönüşerek SKD'ye yol açar. Çiğnenebilir vitaminlerde, diyet içeceklerde ve düşük kalorili besinlerde bulunur. İlginç bir şekilde, formaldehit alerjisi olan hastaların çoğu, formaldehit birikiminin başlaması için günlük çok büyük miktar aspartam tüketimi gerektiği için asemptomatiktir. Formaldehitte topikal yolla temas etmediği halde inatçı seyreden dermatiti ve yama testi pozitifliği olan hastaların aspartamdan kaçınması önerilmelidir.¹

İyi bilinen bir başka alerjen ise propolistir. Arı kovanının bulunduğu coğrafi özelliklere göre farklı reçinelerden oluşan ve antiseptik özelliği olan bir maddedir. Propoliste ana duyarlandırımlar 3-metil-2-butenil kafeat ve feniletıl kafeat olarak tanımlanmıştır.⁴ İlk kez 2011 yılında propolis içeren şurup kullanan bir kadın hastada yüz, boyun, kollar ve karında papül ve yama tarzı lezyonlar tanımlanmıştır.²⁸

Propilen glikol, 2018 yılında Amerikan Kontakt Dermatit Derneği tarafından yılın alerjisi olarak seçilmiş olup soslarda, atıştırılmalıklarda, fırınlanmış ürünlerde ve sodalarda bulunmaktadır.^{1,7} Ayrıca kozmetik ürünlerde, kokularda ve topikal kortikosteroid gibi ilaçlarda da mevcuttur.⁷ Bu maddeyi içeren besinlerin tüketilmesi ile yüz, boyun ve ellerde ekzematöz, kaşıntılı plaklar gelişen bir olgu bildirilmiştir.²⁹

TANI VE AYIRICI TANI

SKD geniş bir ayırıcı tanı spektrumuna sahiptir. Çocuk hastalarda viral ekzantemler, impetigo, perianal selülit ve stafilokoksik haşlanmış deri sendromu ayırıcı tanıda dışlanmalıdır. Erişkin dönemde ise benzer lokalizasyona sahip olan *Hailey-Hailey* hastalığı, pemfigus vejetans, invers psoriasis, kandida enfeksiyonları, tinea kruris, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz, *SDRIFE* ve alerjik/iritan kontakt dermatitle ayırım yapılmalıdır.³⁰

Hastanın hikayesi, klinik görünüm ve spesifik alerji testleri diğer tablolardan ayırımında yardımcı olur.^{4, 30} Duyarlanılmış topikal ajandan kaçınmaya rağmen semptomları devam eden hastalarda SKD'den şüphede edilmelidir.¹² Mevcut duyarlanmayı kanıtlamak için yama testlerinden veya provokasyon testlerinden yararlanılır. SKD'yi öncesinde topikal yolla duyarlanmanın olmadığı *SDRIFE* ve diğer ilaç erüpsiyonlarından ayırt etmek için yama testi yapılması gereklidir.⁴

Kortikosteroidler, antimikrobisidler (ampisilin, basitrasin, eritromisin, neomisin, nistatin), NSAİİ (diklofenak, ibuprofen), anestetikler ve antihistaminler (klorfenamin, piperazin) gibi bazı ilaçlar için ticari olarak temin edilebilen yama testleri mevcuttur. İlacın etken maddesi %1-10 arasında değişen konsantrasyonlarda saf beyaz vazelin, su veya bazen de alkolde seyreltilerek test edilebilir. Ticari formlardaki ilaçlarla test edilebilmesi için, öncelikle ilacın mevcut kaplamasının uzaklaştırılması ve ince toz haline gelecek şekilde öğütülmesi gerekir. Bu şekilde düşük konsantrasyonlarla başlayıp %30 oranını geçmeyecek şekilde saf beyaz vazelin ya da su ile seyreltilerek uygulanabilirler. Avrupa Kontakt Dermatit Derneği, ilaç ile ilişkili ciddi reaksiyonlarda yama testi yapmak için lezyonlar iyileştikten 6 hafta ile 6 ay sonraya kadar beklemeyi tavsiye etmektedir.¹ Yama testinde pozitiflik saptanan ajanlar ile uygulanan oral provokasyon testleriyle kesin tanıya ulaşmak mümkün olacaktır. Ancak bu testlerin yama testleri kadar güvenli olmadığı ve önceki lezyonların çok daha yaygın şekilde alevlenmesine yol açabileceği bilinmelidir.⁴

TEDAVİ

Sistemik kontakt dermatit tedavisi, AKD tedavisine benzer şekilde planlanmalıdır.² Hafif ve sınırlı lezyonu olan hastalara topikal kortikosteroid tedavisi önerilir. şiddetli olgularda sistemik kortikosteroidler ve immünosüpresif ajanlar (azatiyoprin, siklosporin, metotreksat ve mikofenolat mofetil gibi) gerekebilir. Nikele bağlı di-rençli SKD'si olan hastalarda disülfiram kullanımıyla ilgili çok sayıda çalışma vardır.¹²

Yama testi pozitif hastalarda, alerjene sistemik olarak maruziyet söz konusu ise düşük alerjen diyeti önerilmektedir. Peru balzamu, nikel, krom, kobalt, formaldehit, paraben, propilen glikol ve sorbik asit, besinlerde bulunan ve SKD'ye yol açabilen maddelere örnektir. Tespit edilen maddelere yönelik özel diyet listeleri bulunmaktadır.¹²

Tablo 2. Nikel duyarlanması olan bireylerin dikkat etmesi gereken noktalar¹²

- Su kaynatılmış veya distile olarak tüketilmelidir.
- Yemekleri paslanmaz çelik tencere ve tavalarda pişirmekten kaçınılmalıdır.
- Hem işlenmiş hem de konserve besinlerin beklenenden daha yüksek oranda nikel içerdiği unutulmamalıdır.
- Bir besinin yetiştirildiği toprak da, o besinin nikel içeriğini etkileyebilmektedir.
- Nikelin emilimi kişinin sağlığı ve diyetiyle de ilişkilidir. Örneğin C vitamini ve demir, nikel emilimini azaltmaktadır. 500 veya 1000 mg C vitamini çiğneme tabletinin her öğünde yemekler ile birlikte alımı nikel emilimini azaltabilmektedir.

Nikel ve kobalta bağlı SKD olgularında oral hiposensitizasyon tedavisi ile başarılı sonuçlar alınabilmektedir.¹² Özellikle SNAS olgularında yapılan randomize, kontrollü, çift kör bir çalışmada yüksek doz nikel tedavisi uygulanan hastalarda, tedavi öncesine göre atakların daha yüksek dozlarda ortaya çıktığı ve gastrointestinal sistem semptomlarında belirgin iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir.³¹ Hiposensitizasyonun mekanizması tam olarak anlaşılacakla birlikte, tedavi sonrası Th2 profilinde değişim olduğu, IL-10 salınımının arttığı gözlemlenmiştir.³²

Ayrıca SKD'li hastaların duyarlı oldukları kontakt alerjenle sistemik olarak nasıl karşılaşacakları konusunda eğitilmeleri de son derece önemlidir.⁸ Nikel duyarlanması olan bireylerin, nikelden zengin fasulye, çikolata, yer fıstığı, soya, yulaf ezmesi, granola gibi besinlerden kaçınmalarının yanında başka önlemler de almaları gerekir. Bu önlemler Tablo 2'de özetlenmiştir.¹²

Hastanın duyarlanmış olduğu bir kontakt alerjene karşı oral veya başka bir sistemik yolla temastan kaçınmak suretiyle iyileşmesi de SKD tanısını desteklemektedir.¹² Öte yandan, SKD'nin geniş semptom spektrumu, klinisyenin bu hastalıktan şüphelenmesini zorlaştırabilir. Ancak, özellikle nikel veya Peru balzamuyla yama testi pozitif bulunan olgularda inatçı, yaygın veya tekrarlayan dermatit varlığında SKD mutlaka akla gelmelidir. Doğru tanı ve uygun tedaviyle hastanın yaşam kalitesinin düzelmesi de mümkün olacaktır.⁷

Kaynaklar

1. Aquino M, Rosner G. Systemic contact dermatitis. Clin Rev Allergy Immunol 2019;56(1):9-18.
2. Yaylı S, Bahadır S. Sistemik kontakt dermatit. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2008;1:103-6.
3. Jadassohn J. Zur Kenntnis der medikamentösen Dermatosen. Verhandlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Fünfter Kongress, Raz, 1895. Vienna: Braunnüller; 1896. p.106.
4. Kulberg A, Schliemann S, Elsner P. Contact dermatitis as a systemic disease. Clin Dermatol 2014;32(3):414-9.
5. Turrentine JE, Sheehan MP, Cruz, Jr. PD. Allergic contact dermatitis. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, eds. Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2019.p.395-413.

6. Veien NK. Systemic contact dermatitis. In: Johansen JD, Mahler V, Lepoittevin JP, Frosch PJ, eds. *Contact Dermatitis*. 6th ed. Switzerland: Springer; 2020.p.1-15.
7. Nijhawan RI, Molenda M, Zirwas MJ, Jacob SE. Systemic contact dermatitis. *Dermatol Clin* 2009;27(3):355-64.
8. Boyvat A. Sistemik kontakt dermatit. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2011;4(1):33-40.
9. Häusermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis* 2004;51(5-6):297-310.
10. Tan SC, Tan JW. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(4):313-8.
11. Rietschel RL, Fowler JF Jr. Systemic contact-type dermatitis. *Fisher's Contact Dermatitis*. 6th ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2008.p.110-24.
12. Lampel HP, Silvestr DL. Systemic contact dermatitis: current challenges and emerging treatments. *Current Treatment Options in Allergy* 2014;1:348-57.
13. Sarıcaoğlu H. Alerjik kontakt dermatit. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2011;4(1):5-16.
14. Möller H, Ohlsson K, Linder C, Björkner B, Bruze M. Cytokines and acute phase reactants during flare-up of contact allergy to gold. *Am J Cont Derm* 1998;9(1):15-22.
15. Lachapelle JM. The spectrum of diseases for which patch testing is recommended. *Patch testing & prick testing*. 2nd ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2009.p.7-31.
16. Ozkaya E. Current understanding of baboon syndrome. *Expert Rev Dermatol* 2014; 4(2):163-75.
17. Jensen CS, Menné T, Lisby S, Kristiansen J, Veien NK. Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose-response study. *Contact Dermatitis* 2003;49(3):124-32.
18. Santucci B, Cristaudo A, Cannistraci C, Picardo M. Nickel sensitivity: effects of prolonged oral intake of the element. *Contact Dermatitis* 1988;19(3):202-5.
19. Jensen CS, Menne T, Johansen JD. Systemic contact dermatitis after oral exposure to nickel: a review with a modified metaanalyses. *Contact Dermatitis* 2006;54(2):79-86.
20. Do u X, Li u LL, Zhu XJ. Nickel elicited systemic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2003;48(3):126-9.
21. Pizzutelli S. Systemic nickel hypersensitivity and diet: myth or reality? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011;43(1):5-18.
22. Ricciardi L, Arena A, Arena E, Zambito M, Ingrassia A, Valenti G et al. Systemic nickel allergy syndrome: epidemiological data from four Italian allergy units. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014;27(1):131-6.
23. Fisher AA. Contact dermatitis at home and abroad. *Cutis* 1972;10:719.
24. Möller H, Svensson Å, Björkner B, Bruze M, Lindroth Y, Marthorpe R et al. Contact allergy to gold and gold therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Derm Venerol* 1997;77(5):370-3.
25. Guin JD, Phillips D. Erythroderma from systemic contact dermatitis: a complication of systemic gentamicin in a patient with contact allergy to neomycin. *Cutis* 1989;43(6):564-7.
26. Rajan JP, Cornell R, White AA. A case of systemic contact dermatitis secondary to edetate disodium. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(4):607-8.
27. Ash S, Scheman AJ. Systemic contact dermatitis to hydroxyzine. *Am J Contact Dermat* 1997; 8(1):2-5.
28. Cho E, Lee JD, Cho SH. Systemic contact dermatitis from propolis ingestion. *Ann Dermatol* 2011;23(1):85-8.
29. Lowther A, McCormick T, Nedorost S. Systemic contact dermatitis from propylene glycol. *Dermatitis* 2008;19(2):105-8.
30. Baruffi FY, Venkatesh KP, Nelson KN, Powell A, Santos DM, Ehrlich A. Systemic contact dermatitis: A review. *Dermatol Clin* 2020;38(3):379-88.
31. Di Gioacchino M, Ricciardi L, De Pità O, Minelli M, Patella V, Voltolini S et al. Nickel oral hypo-sensitization in patients with systemic nickel allergy syndrome. *Ann Med* 2014;46(1):31-7.
32. Soyer OU, Akdis M, Akdis CA. Mechanism of subcutaneous allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2011;31(2):175-90.

6.6

Nonekzematöz Kontakt Dermatit

Evren ODYAKMAZ DEMİRSOY

Ekzema ve dermatit sıklıkla eş anlamlı olarak kullanılsa da, ekzematöz terimi dermatitlerin farklı dönemlerinde görülebilen eritem, sulantı, vezikül, ödem, krut ve skuam bulgularını ifade eder. Kontakt dermatit klinik olarak çoğunlukla bu tipik ekzema bulgularıyla, bazen de başka hastalıkları hatırlatan bulgularla ortaya çıkabilir.¹ Bu şekilde klinik bulgular veren kontakt dermatitler 'nonekzematöz kontakt dermatitler' başlığı altında toplanmaktadır. Eritema multiforme benzeri, purpurik, likenoid, lenfomatoid, pigmente, foliküler, püstüler, büllöz, dishidroziform ve granüloematöz kontakt dermatit şimdiye dek tanımlanmış nonekzematöz kontakt dermatit tipleridir. Kontakt dermatitlerde klasik ekzema dışında farklı bir klinik bulgu oluşmasının nedeni tam olarak bilinmemekte, kişisel faktörlerin yanı sıra temas eden maddelerin yapısal özelliklerinin de sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Sorumlu alerjeni saptamak için ekzematöz tipte olduğu gibi bu tiplerde de altın standart tanı testi yama testidir ve sorumlu alerjenin uzaklaştırılması tedavinin temelini oluşturur.²⁻⁵

ERİTEMA MULTİFORME BENZERİ KONTAKT DERMATİT

Nonekzematöz tipler içerisinde en sık rastlanan klinik tiptir. Bu tipte kontakt duyarlılığa neden olan alerjenler daha sıklıkla bitkiler ve tropikal ağaçlardır.^{3,6-10} *Dalbergia nigra* (Brezilya gül ağacı), *Toksikodendron radicans* (zehirli sarmaşık), *Primula obconica*, *Lysimachia clethroides*, *Agastache rugosa*, *Geranium robertianum*, *Machaerium scleroxylon* bu ağaçlardan bazılarıdır. Tropikal ağaçlar ülkemizde de mobilya ya da müzik aleti gibi ahşap eşyaların yapımında kullanılmaktadır. Bu nedenle ağaç ile teması çok olan marangoz, ormancı, doğramacı gibi meslek gruplarında ya da hobi olarak ağaç ve bitkiler ile uğraşanlarda daha sık görülür. Aminoglikozidler, etilendiamin, kliokinol, Peru balzamu ve skopolamin gibi topikal ilaçlar; formaldehit, dinitroklorobenzen, epoksi ve azo boya ları gibi kimyasallarla da ilişkili olabileceği için meslek dışı nedenlerle de görülebilir.¹¹⁻¹⁹ Klinik olarak hedef şeklinde eritemli ödemli ya da eritemli veziküllü lezyonlar görülür. Bu lezyonlar temas alanından başlayıp tüm vücuda yayılabilir. Temas alanında ekzematöz lezyonlarla başlayıp çevreye doğru eritema multiforme şeklinde dağılım gösterebilir.¹⁴ Eritema multiforme görülen simetrik akral tutulum ve mukozal tutulum beklenen bir özellik de-

ğildir. Klasik eritema multiformeden yine farklı olarak lezyonlar sıklıkla birleşerek geniş plaklar oluşturur.¹⁵ Bu lezyonların gelişim mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen, temas ederek kontakt duyarlılık oluşturan ajanın deriden emilimi sonrasında oluşan immün kompleks reaksiyonu ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Histopatolojik olarak epidermiste spongioz ve ekzositoz, yüzeysel dermiste ödem ve perivasküler lenfosit infiltrasyonu görülür. Eritema multiformeden farklı olarak epidermal nekroz ve vakuoler dejenerasyon ya yoktur ya da minimaldir. Sorumlu alerjenle yapılan yama testinde çoğunlukla ekzematöz reaksiyon görülür.³ Özellikle akrall ve mukozal tutulumun olmadığı eritema multiforme olgularında kontakt duyarlanma akılda bulundurulmalı, bu hastalara tropikal ağaç, çiçek ya da topikal bitkisel yağlarla teması olup olmadığı sorgulanmalıdır.

PURPURİK KONTAKT DERMATİT

Temas alanında bazen eritemin de eşlik ettiği, çoğunlukla asemptomatik purpurik yama ya da plaklar şeklinde görülen purpurik kontakt dermatit iritan ya da alerjik olabilir. Alerjik tip ile en sık ilişkilendirilen alerjenler tekstil boya ve lastiktir. Elastik iç çamaşırı, lastik botlar, çamaşır lastiği, dalgıç kıyafeti, elastik bandajlar ve son zamanlarda yaygın kullanılan akıllı saat kayışlarında bulunan N-izopropil-N-fenil-4-fenilendiamin ile purpurik kontakt dermatit ortaya çıkabilir. Bu elastik ürünlerin terletici ve oklüziv etkisi sensitizasyonu kolaylaştırır. Bunun dışında azo boya ve parafenilendiamin, Peru balzamu, optik beyazlatıcılar, formaldehit reçinesi, benzoil peroksit ve ham yün şimdije dek bildirilen purpurik kontakt dermatit etkenleridir.^{3-5,20} Sabır otu (*Agave americana*) ve povidon iyot ise iritan tipte purpurik kontakt dermatitin en sık nedenidir.^{21,22} İritan formda lezyon temas alanıyla sınırlıdır, alerjik forma göre çabuk iyileşme gözlenir ve daha az infiltrasyon vardır. Yama testinde sorumlu alerjen ile çoğunlukla ekzematöz, nadiren de purpurik reaksiyon görülmektedir. Histopatolojik olarak epidermiste spongioz, ekzositoz, perivasküler lenfositik infiltrasyon ve eritrosit ekstrasvazasyonu izlenirken vaskülit bulguları görülmez.³

LİKENÖİD KONTAKT DERMATİT

Liken planus benzeri klinik ve histopatolojik özellikler gösteren likenoid kontakt dermatite hem mukozalarda hem de deride rastlanabilir. Likenoid kontakt dermatit deride daha çok ellerde ve ön kolda görülür ve en sık fenilendiamin türevi renkli film banyo solüsyonu ile bildirilmiştir.^{3,23} Temas alanında başlayan ekzematöz papül ve plaklara lividi eritemli papüller eşlik eder. İlk ortaya çıkan ekzematöz plaklar likenoid kontakt dermatiti liken planustan ayırmada yardımcıdır. Lividi papüller deride diğer alanlara da yayılım gösterebilir. Fakat renkli film banyo ilacıyla genel olarak oral mukoza tutulumu görülmez, lezyonlar deriye sınırlıdır. Topikal aminoglikozid, epoksi, metilizotiazolinon, akupunktur tedavisinde kullanılan beyaz hardal tohumu (*Semen sinapis albae*) ve mercan teması sonrası likenoid kontakt dermatit bildirilmiştir.²⁴⁻²⁷ Dövme boya ve mercan teması sonrası likenoid kontakt dermatit gelişebilir.²⁸

Oral mukozadaki likenoid kontakt dermatitten ise sıklıkla bakır, çinko, cıva, paladyum, kalay gibi metaller sorumludur. Klinik olarak oral liken lezyonlarına benzeyebilir ve retiküler plaklar ya da erozyonlar şeklinde görülebilir (Resim 1).²⁹⁻³⁰

Histopatolojik olarak olguların bir kısmında tipik liken planus bulguları görülse de çoğunda kronik dermatit bulguları hakimdir. Liken planustan spongiözün daha belirgin olup hipergranülözün daha az görülmesi, vakuoler dejenerasyon ve pigment inkontinansının liken planustaki kadar belirgin olmaması, lenfositik infiltrasyonun bant şeklinde olmaktan çok perivasküler karakterde olması ve apoptik keratinositlerin görülmemesi ile ayrılır.^{3,31}

Hastanın mesleksi ya da hobi nedeniyle şüpheli madde ile temas öyküsünün olması, lezyonların başlangıç alanında ekzematöz karakterde olması, oral mukozanın tutulumunun olmaması, liken ile uyumlu klinik görünüme rağmen histopatolojik olarak spesifik olmayan kronik dermatit bulgularının olması likenoid kontakt dermatit tanısına yönlendirebilecek ipuçlarıdır. Şüpheli alerjen ile yapılacak yama testinde gelişen pozitif reaksiyonlar çoğunlukla ekzematöz tiptedir, bazı olgularda pozitif alanlar zaman içinde likenoid karakter alabilir.³

LENFOMATOİD KONTAKT DERMATİT

Nadir rastlanan bu tipte lezyonlar klinik ve/veya histopatolojik olarak kutanöz lenfomaya benzer. Alerjen ile temas alanında inatçı, eritemli, skuamli yama, plak ya da



Resim 1. Yanak mukozasında amalgam dolgunun temas alanında likenoid kontakt dermatit.

nodüller şeklinde görülür. Bu lezyonlarda histopatolojik olarak mikozis fungoides'i düşündürecek şekilde süperfisyel bant şeklinde T hücre infiltrasyonu ve epidermotropizm görülür.

Lenfomatoid kontakt dermatite neden olan spesifik bir haptten olmamakla birlikte bu tip en sık lastik bileşenleri, boyalar, metaller ve koruyucular ile ilişkilendirilmiştir.³² Parafenilendiamin, p-tert-butil- fenol-formaldehit reçinesi, etilendiamin, nikel, kobalt, altın ve tekstil boya en sık bildirilenlerdir.³ Metilizotiazolinon, metilklorizotiazolinon, paraben, tik ağacı ve son zamanlarda kontakt duyarlılığa sık neden olan propolis ile de gelişen lenfomatoid kontakt dermatit olguları bildirilmiştir.³²⁻³⁵

Histopatolojik olarak epidermiste spongiozla birlikte mikroveziküllerin görülmesi lenfomatoid kontakt dermatit lehine bir bulgu iken akantozun olmaması, belirgin epidermotropizm, atipik lenfositlerin derin monomorfik infiltrasyonu ve gen rearanjmanında monoklonalite görülmesi Mikozis fungoides tanısına yönlendiren bulgulardır.^{36,37}

Sorumlu alerjenin yama testi ile tespiti ve uzaklaştırılmasıyla lezyonların inatçı özelliğini yitirmesi tanı koydurucudur.

PİGMENTE KONTAKT DERMATİT

Çamaşır deterjanlarındaki beyazlatıcılar ile ortaya çıkan pigmente kontakt dermatit epidemileri sonrası pirazolin deriveleri gibi bazı kimyasallar ile duyarlanmanın pigmentasyonun baskın olduğu bir klinik tabloya neden olduğu görülmüştür.³⁸ Alerjenle temas alanında sınırları net olmayan, bazen retiküler ya da benekli şekilde izlenen hiperpigmentasyon ile karakterize pigmente kontakt dermatit koyu tenlilerde daha sık görülür. Optik beyazlatıcılar dışında giysilerdeki azo boya en koku maddeleri, 1-fenol-2-naftol içeren kozmetikler, lastik bileşenleri, nikel, potasyum dikromat, p-tert-butilfenol formaldehit reçinesi ve topikal minoksidil pigmente kontakt dermatite neden olabilir.³⁸⁻⁴⁰ Ayrıca misk amber (*musk ambrette*) ile *airborne* pigmente kontakt dermatit bildirilmiştir.⁴¹ Bitki ve koku maddeleriyle pigmente fotoalerjik kontakt dermatit de ortaya çıkabilir.⁴ Psoralen içeren koku maddeleri ile ortaya çıkan pigmente fotoiritan kontakt dermatit *Berloque* dermatiti olarak bilinmektedir.

DİSHİDROZİFORM KONTAKT DERMATİT

Primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer dishidroziform kontakt dermatit, daha çok nikel duyarlılığı olan kişilerde görülen sistemik kontakt dermatittir. İkincisi ise dishidrotik dermatiti olan hastalarda sonradan gelişen temas duyarlılığını ifade eder. Dishidrotik dermatitin tedavisinde kullanılan topikal ajanlar, parafenilendiamin, krom ve kobalt sıklıkla suçlanan alerjenlerdir.³

BÜLLÖZ KONTAKT DERMATİT

Büllerin klinik tabloya hakim olduğu kontakt dermatit şeklidir. İritan ve fotoiritan kontakt dermatitte daha sık görülen bu klinik tip, kontakt duyarlanma sonucu da ortaya çıkabilir. Yara yerine uygulanan sinnamik aldehit ve sinnamik alkol içeren tarçın tuzu, likralı kıyafetlerdeki azo boyaları, lastik bot içindeki dietiltiyöre, geçici dövme içerisindeki parafenilendiamin, lidokain enjeksiyonu ve intraartiküler triamsinolon asetonid enjeksiyonu ile büllöz alerjik kontakt dermatit gelişebildiği bildirilmiştir.⁴²⁻⁴⁸

Klinik ve histopatolojik olarak büllöz pemfigoid ile karışabileceği akılda tutulmalı ve gerektiğinde immünfloresan inceleme de yapılmalıdır.

Sorumlu alerjen ile yapılan yama testinde ortaya çıkan reaksiyon çoğunlukla ekzematöz, bazen de büllözdür.⁴² Sorumlu alerjenin iritan özelliği de dikkate alınarak iritan ve alerjik reaksiyon ayırımının rahat yapılabilmesi için yama testinin seyreltilmiş dizilerle yapılması önerilmektedir.⁴⁷

PÜSTÜLER KONTAKT DERMATİT

Temas alanında görülen steril püstüller daha çok iritan reaksiyonla ilişkili olsa da nadiren alerjik kontakt dermatitin de bir bulgusu olabilir. Nitrofurazon, siyah lastik (*black rubber*), izokonazol, merbromin, kokular, izotiazolinonlar ve minoksidile bağlı püstüler kontakt dermatit bildirilmiştir.⁴⁹⁻⁵¹ Bildirilen bu olguların bazılarında foliküler yerleşimli püstüller görülürken bazılarında ise akut jeneralize ekzantematöz püstüloz benzeri yüzeysel püstüller gelişmiştir.⁴⁹⁻⁵¹ Yapılan yama testlerinde hastaların bazılarında klasik ekzematöz yanıt yerine püstüler yanıt görülmüştür.³

PAPÜLER / FOLİKÜLER KONTAKT DERMATİT

Klinik olarak foliküler yerleşimli, çoğunlukla kaşıntılı, minik papüllerin görüldüğü bu kontakt dermatit iritan ya da alerjik olabilir. Histopatolojik olarak folikül ve/veya ektrin ter bezi epitelinde spongiöz ve dermiste deri ekleri çevresinde perivasküler lenfositik infiltrasyon görülür. İnterfoliküler alan korunmuştur.^{52, 53} Foliküler alerjik kontakt dermatite neden olduğu bildirilen alerjenler; ütü istemeyen tekstil materyalleri içindeki formaldehit reçinesi, nikel, krom, bakır, florür ve selenyum tuzları, kozmetik ürünlerdeki tokoferol, polioksietilen lauril eter, metil glikoz seskistearat, homomentil salisilat ve izotiazolinonlardır. Foliküler kontakt dermatit oluşumunda hastanın atopik yapısı, terleme, sürtünme ve basınç gibi faktörlerin yanı sıra temas eden maddenin yapısal özelliklerinin de önemli rolü olduğu düşünülmektedir.⁵²⁻⁵⁵

Tüm kontakt dermatitlerde olduğu gibi, hikaye ve klinik bulguların foliküler kontakt dermatit tanısını düşündürdüğü hastalarda şüpheli alerjen ile yama testi yapılmalıdır. Yama testinde pozitif yanıt klasik ekzematöz ya da klinikte olduğu gibi foliküler yerleşimli papüller şeklinde görülebilir.⁵⁴

GRANÜLOMATÖZ KONTAKT DERMATİT

Zirkonyum, berilyum, paladyum, nikel, magnezyum gibi metal tuzlarıyla granüloamatöz tipte geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu görülebilmektedir. Bu reaksiyon alerjenlerin normal deri yüzeyine temasından çok hasarlı deriye teması sonrası ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak sarkoidozu andırır şekilde granüloamatöz papüller, plaklar ya da nodüller görülür. Hafif bir kaşıntı eşlik edebilir. Şüpheli alerjen teması kesilse de iyileşme ekzematöz formdan daha uzun zaman içerisinde olur.³⁻⁶

Son yıllarda granüloamatöz kontakt dermatite yol açtığı en sık bildirilen haptan, metal *piercing* ve küpe kullanımı yoluyla maruz kalınan paladyumdur.^{56,57} Altın ve nikel de yine bu yolla granüloamatöz kontakt dermatite yol açabilmektedir.⁵⁸ Takılar dışında deodorantlar içinde bulunan zirkonyum ve alüminyum tuzları özellikle aksiller bölgede bu reaksiyona neden olabilir. Epilasyon ya da friksiyon nedeniyle bu bölgedeki derinin abrazyonu deodorantlar içindeki zirkonyum ya da alüminyum tuzlarının deri içine ulaşmasını sağlayarak granüloamatöz reaksiyona yol açar. Dövme boyaları, *pacemaker* içerisinde bulunan titanyum, dental alaşımdaki indiyum ve demir oksit granüloamatöz kontakt dermatite yol açtığı bildirilen diğer metallerdir.^{4,59-60}

Histopatolojik olarak granüloamatöz kontakt dermatiti sarkoidozdan ayırmak mümkün olamamaktadır. Lezyonların yerleşim yeri kontakt dermatit tanısına yönlendiren en önemli özelliktir. Şüpheli metal tuzu ile klasik yöntemle yapılan yama testinde ekzematöz reaksiyon oluşur. Geç reaksiyonun bu tipte daha sık görülmesi nedeniyle yedinci gün değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Bazı hastalarda reaksiyonun gösterilebilmesi ancak derinin aşındırılmasıyla mümkün olabilmektedir. Bu nedenle klasik testin negatif olduğu durumlarda şüpheli alerjenle kapalı çizme testi ya da seyreltilmiş konsantrasyonda metal tuzlarıyla intradermal test yapılabilir. Kapalı çizme testinde kanatmadan çizilmiş deri üzerine alerjen temas ettirilerek 48 saat boyunca kapatılır. Test yerinde 4 hafta içinde kahverengi-kırmızı papül gelişmesi beklenir. Bu papüllerde histopatolojik olarak sarkoidal granülom bulguları görülür.^{4,5}

Kaynaklar

1. Kränke B, Schuster C. Contact dermatitis: relevant differential diagnoses, simulators, and variants. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13(11):1073-89.
2. Pongpairoj K, Ale I, Andersen KE, Bruze M, Diepgen TL, Elsner E et al. Proposed ICDRG classification of the clinical presentation of contact allergy. *Dermatitis* 2016;27(5):248-58.
3. Bonamonte D, Foti C, Vestita M, Angelini G. Noneczematous contact dermatitis. *ISRN Allergy* 2013;2013:361746.
4. Özkaya E. Özel durumlarda yapılan yama testleri. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016. p.436-500.
5. Özkaya Bayazit E. Noneczematous contact dermatitis. *Turkderm* 2003;37(4):245-52.
6. Goon A, Goh CL. Noneczematous contact reactions. In: Johansen JD, Lepoittevin JP, eds. *Contact dermatitis*. 5th ed. Newyork: Springer; 2011. p.415-29.
7. Huber J, Deshazo R, Powell D, Duffy K, Hull C. Erythema multiforme-like allergic contact dermatitis to turmeric essential oil. *Dermatitis* 2016;27(6):385-6.
8. Badaoui A, Pecquet C, Fargeas C, Mahé E. Contact dermatitis caused by Geranium robertianum with erythema multiforme-like reaction. *Contact Dermatitis* 2017;77(6):423-4.

9. Uchida S, Ogai M, Saito K, Homma Y. Erythema multiforme like reaction to santos rosewood (*Machaerium scleroxylon*) and *Torreya nucifera*. *BMJ Case Rep* 2019;12(5):e228580.
10. Lin N, Tang X, Zhou H, Han J. Erythema multiforme-like contact dermatitis caused by herbal medicine. *Contact Dermatitis* 2019;80(3):189-90.
11. Tartari F, Vincenzi C, Di Altobrando A, Bruni F, Neri I. Allergic contact dermatitis to benzalkonium chloride with erythema multiforme-like reaction in a child. *Contact Dermatitis* 2020;82(6):397-9.
12. Bassi A, D'Erme AM, Gola M. Erythema multiforme-like irritant contact dermatitis after application of an antiscabies treatment. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24(2):545-7.
13. Lamoureux A, Meharon M, Durand AL, Darrigade AS, Doutre MS, Milpied B. A first case of erythema multiforme-like contact dermatitis caused by propolis. *Contact Dermatitis* 2017;77:263-4.
14. Smart DR, Powell DL. Erythema multiforme-like allergic contact reaction to topical triamcinolone. *Dermatitis* 2014;25(2):89-90.
15. Veien NK, Hausen BM. Contact dermatitis associated with an erythema multiforme-like eruption. *Am J Contact Dermat* 2000;11(4):235-7.
16. Khanna M, Qasem K, Sasseville D. Allergic contact dermatitis to tea tree oil with erythema multiforme-like id reaction. *Am J Contact Dermat* 2000;11(4):238-42.
17. Bonamonte D, Filotico R, Mastrandrea V, Foti C, Angelini G. Erythema multiforme-like contact dermatitis from primin. *Contact Dermatitis* 2008;59(3):174-6.
18. Conde-Salazar L, Guimaraens D, Romero L, Gonzalez M, Yus S. Erythema multiforme-like contact dermatitis from lincomycin. *Contact Dermatitis* 1985;12(1):59-61.
19. Stingeni L, Caraffini S, Assalve D, Lapomarda V, Lisi P. Erythema-multiforme-like contact dermatitis from budesonide. *Contact Dermatitis* 1996;34(2):154-5.
20. Navarro-Triviño FJ, Ruiz-Villaverde R. Purpuric contact dermatitis caused by Ni- spropyl-N'-phenyl-p-phenylenediamine from a Samsung fit strap. *Contact Dermatitis* 2020;83(1): 68-9.
21. Tello T, Chiu NT, North JP. Purpuric agave dermatitis. *J Cutan Pathol* 2017;44(12):995-7.
22. Carlet C, Castelain F, Pelletier F, Aubin F, Raison-Peyron N. Postoperative purpuric contact dermatitis: Think about antiseptics. *Contact Dermatitis* 2019;81(3):215-6.
23. Brancaccio RR, Cockerell CJ, Belsito D, Ostreicher R. Allergic contact dermatitis from color film developers: clinical and histologic features. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(5 Pt 2):827-30.
24. Lichter M, Drury D, Remlinger K. Lichenoid dermatitis caused by epoxy resin. *Contact Dermatitis* 1992;26(4):275.
25. Lembo G, Balato N, Patruno C, Pini D, Ayala F. Lichenoid contact dermatitis due to aminoglycoside antibiotics. *Contact Dermatitis* 1987;17(2):122-3.
26. Guo S, Jiang JF, Tan C. Lichenoid contact dermatitis induced by Semen sinapis albae. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28(5):350-2.
27. Gil F, Rato M, Monteiro A, Parente J, Aranha J. Occupational lichenoid allergic contact dermatitis caused by tin. *Contact Dermatitis* 2019;81(1):71-3.
28. Kaur RR, Kirby W, Maibach H. Cutaneous allergic reactions to tattoo ink. *J Cosmet Dermatol* 2009;8(4):295-300.
29. Thanyavuthi A, Boonchai W, Kasemsarn P. Amalgam contact allergy in oral lichenoid lesions. *Dermatitis* 2016;27(4):215-21.
30. Syed M, Chopra R, Sachdev V. Allergic reactions to dental materials-a systematic review. *J Clin Diagn Res* 2015;9(10):ZE04-ZE9.
31. Oliver GF, Winkelmann RK, Muller SA. Lichenoid dermatitis: a clinicopathologic and immunopathologic review of sixty-two cases. *J Am Acad Dermatol* 1989;21(2 Pt 1):284-92.
32. Knackstedt TJ, Zug KA. T cell lymphomatoid contact dermatitis: a challenging case and review of the literature. *Contact Dermatitis* 2015;72(2):65-74.
33. Baker L, Litzner B, Le EN, Cruz PD Jr. Ectopic periorbital dermatitis and mycosis fungoides-like dermatitis due to propolis. *Dermatitis* 2013;24(6):328-9.
34. Fernández-Canga P, Sánchez-Sambucety P, Valladares-Narganes LM, Varas-Meis E, Rodríguez-Prieto MA. Lymphomatoid contact dermatitis induced by acrylates mimicking lymphomatoid papulosis. *Dermatitis* 2018;29(3):167-8.

35. Ezzedine K, Rafii N, Heenen M. Lymphomatoid contact dermatitis to an exotic wood: a very harmful toilet seat. *Contact Dermatitis* 2007;57(2):128-30.
36. Narganes LM, Sambucety PS, Gonzalez IR, Rivas MO, Prieto MA. Lymphomatoid dermatitis caused by contact with textile dyes. *Contact Dermatitis* 2013;68(1):62-4.
37. Martínez-Morán C, Sanz-Muñoz C, Morales-Callaghan AM, Garrido-Ríos AA, Torrero V, Miranda-Romero A. Lymphomatoid contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2009;60(1):53-5.
38. Osmundsen PE. Contact dermatitis from an optical whitener in washing powders. *Br J Dermatol* 1969;81(11):799-803.
39. Trattner A, Hodak E, David M. Screening patch tests for pigmented contact dermatitis in Israel. *Contact Dermatitis* 1999;40(3):155-7.
40. Valsecchi R, di Landro A, Pansera B, Cainelli T. Pigmented contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1995;33(1):70-1.
41. Hayakawa R, Matsunaga K, Arima Y. Airborne pigmented contact dermatitis due to musk ambrette in incense. *Contact Dermatitis* 1987;16(2):96-8.
42. Bregnhøj A, Sommerlund M. Severe bullous allergic contact dermatitis caused by diethylthiourea 20 years after sensitization to neoprene. *Contact Dermatitis* 2017;76(4):236-7.
43. Soriano LF, Rasool S, Buckley DA. Bullous allergic contact dermatitis from disperse dyes in Lycra cycling shorts. *Contact Dermatitis* 2020;82(2):122-4.
44. Freitag AP, Koushk Jalali B, Kreuter A. Bullous contact dermatitis following a henna tattoo-an unwanted vacation souvenir. *Dtsch Arztebl Int* 2019;116(8):133.
45. Goh CL, Ng SK. Bullous contact allergy from cinnamon. *Derm Beruf Umwelt* 1988;36(6):186-7.
46. Gumaste PV, Cohen DE, Stein JA. Bullous systemic contact dermatitis caused by an intra-articular steroid injection. *Br J Dermatol* 2015;172(1):300-2.
47. Vogel TA, Christoffers WA, Engfeldt M, Bruze M, Coenraads PJ, Schuttelaar ML. Severe bullous allergic contact dermatitis caused by glycidyl methacrylate and other acrylates. *Contact Dermatitis* 2014;71(4):247-9.
48. Voorberg AN, Schuttelaar MLA. A case of postoperative bullous allergic contact dermatitis caused by injection with lidocaine. *Contact Dermatitis* 2019;81(4):304-6.
49. Burkhart CG. Pustular allergic contact dermatitis: a distinct clinical and pathological entity. *Cutis* 1981;27(6):630-1, 638.
50. Sánchez-Motilla JM, Pont V, Nagore E, Rodríguez-Serna M, Sánchez JL, Aliaga A. Pustular allergic contact dermatitis from minoxidil. *Contact Dermatitis* 1998;38(5):283-4.
51. Hotta E, Tamagawa-Mineoka R, Masuda K, Katoh N. Pustular allergic contact dermatitis caused by Disperse Yellow 3 in a dark blue dress. *Allergol Int* 2017;66(4):629-31.
52. Cohen PR. Follicular contact dermatitis revisited: A review emphasizing neomycin-associated follicular contact dermatitis. *World J Clin Cases* 2014;2(12):815-21.
53. Concha-Garzón MJ, Solano-López G, Montes A, Fraga J, Sánchez J. Follicular allergic contact dermatitis due to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI) in a rinse-off soap product. *Clin Exp Dermatol* 2015;40(6):690-1.
54. Perrenoud D, Homberger HP, Auderset PC et al. An epidemic outbreak of papular and follicular contact dermatitis to tocopheryl linoleate in cosmetics. *Swiss Contact Dermatitis Research Group. Dermatology* 1994;189(3):225-33.
55. Kimura M, Kawada A. Follicular contact dermatitis due to polyoxyethylene laurylether. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(5 Pt 2):879-80.
56. Casper C, Groth W, Hunzelmann N. Sarcoid-like allergic contact granuloma: a rare complication of ear piercing. *Am J Dermatopathol* 2004;26(1):59-62.
57. Goossens A, De Swardt A, De Coninck K, Snauwaert JE, Dedeurwaerder M, De Bonte M. Allergic contact granuloma due to palladium following ear piercing. *Contact Dermatitis* 2006;55(6):338-41.
58. Armstrong DK, Walsh MY, Dawson JF. Granulomatous contact dermatitis due to gold earrings. *Br J Dermatol* 1997;136(5):776-8.
59. Matsudate Y, Yamashita M, Fujii Y, Urano Y. Contact granulomatous hypersensitivity to indium in a patient with orofacial granulomatosis. *Contact Dermatitis* 2019;81(4):293-4.
60. Viraben R, Boulinguez S, Alba C. Granulomatous dermatitis after implantation of a titanium-containing pacemaker. *Contact Dermatitis* 1995;33(6):437.

6.7

Fotoalerjik Kontakt Dermatit

Özlem SU KÜÇÜK

Bilinen bir fotoduyarlandırıcıya bağlı ortaya çıkan fotodermatozlar ya da kimyasal fotoduyarlılık; fotoiritan kontakt dermatit (FİKD) (fototoksik kontakt dermatit), fotoalerjik kontakt dermatit (FAKD), sistemik fotoalerji ve sistemik fototoksosite olarak dört farklı klinik tabloyu kapsar. Sistemik fotoalerji ve sistemik fototoksosite genellikle tedavi amaçlı kullanılan sistemik ajanlara bağlı ortaya çıkan tablolar olup ilaçlara bağlı fotosensitivite başlığı altında anlatılmaktadır.^{1,2} Özetle ekzojen (topikal yolla) fotoduyarlanmaya bağlı primer fotodermatozlar, FAKD ve FİKD olarak iki klinik tabloya ayrılır.³

TANIM

Fotoalerjik kontakt dermatit, ışık ile aktifleşebilen ekzojen (topikal) bir kimyasal ajan (fotoalerjen veya fotoantijen) ile spesifik dalga boyundaki bir ışığın (ultraviyole [UV] ve/veya görünür ışığın) etkileşimi sonucu deride ortaya çıkan T hücre aracılı gecikmiş tip (Tip IV) bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur.^{4,5} FAKD'nin görülebilmesi için tıpkı alerjik kontakt dermatit (AKD)'te olduğu gibi bir kişinin daha önceden aynı kimyasal ajanla veya bu kimyasal ile çapraz reaksiyon veren bir ajanla duyarlanmış olması gerekir, bir başka deyişle duyarlanma (sensitizasyon) fazına ihtiyaç vardır.^{3,6,7}

EPİDEMİYOLOJİ

Toplumda FAKD prevalansı ve insidansı tam olarak bilinmemektedir. Mevcut veriler tanı amaçlı fotodermatoloji referans merkezlerine fotosensitivite şüphesiyle yönlendirilen ve fotoyama testinde pozitif reaksiyon saptanan olguların sonuçlarından elde edilmiştir.² Büyük hasta serileri ile yapılan farklı ülke çalışmalarında, fotoalerji klinik şüphesiyle fotoyama testi yapılan hastalar arasında %5,7 ile %49,5 arasında değişen pozitif fotoyama testi sonuçları saptanmıştır.⁸ Çeşitli ülkelerden ve farklı kliniklerden gelen sonuçlar değerlendirildiğinde fotosensitivif erüpsiyon öyküsü olanlarda FAKD insidansının yaklaşık %10-20 olduğu söylenebilir.² Geniş hasta serileri içeren fotoyama testi çalışmalarından elde edilen verilerin sonuçları,

fotokontakt alerjilerin tüm kontakt alerjilerin yaklaşık %1-2'sini oluşturduğu yönündedir.⁹ Gerçek sıklığı tahmin etmek zordur. Çünkü reaksiyonlar nispeten hafif olabilir, kendiliğinden sınırlanabilir veya hasta sorumlu ilacı hekime başvurmadan önce kesmiş olabilir. Dolayısıyla hastalar hekim tarafından görüldüğünde tanı olasılığı zayıflamıştır. Öte yandan tanı için altın standart yöntem olan fotoyama testi sınırlı merkezlerde ve belli olgulara uygulanabilmektedir.⁸ Fotoalerjik ve fototoksik reaksiyonların prevalansı salt ırksal ve etnik değil aynı zamanda coğrafi farklılıklar da gösterir. Farklı ülkelerden gelen çalışmalardaki fotoalerjik reaksiyon oranlarındaki farklılıklara neden olan faktörler arasında deri tipi dağılımındaki değişiklikler, güneş koruyucu kullanımı, ışık maruziyetinin yoğunluğu ve fotoyama testi protokollerindeki farklılıklar sayılabilir.⁸

PATOGENEZ

Fotoalerjik kontakt dermatit, AKD ile aynı mekanizmayla gelişir, ancak FAKD UV etkisiyle oluşur.⁷ Aslında FAKD ve FİKD, AKD ve iritan kontakt dermatit (İKD) ile benzer özellikler gösterir. FAKD tıpkı AKD gibi sorumlu ajanla duyarlanmayı gerektirir ve görülme sıklığı nispeten düşüktür. Histopatolojide sıklıkla spongiöz izlenir, tipik olarak temastan saatler günler içinde ortaya çıkar, ışık ve alerjen dozuna bağlı bir yanıt yoktur. Bunun aksine FİKD, İKD'ye benzer şekilde hemen herkeste görülebilir ve görülme sıklığı yüksektir. Histopatolojide keratinosit nekrozu siktir, sorumlu ajanla temastan hemen sonra ortaya çıkar ve doza bağlı bir yanıt görülür (Tablo 1).^{6,8} UV veya görünür ışık ile fotoalerjen oluşumunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir.⁴ İki mekanizma üzerinde durulmaktadır. Birinci modelde hapten (prohaptent) UV radyasyonunu absorbe eder ve uyarılmış hale geçer (fotomodifikasyon). Daha sonra taşıyıcı proteine bağlanır ve tam bir antijen haline gelerek fotoalerjiyi başlatma potansiyeli kazanır. Fotoalerjenler, AKD'deki haptentlere benzer. Tam bir antijen haline gelmeleri için proteine bağlanmaları, proteine kovalan bağlanmaları için de UV gereklidir. UV etkisiyle serbest radikaller açığa çıkar, fotoduyarlandırıcı madde proteinlerle kovalan bağlar oluşturarak aktif hale geçer. İkinci modelde önce haptent ile protein bağlanır. Daha sonra haptent-protein kompleksi ışık ile aktivasyon kazanır.^{4,8} Haptentler, Langerhans hücrelerindeki (antijen sunan hücreler) *Class II HLA* antijenleri ile birleşir ve Langerhans hücreleri tarafından bir dizi işleme tabi tutulur. Ardından bu hücreler tarafından bölgesel lenf nodlarındaki duyarlanmamış (naif) T hücrelerine sunulur ve fotoalerjene spesifik T hücrelerinin farklılaşmasına yol açarlar. Bu andan itibaren duyarlanmamış T hücreleri fotoalerjene tekrar maruz kaldığında deri lezyonları oluşturmaya hazır haldedir.^{4,8}

Fotoalerjik kontakt dermatit oluşumunda ışığın dalga boyu önemli bir faktördür. Fotoalerjenlerin çoğu için, UV'nin etki spektrumu UVA aralığındadır, ancak bazı reaksiyonlar difenhidramin hidroklorür¹⁰ ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarda (NSAEİ) olduğu gibi hem UVA hem de UVB aralığında ortaya çıkar.¹¹ Herhangi bir fotoalerjenin temasından ne kadar süre sonra reaksiyon gelişeceği fotoalerjenin farmakokinetik özellikleriyle ilişkilidir. Güneşten koruyucular için bu süre genellikle dört günden azdır.^{12,13} Ketoprofen gibi NSAEİ'lerin temasından birkaç

Tablo 1. Fotoalerjik kontakt dermatit (FAKD) ile fotoiritan kontakt dermatit (FİKD) arasındaki farklılıklar^{6,8}

Özellikler	FAKD	FİKD
Görülme sıklığı	Düşük	Yüksek
Duyarlanma	Var	Yok
İlk temastan sonra görülme	Hayır	Evet
Temastan sonra klinik tablonun ortaya çıkışı	Saatler-günler (6-72 saat)	Dakikalar-saatler
Doza bağımlı yanıt Kimyasal ajan Ultraviyole	Önemli değil (küçük dozlar yeterlidir)	Önemli (büyük dozlara ihtiyaç vardır)
	Önemli değil (küçük dozlar yeterlidir)	Önemli (büyük dozlara ihtiyaç vardır)
Patofizyoloji	Tip IV gecikmiş hipersensitivite	Direkt doku hasarı
Klinik görünüm	Ekzematöz dermatit	Güneş yanığı benzeri reaksiyon (eritem, bü, hiperpigmentasyon)
Histopatoloji	Spongioz	Keratinosit nekrozu, epidermal dejenerasyon
Çapraz duyarlılık	Sık	Yok
Tanı	Fotoyama testi	Klinik öykü ve fizik muayene, fototestler

hafta sonra reaksiyon ortaya çıkabilir.¹⁴ Bu durum muhtemelen molekülün epidermiste en az 17 güne kadar tutulmasından kaynaklanmaktadır.¹⁵

Fotoalerjiden kaçınmak genellikle dermatitin gerilemesini sağlar. Bazen, fotoalerjiden kaçınılsa bile, hastada güneş ışığı varlığında reaksiyon devam edebilir. Tiyoüre türevleri ve ketoprofen ile olduğu gibi geçici, tekrarlayan, birkaç hafta veya aya kadar uzayan tablolar görülebilir veya ketoprofen ve klorproetazin ile görüldüğü gibi kalıcı ışık reaksiyonları (kronik aktinik dermatit) ortaya çıkabilir.¹⁶⁻¹⁸ Endojen ışığa duyarlılaştırıcıların oluşumu belki de bu fenomeni açıklayabilir.¹⁹ Bazen kontakt alerjik reaksiyonlar ışık maruziyeti ile alevlenebilir (fotoagrevasyon). Bu tabloya genellikle tiyoüre, etofenomat içeren NSAEİ'ler, toluensulfonamid formaldehit reçinesi ve kokular yol açar.^{16,20-22} Fotoagrevasyon bazen geçici bazen de kalıcı reaksiyonlara yol açabilir. Bazen de, kronik kontakt alerji sonrası kalıcı fotosensitivite (kronik aktinik dermatit) ortaya çıkabilir. Örneğin, seskiterpen laktonlar, kokular, likenler, kolofoni ve ketopropene bağlı kontakt alerji bu duruma yol açabilir.^{14,23-26}

FAKD bazı maddeler arasındaki çapraz reaksiyonlar sonucu da gelişebilir. Klorproetazin diğer fenotiazinlerle; ketoprofen ise oksibenzon, sulisobenzon fenofibrat, tiaprofenik asit, piketoprofen, saf benzofenon ile çapraz fotoreaksiyon gösterir. Ketoprofen ile naproksen, ibuprofen ile naproksen ve aynı zamanda naproksen, ibuproksam ve sinnamik aldehit birbiriyle çapraz reaksiyon verebilir.^{17,18,27} Çapraz reaksiyona yol açan, kimyasallardaki benzofenon kısmıdır.²⁸ Ketoprofen ve sinnamik aldehit moleküllerindeki ve tiaprofenik asidin dönüşümünden sonra ortaya çıkan ketonik grupların da çapraz reaksiyonları tetiklediği görülmüştür.²⁹

FOTOALERJENLER

Güneşten koruyucular (kimyasal UV filtreleri), NSAEİ'ler, antimikrobiyaller (antiseptikler / dezenfektanlar) ve koku maddeleri günlük hayatta en sık karşılaşılan fotoalerjenlerdir.

Güneşten Koruyucular (Kimyasal UV Filtreleri)

En önemli güncel fotoalerjenler benzofenon ve dibenzoilmetan türevleridir.⁴ Benzofenon-3 en fazla sorumlu tutulan fotoalerjendir. Hem kontakt hem de fotokontakt duyarlanmaya yol açabilmektedir. Daha az sorumlu tutulan fotoalerjenler arasında para-aminobenzoik asit (PABA), butil metoksidibenzoilmetan (*Parsol 1789*), salisilatlar, oktokrilen ve sinnamatlar sayılabilir.^{4,30} Kimyasal UV filtreleri fotoalerjen özellik göstermesine rağmen fiziksel UV filtreleri (çinko oksit, titanyum dioksit) fotoalerjen özellik taşımaz.³¹

Topikal NSAEİ

Topikal ilaçlar arasında topikal NSAEİ'ler en önemli fotoalerji nedenidir. Bu grup içinde ketoprofen en önde gelen fotoalerjendir. Ketoprofeni etofenomat ve piroksikam izler.³⁰ Naproksen, ibuprofen, diklofenak, benzydamin, suprofen gruptaki diğer potansiyel fotoalerjenlerdir.^{4,32} Ağız gargaralarının içinde yer alan benzydamin ile fotoalerjik kontakt keilit gelişebilir.³³ Topikal piroksikama duyarlı kişiler timerosala da duyarlılık geliştirme eğilimindedirler. Bu durum çoğunlukla ortak bulunan tiyosalisilat parçasına bağlı olarak gelişen çapraz reaktivite nedeniyle görülür. Timerosal aşlar, dövme mürekkebi, göz damlası ve kontakt lens solüsyonlarında yaygın olarak kullanılan bir koruyucudur. Topikal NSAEİ'ler, oral forma kıyasla daha güvenli olacağı düşüncesiyle giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu nedenle gelecekte bu ilaçlara bağlı AKD ve FAKD'yi daha fazla görebiliriz.³⁰ Öte yandan topikal NSAEİ ile duyarlanmış kişilerde bu ilaçların sistemik yolla kullanılması sistemik fotoalerjik dermatite yol açabilir.³³

Antimikrobiyaller

Sabun ve şampuanların içinde bulunan antimikrobiyallerden özellikle halojenli salisilanilidler (tetraklor salisilanilid, tribrom salisilanilid) ve ilişkili bileşikler geçmişte en önemli fotoalerjik reaksiyon nedeni olarak kabul edilmiştir.⁴ Fenol türevleri (fentiklor, bitiyanol) de antimikrobiyal ajanlar arasında yer almaktadır. Günümüzde halojenli salisilanilidlerin ve fenol türevlerinin kullanımları sınırlanmıştır. Triklolan, heksaklorofen, klorheksidin, diklorofen, sulfanilamid FAKD açısından daha az risklidir.⁷

Koku Maddeleri

En önemlileri misk amber (*musk ambrette*) ve 6-metilkumarindir.^{4,7,33} Yaygın olarak kullanıldıkları dönemde şiddetli FAKD'ye yol açtıklarından Avrupa'da kullanımları yasaklanmıştır. Ancak kontrolsüz ürünlerle temas olabilir. Bu iki maddenin dışında koku karışımı, Peru balzamu, seskiterpen lakton karışımı ve sedir yağı, lavanta koku maddeleri grubunda yer alan potansiyel fotoalerjenlerdir.³³

Diğer Fotoalerjenler

Fenotiyazinler (klorpromazin hidroklorür, prometazin), difenhidramin (hem AKD hem de FAKD'ye neden olur), tiyöüre (*airborne* FAKD'ye neden olur), özellikle bitkisel maddelerden seskiterpen laktonlar, likenler fotoalerjenler içerisinde sayılabılır.^{30,33} Hindistan'da ise 35 fotoreaktif dermatozlu hastaya yapılan yama testinde en sık saptanan ajan *Parthenium hysterophorus* olmuştur.³⁴ Mesleki fotoalerjenlerden *Quindoxin* ve *olaquindox* domuz yemlerinde bulunur; büyümeyi hızlandırıcı ve bakteriyel enteriti önlemek için antibiyotik olarak kullanılır ve fotoduyarlandırıcı olarak bilinirler.^{7,30,33} Bu iki madde çiftçilerde FAKD'ye neden olmuştur.³⁵

KLİNİK BULGULAR

Bulgular AKD'ye benzer ancak lezyonların dağılımı farklıdır. Klinik bulgular daha önce duyarlanan kişilerde fotoalerjen ile karşılaştıktan 24-48 saat sonra etkilenen alanlarda ortaya çıkan, sıklıkla kaşıntılı ekzematöz erüpsiyon ile karakterizedir.¹³ FAKD genellikle yüz, boyun, göğüs V bölgesi, el sırtı, ön kolların dış kısımları ve bazen de bacakların ön kısımları gibi güneş gören bölgeleri etkiler.^{3,30} İyi sınırlı olan lezyonlar genellikle simetrik yerleşmişlerdir.¹³ Unilateral yerleşim ancak maddenin temasını takiben sadece bir tarafın UV görmesi ya da bir tarafın daha yoğun UV maruziyeti ile ortaya çıkar.¹⁹ Bazen çok zıt yerleşimde lezyonlar görülebilir, bu durumda alerjenin elle taşındığı düşünülmelidir (ektopik dermatit).^{7,30} Bazı durumlarda orijinal temas bölgesinde reaksiyonlar görülmeyebilir. Ketoprofen güneş gören ve görmeyen pek çok yerde reaksiyon gelişmesine neden olabilir.^{13,30} Şiddetli olgu-

larda hem güneşe maruz kalan alanlarda hem de örtülü bölgelerde lezyonlar görülebilir.^{6,30} Alerjen uzaklaştırıldığında lezyonlar geriler. Ancak alerjen uzaklaştırıldığı halde bazı durumlarda güneş teması devam ediyorsa yeni lezyonlar oluşmaya devam edebilir. Bu durum devamlı bir hal alırsa kronik aktinik dermatit denilen tablo ortaya çıkar.^{7,13} Lezyonlar güneş yanığı benzeri eritem ve ödemden eritema multiforme benzeri lezyonlar, lökomelanoderma, ürtikeryal plaklar ve purpurik (özellikle alt bacaklarda ketoprofene bağlı) ve likenoid lezyonlara kadar uzanan geniş bir spektrum gösterebilir.³⁶ Fotoalerjik reaksiyonlardan sonra genellikle hiperpigmentasyon gelişmez.^{6,13} Sistemik reaksiyonlar, ateş, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ve diyare bildirilmiştir.³⁶

HİSTOPATOLOJİ

Histopatolojik bulgular AKD'ye benzer ve biyopsinin alındığı klinik evreye göre değişir. Erken lezyonlarda akut spongiotik dermatit bulguları görülür. Subakut dönemde daha küçük veziküller ve spongiözla birlikte orta derecede akantoz ve parakeratoz vardır. Kronik dönemde ise yoğun ve düzensiz akantoz, hiperkeratoz ve parakeratoz görülür. Enflamatuvar infiltrat azalır ve papiller dermal fibrozis ortaya çıkar.^{6,7,13}

TANI

Fotoalerjik kontakt dermatit tanısı öykü, klinik muayene ve fotoyama testi ile konur. Lezyonların güneş gören bölgelerde dağılımı, güneş maruziyetiyle alevlenmesi ve genellikle postauriküler, periorbital, submental bölgenin korunmuş olması fotokontakt dermatit tanısında yardımcıdır.¹³ Fotoalerjinin tanımlanabilmesi için hastanın mesleğini, hobilerini içeren ayrıntılı öykü alınması ve kullandığı topikal ilaçların ve kozmetiklerin sorgulanması önemlidir. Fotosensitivitenin tanısında fototest ve fotoyama testi kullanılmaktadır. Fototestler özellikle idiyopatik akiz fotodermatozların tanısında yararlıdır, ayrıca genodermatoz, porfiri ve nütrisyonel eksikliklerin tanısında da yeri vardır. FAKD kesin tanısı ve sorumlu fotoalerjenlerin tespiti için fotoyama testi kullanılır.³⁷

AYIRICI TANI

Fotoalerjik kontakt dermatit; AKD, fotoiritan dermatit, kronik aktinik dermatit, atopik dermatit, seboreik dermatit gibi tüm dermatitlerle ayırıcı tanıya girer.⁶ FAKD, *airborne* AKD'ye benzer özellikler gösterebilir. FAKD fotodağılım gösterirken, *airborne* AKD'de ekzema lezyonları göz kapakları, retroauriküler bölge, submandibular alanlar gibi fotodağılımda korunmuş alanlarda ve kıvrım bölgelerinde yoğunlaşır.^{30,33} Öte yandan *airborne* özellik taşıyan maddeler hem alerjik hem de fototoksik

ve fotoalerjik özellik gösterebilir. *Olaquinox* ile mesleki *airborne* FAKD bildirilmiştir, daha sonra geçici veya kalıcı ışık reaksiyonları gelişebilir.³⁰ FİKD'de lezyonlar sadece güneşe açık alanlarda yerleşir, oysa FAKD'de zamanla lezyonlar vücudun örtülü bölgelerine de yayılabilir.³³ Öte yandan tanıda zorlanılan nadir durumlarda deri biyopsisi yol gösterici olabilir. Nekrotik keratinositler, fototoksitenin bir bulgusu iken spongiotik dermatit fotoalerji ile ilişkilidir.⁶ Öte yandan polimorf ışık erüpsiyonu, solar ürtiker, rozase, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve porfiriler gibi primer fotodermatozlar veya ışık ile şiddetlenen dermatozlar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.⁸ Polimorf ışık erüpsiyonunda bulgular güneşe maruz kaldıktan birkaç saat sonra ortaya çıkar ve kaşıntılı papül ve plaklar, nadiren veziküller görülür. Lezyonlar genellikle güneşe maruz kalan bölgelerde görülme eğilimindedir ve birkaç gün içinde geriler. Solar ürtiker lezyonları da güneşe maruz kalan alanlarda görülür. Genellikle güneşe maruz kaldıktan birkaç dakika sonra ortaya çıkan lezyonlar kaşıntılı ürtikeryal papül ve plaklar şeklindedir ve birkaç saat içinde kaybolur.^{6,8} SLE'de sistemik bulgular vardır ve antinükleer antikor (ANA) pozitifliği saptanır, deri biyopsisi de tanıda yardımcıdır. Porfirilerde öykü, klinik bulgular ve porfirinlerin ölçümü tanıyı koydurur. Çocukluk yaş grubunda hidroa vaksiniforme, juvenil bahar erüpsiyonu, aktinik prurigo, juvenil dermatomiyozit gibi bağ dokusu hastalıkları, kseroderma pigmentozum, *Cockayne*, *Rothmund-Thomson*, *Bloom* sendromu ve eritropoetik protoporfiri gibi genetik durumlar düşünülmelidir.⁸ FAKD ile ayırıcı tanıya giren hastalıkların dışlanmasında öykü, klinik muayene ve fotoyama testinin yanı sıra diğer fototestlerden, deri biyopsisi, ANA, porfiri ölçümleri gibi yardımcı tanı yöntemlerinden yararlanılır.^{8,38}

TEDAVİ

Tedavi de AKD'ye benzer. Temel prensip dermatit tablosunu iyileştirmek ve reaksiyona yol açtığı düşünülen fotoalerjenlerden kaçınmaktır. UV maruziyetini önleyen ya da azaltan kıyafetler giymek ve güneşten koruyucular kullanmak önemlidir. FAKD'de enflamatuvar yanıtı baskılamak için erken dönemde ıslak pansumanlar önemlidir. Topikal steroidler, antihistaminler, nemlendiriciler semptomatik tedavinin temel taşlarıdır.^{8,13} Topikal tedaviye yanıt vermeyen dirençli veya şiddetli olgularda kısa süreli sistemik kortikosteroidlerden (1mg/kg/gün prednizolon) ve diğer immünoşüpresif tedavilerden (azotiyoprin, mikofenolat mofetil) yararlanılabilir.^{8,13} Çoğu fotodermatozda kullanılan, profilaktik UV fototerapi veya psoralen + UVA (PUVA) veya her ikisi birden burada da kullanılabilir. *Hardening* fenomeni, işığa duyarlı kişilerde profilaktik fototerapinin temel özelliklerinden biridir. Mekanizmasının melanizasyon artışı, stratum korneum kalınlaşması ve hipotetik antijenlerde azalma ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Tedavide haftada 2-3 kez düşük doz geniş bant veya dar bant UVB ya da PUVA kullanılabilir. Tedaviye genellikle ilkbahar aylarında başlanır ve *hardening* etkisini sağlamak için ortalama 15 seans yeterlidir. Bu durumu sürdürmek için hastalara güneş koruyucu kullanmadan 15-20 dakika öğlen güneş ışığına maruz kalmaları söylenir.⁶

PROGNOZ

Fotoalerjenin bilinmesi nükslerin önlenmesi açısından önemlidir. Fotoyama testi ile şüphelenilen fotoalerjen saptanmalı ve hasta bilgilendirilmelidir. Fotoalerjenlerin saptanmasında Avrupa standart fotoyama testi yanında, kişinin kendi kullandığı maddelerin ve olguya göre diğer fotoalerjenlerin de test edilmesi önemlidir. Hastaya dermatite neden olan maddelerin ne olduğu açık bir şekilde anlatılmalı ve bu maddelerin bulunabileceği ürünlerin listesi verilmelidir. Güneşten tam korunma prognoz açısından önemlidir. Kimyasal güneş koruyucular aynı zamanda fotoalerjen olabileceği için bu konuda hastaların uyarılması gerekir. Güneşten iyi bir korunma, fotoalerjenlerin saptanması ve kaçınılması hastalığın daha kolay kontrol edilmesini sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Lehmann P, Schwarz T. Photodermatoses: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(9):135-41.
2. Deleo VA. Photocontact dermatitis. *Dermatol Ther* 2004;17(4):279-88.
3. Lehmann P. Diagnostic approach to photodermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4(11):965-75.
4. Goossens A. Photoallergic contact dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20(3):121-5.
5. Kerr A, Ferguson J. Photoallergic contact dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26(2):56-65.
6. Kutlubay Z, Sevim A, Engin B, Tüzün Y. Photodermatoses, including phototoxic and photoallergic reactions (internal and external). *Clin Dermatol* 2014;32(1):73-9.
7. Önder M. Allerjik kontakt dermatitler. *Türkderm* 2009;43(1):3-9.
8. Hinton AN, Goldminz AM. Feeling the burn: phototoxicity and photoallergy. *Dermatol Clin* 2020;38(1):165-75.
9. Neumann NJ, Hölzle E, Plewig G, Schwarz T, Panizzon RG, Breit R et al: Photopatch testing: the 12-year experience of the German, Austrian, and Swiss photopatch test group. *J Am Acad Dermatol* 2000;42 (2 Pt 1):183-92.
10. Yamada S, Tanaka M, Kawahara Y, Inada M, Ohata Y. Photoallergic contact dermatitis due to diphenhydramine hydrochloride. *Contact Dermatitis* 1998;38(5):282.
11. Adamski H, Benkalfate L, Delaval Y, Ollivier I, le Jean S, Toubel G et al. Photodermatitis from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Contact Dermatitis* 1998;38(3):171-4.
12. Buckley DA,Wayte J, O'Sullivan D, Murphy GM. The duration of response to UVA irradiation after application of a known photoallergen. *Contact Dermatitis* 1995;33(2):138-9.
13. Bulur I,Adışen Özsoy E. Fotoallerjik ve fototoksik dermatitler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. 2011;4(1):25-32.
14. Le Coz CJ, El Aboubi S, Lefe`bvre C, Heid E, Grosshans E. Photoallergy from topical ketoprofen: a clinical, allergological and photobiological study. *Contact Dermatitis* 2000;42(Suppl.1): 47.
15. Sugiura M, Hayakawa R, Kato Y, Sugiura K, Hashimoto R. 4 cases of photocontact dermatitis due to ketoprofen. *Contact Dermatitis* 2000; 43(1): 16-9.
16. Dooms-Goossens A, Chrispeels MT, De Veylder H, Roelandts R, Willems L, Degreef H. Contact and photocontact sensitivity problems associated with thiourea and its derivatives: a review of the literature and case reports. *Br J Dermatol* 1987; 116(4): 573-9.
17. Le Coz CJ, El Aboubi S, Lefe`bvre C, Heid E, Grosshans E. Topical ketoprofen induces persistent and recurrent photosensitivity. *Contact Dermatitis* 2000;42(Suppl.1):46.
18. Barbaud A, Collet E,Martin S,Granel F, Trechot P, D Lambert D et al. Contact sensitization to chlorproethazine can induce persistent light reaction and crossphotoreactions to other phenothiazines. *Contact Dermatitis* 2001;44(6):373.

19. White I. Phototoxic and photoallergic reactions. In: Rycroft RJG, Menne' T, Frosch PJ, Lepoittevin J-P, eds. Textbook of contact dermatitis, 3rd ed. Berlin: Springer; 2001.p. 367-79.
20. Sánchez-Pérez J, Sánchez TS, García-Díez A. Combined contact and photocontact allergic dermatitis to etofenamat in flogoprofen gel. *Am J Contact Dermat* 2001;12(4):215-6.
21. Vilaplana J, Romaguera C. Contact dermatitis from tosylamide/formaldehyde resin with photosensitivity. *Contact Dermatitis* 2000;42(5):311-2.
22. Tani A, Hozumi H, Miyoshi H, Kanzaki T. A case of photoallergic contact dermatitis to fragrances in aftershave cream. *Environ Dermatol* 1999;6(2):105-9.
23. Ross JS, du Peloux Menagé H, Hawk JL, White IR. Sesquiterpene lactone contact sensitivity: clinical patterns of Compositae dermatitis and relationship to chronic actinic dermatitis. *Contact Dermatitis* 1993;29(2):84-7.
24. Kuno Y, Kawabe Y, Sakakibara S. Allergic contact dermatitis associated with photosensitivity, from alantolactone in a chrysanthemum farmer. *Contact Dermatitis* 1999;40(4):224-5.
25. Lim HW, Morison WL, Kamide R, Buchness MR, Harris R, Soter NA. Chronic actinic dermatitis: an analysis of 51 patients evaluated in the United States and Japan. *Arch Dermatol* 1994;130(10):1284-9.
26. Kuno Y, Kato M. Photosensitivity from colophony in a case of chronic actinic dermatitis associated with contact allergy from colophony. *Acta Derm Venereol* 2001;81(6):442-3.
27. Le Coz CJ, Bottlaender A, Scrivener J-N, Santinelli F, Cribier BJ, Heid E. Photocontact dermatitis from ketoprofen and tiaprofenic acid: cross-reactivity study in 12 consecutive patients. *Contact Dermatitis* 1998;38(5):245-52.
28. Bosca F, Miranda MA, Carganico G, Mauleon D. Photochemical and photobiological properties of ketoprofen associated with the benzophenone chromophore. *Photochemistry Photobiol* 1994;60(2):96-101.
29. Pigatto P, Bigardi A, Legori A, Valsecchi R, Picardo M. Crossreactions in patch and photopatch testing with ketoprofen, thiaprofenic acid, and cinnamic aldehyde. *Am J Contact Dermatitis* 1996;7(4):220-3.
30. Snyder M, Turrentine JE, Cruz PD Jr. Photocontact Dermatitis and Its Clinical Mimics: an Overview for the Allergist. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56(1):32-40.
31. Scheuer E, Warshaw E. Sunscreen allergy: A review of epidemiology, clinical characteristics, and responsible allergens. *Dermatitis* 2006;17(1):3-11.
32. Gonçalo M, Ferguson J, Bonevalle A, Bruynzeel DP, Giménez-Arnau A, Goossens A. Photopatch testing: recommendations for a European photopatch test baseline series. *Contact Dermatitis* 2013;68(4):239-43.
33. Özkaya. E. Diğer yama testleri. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.p.381-433.
34. Rai R, Thomas M. Photopatch and UV-irradiated patch testing in photosensitive dermatitis. *Indian Dermatol Online J* 2016;7(1):12-6
35. Schauder S, Schroder W, Geier J: Olaquinox-induced airborne photoallergic contact dermatitis followed by transient or persistent light reactions in 15 pig breeders. *Contact Dermatitis* 1996;35(6):344-54.
36. Cook N, Freeman S. Report of 19 cases of photoallergic contact dermatitis to sunscreens seen at the Skin and Cancer Foundation. *Australas J Dermatol* 2001;42(4): 257-9.
37. Yashar SS, Lim HW. Classification and evaluation of photodermatoses. *Dermatol Ther* 2003;16(1):1-7.
38. Trakatelli M, Charalampidis S, Novakovic LB, Patsatsi A, Kalabalikis D, Sotiriadis D. Photodermatoses with onset in the elderly *Br J Dermatol* 2009;161(Suppl. 3):69-77.

6.8

Fotoiritan Kontakt Dermatit

Özlem SU KÜÇÜK

Ekzojen (topikal yolla) fotoduyarlanmaya bağlı primer fotodermatozlar, fotoalerjik kontakt dermatit (FAKD) ve fotoiritan kontakt dermatit (FİKD) olarak iki klinik tabloya ayrılır.¹

TANIM

Fotoiritan kontakt dermatit, ışık ile aktiveleşebilen ekzojen (topikal) bir kimyasal ajan ile spesifik dalga boyundaki bir ışığın (ultraviyole [UV] ve/veya görünür ışığın) etkileşimi sonucu temas alanında ortaya çıkan immünolojik mekanizmaya dayanmayan, toksik, enflamatuvar bir deri reaksiyonudur.^{1,2} Toksik mekanizmaya bağlı olarak ortaya çıktığı için fototoksik dermatit olarak da adlandırılır.¹ FİKD'de reaksiyon, kimyasal maddeye ve ışığa ilk temasta meydana gelir. Başka bir deyişle FAKD'de ihtiyaç duyulan duyarlanma (sensitizasyon) fazı burada görülmez.² Teorik olarak FİKD, yeterli dozda fototoksik ajan ve bu ajanı aktif hale getiren solar radyasyon varlığında herkeste meydana gelebilir.³ Bununla birlikte, sadece çok küçük bir grupta reaksiyon oluşturabilen idiyosenkrazik fototoksik ajanlar da vardır.⁴

EPİDEMİYOLOJİ

Toplumda FİKD insidansı tam olarak bilinmemektedir. Büyük hasta serileri ile yapılan çalışmalarda fotosensitivite insidansının oldukça düşük olduğu görülmektedir.^{2,5} Bunun nedeni, fototest ve fotoyama testi yapılmadan tanının klinik olarak konulması olabilir.² Fototoksik reaksiyonlar fotoalerjik reaksiyonlardan çok daha yaygındır.⁶ Ekzojen ilaçların neden olduğu fotosensitivitenin prevalansı bilinmemektedir, ancak fotodermatoloji referans merkezlerinden elde edilen verilerde fototoksitenin %7-15 oranında görüldüğü bildirilmektedir.⁷

PATOGENEZ

Fotoiritan kontakt dermatit yeterli kimyasal ajan konsantrasyonunda, uygun UV maruziyetiyle oluşan bir tablodur.^{8,9} Fototoksik maddeler ile UVA/UVB ve görünür ışık arasındaki etkileşimlerden sonra¹⁰ serbest oksijen radikalleri, süperoksit anyonlar ve tekli (*singlet*) oksijen gibi sitotoksik bileşikler üretilir. Stabil fotoürünler, fotoyardımcı ürünler, kompleman aktivasyonunun biyolojik olarak aktif ürünleri, mast hücreleri mediyatörleri, enflamatuvar mediyatörler, eikosanoidler, proteazlar ve polimorf nüveli lökositler de fototoksik reaksiyonların oluşmasında rol oynayabilir.^{6,11} Fototoksik madde, UVA radyasyon enerjisini absorbe eder. Bu absorpsiyondan önce kararlı halde olan molekül, UV enerjisinin etkisiyle uyarılmış bir kimyasal molekül haline gelir. Bu uyarılmış haldeki kimyasal molekül, oksijene bağlı reaksiyonlarda rol oynar ve reaksiyonların sonunda sitotoksik hasar görülür. Bu reaksiyonlar Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Tip 1 reaksiyonlar sırasında, bir elektron uyarılmış durumdaki fototoksik maddeye aktarılır ve bu reaksiyon, serbest radikal oluşumuyla sonuçlanır. Bu serbest radikaller, oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında rol oynar ve oluşan peroksidler hücre hasarına neden olur. Tip 2 reaksiyonlar, tam tersi enerji transferi süreçlerini içerir. Burada tekrar enerjinin oksijen molekülünün kararlı haline aktarılması oksijen radikalının oluşumuna neden olur.⁵ Bu radikaller, doymamış yağ asitleri ile etkileşime girer ve sonunda hidroperoksidler oluşur. Bu maddeler de lipidlerin, nükleik asit ve proteinlerin oksidasyonuna yol açar.^{5,12} Bir diğer mekanizmada ise bir fototoksik madde radyasyon yardımıyla biyolojik substratına bağlanır. Bu reaksiyon sırasında, uyarılmış bir molekül, kararlı haldeki molekülüne kovalent olarak bağlanır. 8-Metoksipsoralen, DNA zincirleri arasında çapraz bağlar oluşturan DNA moleküllerinin pirimidin bazlarına bağlanır. Fototoksik bir maddenin elektromanyetik radyasyon etkileşimi sonucu sitotoksisite ile birlikte apoptoz da başlar ve sürecin bu özelliğinden kliniklerde pre-malign ve malign deri lezyonlarını tedavi etmek için yararlanılır.⁶ FİKD'de yanıtın zamanlaması fototoksik maddeye bağlı olarak değişir. Katran gibi bir kimyasal bileşik radyasyona maruz kaldıktan hemen sonra deride ani bir yanıt başlatırken, psoralenler, ışığa maruz kaldıktan 48-72 saat sonra deride yanıtı neden olur.² FİKD geçirmiş bireylerin öyküleri alındığında fototoksik maddelere maruz kalmanın genellikle mesleki ya da meslek dışı nedenlere bağlı olduğu görülmektedir. Mesleğe bağlı FİKD gelişen bireylerin çoğu, büyük olasılıkla açık havada çalışan işçilerdir.²

FOTOİRİTANLAR

Fotoiritan kontakt dermatite en sık yol açan kimyasallar katran ürünleri, boyalar (metilen mavisi, eozin, *Disperse blue* 35), amino-benzoik asit türevleri ve furokumarinlerdir. Furokumarinler içinde 8-metoksipsoralen, 4,5,8-trimetilpsoralen, 5-metoksipsoralen gibi tedavi amaçlı kullanılan psoralenler, koku ürünleri ve bitkiler (limon, havuç, bergamot, geyik otu, rezene, dereotu, incir, hardal bitkisi vb.) bulunur.^{2,9}

Katran ve ilişkili ürünler: Bu ürünlerle temas eden kişilerde 15 dakikalık bir UV maruziyeti sonrasında anında yanma ve batma hissi ortaya çıkar. Bu reaksiyon en sık zift ve kömür katranına maruz kalan çatı ustalarında görülür. Doğrudan

deri teması gerekli değildir, aerosol teması da reaksiyonu oluşturmak için yeterlidir. Oftalmolojik bulgular da görülebilir. Akridin, antrasen, benzopiren, kreozot ve *fluorabthene* gibi kömür katranı içeren ürünler diğer etkenlerdir.^{2,13,14} Çatı malzemesindeki kreozot ile talaş ve kutular da dahil olmak üzere kreozotla ıslatılmış ahşap ürünlerine karşı reaksiyonlar çok sayıda işçide bildirilmiştir.¹⁵

Furakumarinler: Yabani ve kültür bitkilerinde doğal olarak bulunan fotosentez yapan kimyasallardır. Ayrıca kokularda ve tedavi amaçlı birçok üründe kullanılmak üzere sentezlenmişlerdir. Terapötik olarak en yaygın kullanılan ajanlar, 8-metoksisporalen ve 5-metoksisporalen olup aynı zamanda bunlar bitki özlerinde bulunan güçlü fotoduyarlandırıcılardır. Bir kişide bir koku ürününe (parfüme) bağlı FİKD ortaya çıkarsa genellikle temas yerinde hiperpigmente bir makül olarak görünür. Bu durum *berloque* dermatiti olarak adlandırılır. *Berloque* dermatitinde çizgisel ya da el izi (*hand print*) şeklinde lezyonlar tipiktir.^{2,9} Limon, kereviz gibi bitkiler de psoralen içerir ve oluşturdukları fototoksik reaksiyonlar fitofotodermatit olarak bilinir. Fitofotodermatitler çayır otu ya da incir dermatiti gibi temas edilen bitkilerin özel adıyla da anılır. Çayır otu dermatiti genellikle yaz aylarında çocuklarda, incir dermatiti ise incir toplayan ya da incir reçeli yapan kadınlarda görülür. Tablo irregüler, şekilsiz, çizgisel ürtikeryal eritem ile karakterizedir. Daha sonra hipopigmentasyon ya da hiperpigmentasyon ile geriler.⁸ Furokumarinlerle reaksiyon sıklıkla 48-72 saat sonra ortaya çıkar.^{2,13}

Amino-benzoik asit türevleri: Amil orto-dimetilaminobenzoik asit, UV ile mürekkepleri formüle eden işçilerde, ani bir fotoreaksiyonu takiben sekonder gecikmiş eriteme neden olur.

Boyalarda: *Disperse blue 35* boyası, işçilerde güneşe maruz kalma sonucu geçici bir kızarıklık ve yanma meydana getirir.

Diğer topikal ajanlar: Florourasil ve retinoidler, iritan etkileri nedeniyle UV ile indüklenen ciddi reaksiyona neden olur.

KLİNİK BULGULAR

Fototoksisite, fototoksik maddeye ve UV radyasyonuna maruz kaldıktan dakikalar ile saatler içinde ortaya çıkar. Bunun tek istisnası psoralen kaynaklı fototoksisitedir. Bu durumda, akut yanıt ilk olarak 24 saat sonra ortaya çıkar ve 48-72 saatte pik yapar. Tüm bulgular hem kullanılan ilacın dozuna hem de kişinin maruz kaldığı UV radyasyonunun dozuna bağlıdır. Klinik tablo, hafif veya hatta asemptomatik bir tablodan şiddetli güneş yanığına kadar değişebilir. Hastalar, özellikle alın, burun, boyun, göğüs V bölgesi, kulaklar ve ellerin dorsal yüzü gibi güneşe maruz kalan bölgelerinde yanma ve batma hissedebilirler. Eritem ve ödem karakteristik bulgulardır. Genellikle kaşıntı eşlik edebilir ve şiddetli reaksiyonlarda veziküller ve büller ortaya çıkabilir. İyileşme döneminde farklı derecelerde hiperpigmentasyon görülebilir. Özellikle furokumarin grubu maddeler söz konusu olduğunda hiperpigmentasyonla iyileşme sık görülür. Aslında birçok hasta, öncesinde enflamasyon öyküsü olmaksızın sadece hiperpigmentasyon yakınması ile başvurur. Çoğu kişide önceden ekzema öyküsü yoktur.^{2,5,13}

HİSTOPATOLOJİ

Fototoksisite epidermal spongioz, dermal ödem, diskeratoz, keratinosit nekrozu ve ciddi olgularda epidermal nekroz ile karakterizedir. Nötrofil, lenfosit ve makrofajları içeren hafif-orta dereceli enflamatuvar infiltrasyon görülebilir.^{5,13}

TANI

Fotoirritan kontakt dermatit tanısı öykü, klinik muayene ve fototestler ile konur. Lezyonların güneş gören bölgelerde dağılımı ve genellikle postauriküler, periorbital, submental bölgenin korunmuş olması fotokontakt dermatit tanısında yardımcıdır. Topikal ajanlara maruziyette lokalize reaksiyon görülür. Klinik tablo daha çok akut gelişir ve güneş yanığına benzer. Kaşıntıyla beraber özellikle yanma, batma hissi vardır. FİKD tanısı için fototest ve gerekirse fotoyama testi yapılır.^{5,6,13} Tablo 1'de FİKD ile FAKD arasındaki farklılıklar özetlenmiştir.

Tablo 1. Fotoirritan kontakt dermatit (FİKD) ile fotoalerjik kontakt dermatit (FAKD) arasındaki farklılıklar^{5,6,13}

	FİKD	FAKD
İnsidans	Yüksek	Düşük
Duyarlanma	Var	Yok
İlk maruziyette reaksiyon	Var	Yok
Reaksiyona yol açan ajan/UV miktarı	Fazla	Az
Reaksiyonun gerçekleşmesi için gerekli süre	Dakikalar-saatler	Saatler-günler (6-72 saat)
Patofizyoloji	Direkt doku hasarı	Tip IV gecikmiş hipersensitivite
Klinik	Güneş yanığı benzeri reaksiyon (eritem, bül, hiperpigmentasyon)	Ekzematöz dermatit
Lezyon dağılımı	Temas bölgesi	Temas bölgesi/yaygın
Histopatoloji	Spongioz	Keratinosit nekrozu
Diğer ajanlarla çapraz reaksiyon	Yok	Sık
Tanı	Fotoyama testi	Klinik öykü ve fizik muayene, fototestler

AYIRICI TANI

Fotoiritan kontakt dermatit, FAKD başta olmak üzere alerjik kontakt dermatit (AKD), iritan kontakt dermatit (İKD), atopik dermatit ve diğer spesifik olmayan dermatitlerle ayırıcı tanıya girer. İnhalan alerjenlerin neden olduğu *airborne* AKD'de ekzema lezyonları göz kapakları, retroauriküler bölge, submandibuler alanlar gibi fotodağılımdan korunmuş alanlarda ve kıvrım bölgelerinde yoğunlaşır.^{16,17} Öte yandan *airborne* özellik taşıyan maddeler hem alerjik hem de fototoksik ve fotoalerjik özellik gösterebilir.¹⁶ FİKD'de lezyonlar sadece güneşe açık alanlarda yerleşir, oysa FAKD'de zamanla lezyonlar vücudun örtülü bölgelerine de yayılabilir.¹⁷ Özellikle furokumarinlere bağlı FİKD'de görülen hiperpigmentasyon ve düzensiz şekilli lezyonlar tanı koymada oldukça yardımcıdır. Öyküde bu kişilerde daha önceden ekzema bulunmaması, tablonun ani ortaya çıkması da tanıyı kolaylaştırır. Öte yandan tanıda zorlanılan nadir durumlarda deri biyopsisi yol gösterici olabilir. Nekrotik keratinositler, fototoksitenin bir bulgusu iken spongiotik dermatit fotoalerji ile ilişkilidir.⁵ Polimorf ışık erüpsiyonu, solar ürtiker, rozase, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve porfiriler gibi primer fotodermatozlar veya ışık ile şiddetlenen dermatozlar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.¹¹ Polimorf ışık erüpsiyonunda bulgular güneşe maruz kaldıktan birkaç saat sonra ortaya çıkar ve kaşıntılı papül ve plaklar, nadiren veziküller görülür. Lezyonlar genellikle güneşe maruz kalan bölgelerde görülme eğilimindedir ve birkaç gün içinde geriler. Solar ürtiker lezyonları da güneşe maruz kalan alanlarda görülür. Genellikle güneşe maruz kaldıktan birkaç dakika sonra ortaya çıkan lezyonlar kaşıntılı ürtikeryal papül ve plaklar şeklindedir ve birkaç saat içinde kaybolur.^{5,11} SLE'de sistemik bulgular vardır ve antinükleer antikor (ANA) pozitifliği saptanır, deri biyopsisi de tanıda yardımcıdır. Porfirilerde öykü, klinik bulgular ve porfirin düzeylerinin ölçümü tanı koydurur. Çocukluk yaş grubunda ayırıcı tanıda hidroa vaksiniforme, juvenil bahar erüpsiyonu, aktinik prurigo, juvenil dermatomiyozit gibi bağ dokusu hastalıkları, kseroderma pigmentozum, *Cockayne*, *Rothmund-Thomson*, *Bloom* sendromu ve eritropoetik protoporfiri gibi genetik durumlar düşünülmelidir.¹¹ FİKD ile ayırıcı tanıya giren hastalıkların dışlanmasında öykü, klinik muayene ve fotoyama testinin yanı sıra diğer fototestlerden, deri biyopsisi, ANA, porfirin düzeyi ölçümleri gibi yardımcı tanı yöntemlerinden yararlanılır.^{10,11}

TEDAVİ

Tedavide temel iki prensip, dermatit tablosunu iyileştirmek ve reaksiyona yol açtığı düşünülen fototoksik ajanlardan uzak durmaktır. Fototoksik etkisi olan tüm ilaç ve kozmetiklerin kullanımına son verilmelidir. Kokusuz bir güneş kreminin sistematik olarak kullanımı ve UV maruziyetini önleyen ya da azaltan kıyafetler giyilmesi çok önemlidir. Fototoksik reaksiyonlarda enflamatuvar yanıtı baskılamak için erken dönemde ıslak pansumanlar yararlıdır. Topikal steroidler, antihistaminler, nemiendiriciler semptomatik tedavinin temel taşlarıdır.^{5,11,13} Topikal tedaviye yanıt vermeyen dirençli veya şiddetli akut ve kronik olgularda kısa süreli sistemik kortikosteroidlerden (1mg/kg/gün prednizolon) yararlanılabilir.¹³ Hiperpigmentasyon görülen olgularda depigmentasyon

yapan ajanlar kullanılır; %0,1 retinoik asit, %5 hidrokinon ve %1 hidrokortizon içeren kombinasyon tedavisi ile belirgin depigmentasyon elde edilebilir. Ancak bazen kalıcı hiperpigmentasyon gelişir. Bu durumda *LASER* tedavisi denenebilir.^{5,6}

PROGNOZ

Fototoksik maddenin bilinmesi nükslerin önlenmesi açısından önemlidir. Hastaya dermatite neden olan maddelerin ne olduğu açık bir şekilde anlatılmalıdır. Güneşten tam korunma prognoz açısından önemlidir. Kimyasal güneş koruyucular aynı zamanda fotoduyarlandırıcı olabileceği için bu konuda hastaların uyarılması gerekir. Hastalara çinko oksit ve titanyum dioksit içeren fiziksel koruyucular önerilmelidir. Güneşten dikkatli bir korunma, fotokimyasal maddenin/maddelerin saptanması ve kaçınılması hastalığın daha kolay kontrolünü sağlayacaktır. FİKD gerilerken bazen kalıcı pigmentasyon bırakabilir ya da iyileşme aylar sürebilir. Kullanılan depigmentasyon tedavilerine yanıt alınmayabilir. Hastanın yaşam kalitesi de etkilenebilir.^{10,16}

Kaynaklar

1. Lehmann P. Diagnostic approach to photodermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4(11):965-75.
2. Deleo VA. Photocontact dermatitis. *Dermatol Ther* 2004;17(4):279-88.
3. Lim HW. Abnormal responses to ultraviolet radiation: photosensitivity induced by exogenous agents. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller AS, Leffell D, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2008. p.828-34.
4. Ferguson J. Drug-induced Photosensitivity. In: Ferguson J, Dover JS, eds. *Photodermatology*. 1st ed. London: Manson Publishing; 2006. p.66-71.
5. Kutlubay Z, Sevim A, Engin B, Tüzün Y. Photodermatoses, including phototoxic and photoallergic reactions (internal and external). *Clin Dermatol* 2014;32(1):73-9.
6. Lehmann P, Schwarz T. Photodermatoses: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:135-41.
7. Lim HW, Hawk JLM. Photodermatoses. In Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, eds. *Dermatology*. 2nd ed. Elsevier Publishing; 2008. p. 1333-51.
8. Hölzle E, Lehmann P, Neumann N. Phototoxic and photoallergic reactions. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7(7):643-9.
9. Lankerani L, Baron ED. Photosensitivity to exogenous agents. *J Cutan Med Surg* 2004;8(6):424- 31.
10. Trakatelli M, Charalampidis S, Novakovic LB, Patsatsi A, Kalabalikis D, Sotiriadis D. Photodermatoses with onset in the elderly. *Br J Dermatol* 2009;161(Suppl. 3):69-77.
11. Hinton AN, Goldminz AM. Feeling the burn: phototoxicity and photoallergy. *Dermatol Clin* 2020;38(1):165-75.
12. Santoro FA, Lim HW. Update on photodermatoses. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30(4):229-38.
13. Bulur I, Adışen Özsoy E. Fotoallerjik ve fototoksik dermatitler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2011;4(1):25-32.
14. Kerr A, Ferguson J. Photoallergic contact dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26(2):56-65.
15. Heyl T, Mellett WA. Creosote dermatitis in an ammunition depot. *S Afr Med J* 1982;62:66-7.
16. Snyder M, Turrentine JE, Cruz PD Jr. Photocontact dermatitis and its clinical mimics: an overview for the allergist. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56(1):32-40.
17. Özkaya. E. Diğer yama testleri. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.p.381-433.



7

Kronik Aktinik Dermatit

Kamer GÜNDÜZ



Aktinik retiküloid, fotosensitif ekzema, fotosensitivite dermatiti veya persistan ışık reaksiyonu olarak da adlandırılan kronik aktinik dermatit (KAD), deride güneş gören alanlarda, kaşıntılı ekzematöz lezyonlarla seyreden bir fotodermatozdu.¹

Kronik aktinik dermatitte üç temel özellik; (i) ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalan alanlarda kronik, progresif, kaşıntılı ekzema, (ii) UVA, UVB veya görünür ışığa karşı minimal eritem dozunda (MED) azalma, (iii) histolojide lenfoma-benzeri değişikliklerin eşlik edebildiği kronik dermatit bulguları olarak özetlenebilir.²

TARİHÇE

İlk kez 1933 yılında bir hastada fotoduyarlandırıcı bir boya olan tripaflavinin intravenöz enjeksiyonu ile ortaya çıkan fotosensitivite olarak tanımlanmıştır. 1969 yılında aktinik retiküloid ve daha hafif formlar olarak fotosensitif ekzema ve fotosensitivite dermatiti bildirilmiştir. 1979 yılında KAD terimi kullanılmış ve 1990 yılında daha önceden tanımlanmış olan tüm varyantlar bu terim altında toplanmıştır.¹

EPİDEMİYOLOJİ

Güneş altında uzun süre kalma öyküsü olan 50 yaş üzeri erkeklerde daha sık görülmele birlikte, gençlerde ve kadınlarda (%10-20) da görülebilir. Semptomların ortalama 3 yıllık güneş maruziyeti sonrasında ortaya çıktığı bildirilmiştir. Kalıtsal özellik tanımlanmamıştır. Tüm deri tiplerinde görülebilen KAD'ın, özellikle deri tipi V ve VI olan koyu tenli kadınlarda daha sık olduğu ve daha erken yaşta başladığı gözlenmiştir. HIV ile ilişkili olguların da daha genç yaşta ortaya çıktığı bildirilmiştir.¹⁻³

PATOGENEZ

Kronik aktinik dermatitin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, ışıkla indüklenen endojen bir neo-antijene veya deride uzun süre sebat eden ekzojen bir antijene karşı gelişen aşırı duyarlık reaksiyonu olduğu düşünülmektedir. Klinik ve histolojik özellikleri, lezyonlu deride dermiste CD8+ T lenfositlerin baskın olması ve adezyon molekül aktivasyon paterninin alerjik kontakt dermatite benzemesi nedeni ile gecikmiş aşırı duyarlık reaksiyonuna bağlı olduğu düşünülür.¹⁻⁴

Kronik aktinik dermatitli olguların çoğunda atopi öyküsü (atopik dermatit, astma, alerjik rinit), alerjik kontakt dermatit, fotoalerjik kontakt dermatit veya sebo-reik dermatit öyküsü mevcuttur. Özellikle İngiltere'de, *airborne* bitki alerjisi olan *Compositae* (papatyagiller) oleoresinlerine karşı kontakt veya fotokontakt alerji bildirilmiştir. Fotoalerjen bitkiler arasında *Tanacetum vulgare* (solucan otu), ve *Taraxacum officinale* (karahindiba) yer alır. Hastaların çoğunda yama testinde seskiterpen laktonlar ve parfümlere karşı pozitif yanıt saptanmıştır. Fotoyama testinde güneş koruyucularda bulunan avobenzon, oksibenzon ve amber çiçeğine reaksiyon görülmüştür.¹⁻⁹

Literatürde *HIV* enfeksiyonu ile ilişkili olgular bildirilmiştir. Bu olgularda gelişen fotosensitivitenin UV hasarına karşı antioksidan savunmanın yetersiz olması, tedavide kullanılan ilaçlar ve CD4:CD8 oranının azalmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.^{10,11}

Kronik aktinik dermatit oluşumunda en çok sorumlu ışık spektrumu UVB+UVA, tek başına UVB ve daha az olarak da tek başına UVA olabilir. Bazen görünür ışıkla da gelişebilir.^{1,3} Kompakt floresan lambalara uzun süreli maruziyetin de KAD'yi tetikleyebileceği bildirilmiştir.¹² Görünür ışık ve kızıl ötesi ışık yayan Tungsten lambanın KAD'yi alevlendirdiği, bu nedenle masa lambası veya tıbbi işlemlerde kullanılan yapay ışık kaynaklarından da uzak kalınması gerektiği vurgulanmıştır.¹³

Kronik aktinik dermatitte UV ile oluşması gereken immünoşüpresyonun az olduğu, Th1/Th2 dengesinin Th2 yönünde değiştiği, hastalık şiddetinin artması ile IgE düzeyinin ve eozinofilinin arttığı gösterilmiştir.⁴

KLİNİK

Hastaların saçlı derisinde, yüz, boyun, göğüs, sırt, kollar ve ellerin güneşe maruz kalan alanlarında eritemli yamalar, papüller, plaklar ve likenifikasyon görülür. Giysilerin örttüğü kapalı alanlar ile lezyon bölgesi arasında keskin sınır vardır. Nazolabial kıvrımlar, çene altı, üst göz kapakları, kulak arkası ve parmak araları gibi güneş görmeyen bölgeler korunmuştur. Başlangıçta sadece güneş gören alanlarda görülmekle birlikte, yıllar içinde vücudun örtülü bölgelerinde de lezyonlar gelişir. Şiddetli hastalıkta yaygın, psödolenfoma benzeri eritemli, infiltrate papül ve plaklar, likenifikasyon ve ince skuamlar görülür. Eritrodermi gelişen hastalarda, lezyonların şiddeti güneşten korunmuş kapalı deri alanlarında daha azdır. Palmoplantar alanlardaki ekzematöz değişiklikler kontakt alerji ile ilişkili olabilir. Lezyonlar tüm yıl boyunca görülmekle birlikte, yaz döneminde şiddetlenir. Kaşıntı, klinik görünüm ve inatçı seyir nedeniyle hastalarda sosyal izolasyon, iş kaybı, kendine güvende azalma ve stigmatizasyon gelişebilir.^{1-3,14,15}

TANI

Yaşlı kişilerde güneşe maruz kalan alanlarda inatçı ekzema plaklarının olması KAD düşündürmelidir. Hastalarda atopi veya kontakt dermatit öyküsünün olması, yama testi ya da fotoyama testinin pozitif olması tanıyı destekler. KAD olduğu düşünülen her hastada yama testi, mümkünse fotoyama testi yapılması önerilir. Olguların çoğunda yama testinde birden fazla alerjen saptanır. Fototest ile UVB ve UVA'ya, bazen de görünür ışığa karşı MED düşük olarak saptanır. KAD'de ANA ve anti-Ro/anti-La antikorları negatif olup, genç hastalarda *HIV* araştırılmalıdır.¹⁻³

Histopatolojide epidermiste spongiyoz, ekzositoz ve dermiste perivasküler lenfositik infiltrasyon görülür. Eozinofil ve plazmositlerin de eşlik ettiği yoğun CD8+ T lenfosit infiltrasyonu görülür. Kronik olgularda epidermal hiperplazi, derin dermal infiltrasyon, perivasküler histiositlerde artış ve granüloamatöz değişiklikler

gözlenebilir. Şiddetli olgularda fokal epidermal nekroz ve *Pautrier* mikroabseleri-ne benzeyen küçük hücre toplulukları görülür. Ancak *Pautrier* mikroabselerinden farklı olarak keskin sınırları ve halo bulgusu yoktur fakat spongiyoz belirgindir. Dermoepidermal bileşkede fibrin birikimi olabilir. Epidermis ve dermiste Langerhans hücreleri artmıştır. Hızlı motilite ve fagositoz kapasitesine sahip olan ve yüksek oranda *MHC II HLA-DR* ve *FXIIIa* eksprese eden dermal dendrositlerin sayısında da artış vardır.^{1-3,16,17} Kutanöz T hücreli lenfomanın (KTHL) aksine, KAD'de T hücre reseptör (*TCR*) gen rearanjman analizi negatiftir.^{2,18}

AYIRICI TANI

Kronik aktinik dermatit ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar arasında atopik dermatit, polimorf ışık erüpsiyonu, alerjik veya fotoalerjik kontakt dermatit, ilaç reaksiyonları, bağ doku hastalıkları (akut veya subakut LE), kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL) ve yaygın hastalıkta tüm eritrodermi nedenleri yer alır. Fotosensitivite ve fototeste duyarlılık artışı, histolojide CD8+ T hücrelerin baskın olması, T hücre klonalitesinin olmaması kronik aktinik dermatiti KTHL'den ayıran özelliklerdir. Eritrodermi ile seyreden kronik aktinik dermatitte *Sezary* benzeri hücreler görülebilir.^{1-3,6,11,14-18}

TEDAVİ

Kronik aktinik dermatit tedaviye dirençlidir. Öncelikle güneşten ve kontakt alerjenlerden çok iyi korunmak gerekir. Uzun kollu giysiler ve geniş kenarlı şapkalar kullanılmalıdır. Özellikle saat 10.00-16.00 arasında dışarı çıkılmamalıdır. Geniş spektrumlu güneşten koruyucu kremler, bu ürünlere karşı kontakt alerji olmadığı gösterildikten sonra kullanılabilir. Ev ve araba camlarının UV'den koruyucu filtreler ile kaplanması önerilir. Şiddetli olgularda yapay ışık kaynakları da tabloyu şiddetlendirebilir. Televizyon ve bilgisayar ekran ışığının zararlı etkisi gösterilmemiştir.¹⁻³

Tedavide birinci basamakta topikal kortikosteroidler ve topikal kalsinörin inhibitörleri kullanılır. Orta-güçlü topikal steroidler hastalığı kontrol altına alır, ancak atrofi, stria, pigmentasyon bozukluğu gibi yan etkileri nedeniyle uzun süre kullanımları önerilmez. Topikal takrolimus veya pimekrolimusun günde iki kez, 2-4 hafta süreyle kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.^{1-3,19-22}

Şiddetli olgularda sistemik immünosüpresif tedavi uygulanır. Sistemik kortikosteroidler (prednizon 0.5-1 mg/kg/gün) akut atak dönemlerinde birkaç hafta süreyle kullanılabilir, fakat yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanım önerilmez. Siklosporin (3-5 mg/kg/gün), azatiyoprin (1 mg/kg/gün) ve mikofenolat mofetil (1-2 gr/gün) KAD tedavisinde kullanılan diğer immünosüpresif ilaçlardır.²³⁻²⁷ Talidomid, tofasitinib, dupilumab ve apremilast ile yanıt alınan olgular bildirilmiştir.²⁸⁻³³

UV ışığına toleransı arttırmak için dar-bant UVB ve PUVA da KAD tedavisinde kullanılmıştır. Fototerapiye bağlı alevlenmenin önüne geçmek için ya tedavi öncesinde sistemik kortikosteroid verilmiş ya da tedavi sürecinde topikal kortikosteroidler uygulanmıştır.^{34,36}

PROGNOZ

Kronik aktinik dermatit bulguları genellikle uzun yıllar devam eder. Olguların %10'unda 5 yıl içinde, %20'sinde 10 yıl içinde, %50'sinde 15 yıl içinde düzelme olduğu bildirilmiştir. UVB duyarlılığının şiddetli olması ve birden fazla alerjene kontakt duyarlılığın olması prognoz açısından negatif faktörlerdir.³⁷ KAD'de malignite riskinin araştırıldığı 20 yıllık izlem çalışmasında, lenfoma veya başka bir malignite gelişme riskinin normal populasyondan farklı olmadığı bildirilmiştir.³⁸

Kaynaklar

1. Paek SY, Lim HW. Chronic actinic dermatitis. *Dermatol Clin* 2014;32(3):355-61.
2. Sidiropoulos M, Deonizio J, Martinez-Escala ME, Gerami P, Guitart J. Chronic actinic dermatitis/actinic reticuloid: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 37 cases. *Am J Dermatopathol* 2014;36(11):875-81.
3. Nahhas AF, Oberlin DM, Braunberger TL, Lim HW. Recent developments in the diagnosis and management of photosensitive disorders. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(5):707-31.
4. Ko DY, Choi SH, Ha SM, Kim TH, Song KH, Kim KH, et al. The clinical severity score of chronic actinic dermatitis correlates with in vivo photoallergic reactions and the immunologic parameters related to a shift towards Th2 immunity from the Th2/Th1 balanced status in patients with chronic actinic dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2016;32(4):199-206.
5. Russell SC, Dawe RS, Collins P, Man I, Ferguson J. The photosensitivity dermatitis and actinic reticuloid syndrome (chronic actinic dermatitis) occurring in seven young atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 1998;138(3):496-501.
6. Dawe RS, Ferguson J. Diagnosis and treatment of chronic actinic dermatitis. *Dermatol Ther* 2003;16(1):45-51.
7. Lim HW, Cohen D, Soter NA. Chronic actinic dermatitis: results of patch and photopatch tests with Compositae, fragrances, and pesticides. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(1):108-11.
8. Sharma VK, Bhari N, Wadhvani AR, Bhatia R. Photo-patch and patch tests in patients with dermatitis over the photo-exposed areas: A study of 101 cases from a tertiary care centre in India. *Australas J Dermatol* 2018;59(1):e1-e5.
9. Wang CX, Belsito DV. Chronic Actinic Dermatitis Revisited. *Dermatitis* 2020;31(1):68-74.
10. Wong SN, Khoo LS. Chronic actinic dermatitis as the presenting feature of HIV infection in three Chinese males. *Clin Exp Dermatol* 2003;28(3):265-8.
11. Koch K. Photosensitive disorders in HIV. *South Afr J HIV Med* 2017;18(1):676.
12. Eadie E, Ferguson J, Moseley H. A preliminary investigation into the effect of exposure of photosensitive individuals to light from compact fluorescent lamps. *Br J Dermatol* 2009;160(3):659-64.
13. Hu SC, Lan CE. Tungsten lamp and chronic actinic dermatitis. *Australas J Dermatol* 2017;58(1):e14-e16.
14. Huang CM, Asai Y. Chronic actinic dermatitis. *CMAJ* 2018;190(10): E297.
15. Jong CT, Finlay AY, Pearse AD, Kerr AC, Ferguson J, Benton EC, et al. The quality of life of 790 patients with photodermatoses. *Br J Dermatol* 2008;159(1):192-7.
16. Toonstra J, Van der Putte SC, van Wichen DF, van Weelden H, Henquet CJ, van Vloten W. Actinic reticuloid: immunohistochemical analysis of the cutaneous infiltrate in 13 patients. *Br J Dermatol* 1989;120(6):779-86.
17. Fujita M, Miyachi Y, Horio T, Imamura S. Immunohistochemical comparison of actinic reticuloid with allergic contact dermatitis. *J Dermatol Sci* 1990;1(4):289-96.
18. Bakels V, van Oostveen JW, van der Putte SC, Meijer CJ, Willemze R. Immunophenotyping and gene rearrangement analysis provide additional criteria to differentiate between cutaneous T-cell lymphomas and pseudo-T-cell lymphomas. *Am J Pathol* 1997;150 (6):1941-9.

19. Uetsu N, Okamoto H, Fujii K, Doi R, Horio T. Treatment of chronic actinic dermatitis with tacrolimus ointment. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(6):881-4.
20. Ma Y, Lu Z. Treatment with topical tacrolimus favors chronic actinic dermatitis: a clinical and immunopathological study. *J Dermatolog Treat* 2010;21(3):171-7.
21. Larangeira de Almeida H Jr. Successful treatment of chronic actinic dermatitis with topical pimecrolimus. *Int J Dermatol* 2005;44(4):343-4.
22. Bhari N, Gupta S. Tacrolimus 0.1% ointment applied under occlusion using cling film clears chronic actinic dermatitis resistant to systemic treatment. *Int J Dermatol* 2017;56(6):e139-e141.
23. Norris PG, Camp RD, Hawk JL. Actinic reticuloid: response to cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1989;21(2 Pt 1):307-9.
24. Murphy GM, Maurice PD, Norris PG, Morris RW, Hawk JL. Azathioprine treatment in chronic actinic dermatitis: a double-blind controlled trial with monitoring of exposure to ultraviolet radiation. *Br J Dermatol* 1989;121(5):639-46.
25. Leigh IM, Hawk JL. Treatment of chronic actinic dermatitis with azathioprine. *Br J Dermatol* 1984;110(6):691-5.
26. Thomson MA, Stewart DG, Lewis HM. Chronic actinic dermatitis treated with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2005;152(4):784-6.
27. Beach RA, Pratt MD. Chronic actinic dermatitis: clinical cases, diagnostic workup, and therapeutic management. *J Cutan Med Surg* 2009;13(3):121-8.
28. Safa G, Piéto-Le Corvaisier C, Hervagault B. Recalcitrant chronic actinic dermatitis treated with low-dose thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(5):E6.
29. Lahouel M, Ben Kahla M, Aounallah A, Mokni S, Sriha B, Belajouza C, et al. Severe chronic actinic dermatitis treated successfully with thalidomide. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2020;36(6):493-5.
30. Vesely MD, Imaeda S, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of refractory, severe chronic actinic dermatitis. *JAAD Case Rep* 2016;3(1):4-6.
31. Verma L, Pratt M. A case report of therapeutically challenging chronic actinic dermatitis. *SAGE Open Med Case Rep* 2019 May 2;7:2050313X19845235.
32. Patel N, Konda S, Lim HW. Dupilumab for the treatment of chronic actinic dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2020;36(5):398-400.
33. Kaushik A, Narang T, Handa S. Successful use of apremilast as a steroid-sparing agent in chronic actinic dermatitis. *Dermatol Ther* 2020 Jun 12:e13809.
34. Chee SN, Novakovic L, Fassihi H, Garibaldinos T, Sarkany R. Chronic actinic dermatitis: successful treatment with psoralen-ultraviolet A photochemotherapy. *Br J Dermatol* 2018;178(3):e189-e190.
35. Ma L, Zhang Q, Hu Y, Luo X. Evaluation of narrow band ultraviolet B phototherapy in the treatment of chronic actinic dermatitis in Chinese patients. *Dermatol Ther* 2017;30(6). doi: 10.1111/dth.12528.
36. Wang T, Gong Y, Rong W, Li L, Zhang J, Li HZ. Ultraviolet A rush hardening for chronic actinic dermatitis: Pilot treatment outcomes. *J Dermatol* 2020 Dec 2. doi: 10.1111/1346-8138.15667.
37. Dawe RS, Crombie IK, Ferguson J. The natural history of chronic actinic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000;136(10):1215-20.
38. Bilsland D, Crombie IK, Ferguson J. The photosensitivity dermatitis and actinic reticuloid syndrome: no association with lymphoreticular malignancy. *Br J Dermatol* 1994;131(2):209-14.

8

Kutanöz İlaç Reaksiyonları

Özlem SU KÜÇÜK

Tedavilerdeki yeni gelişmeler, daha uzun hasta sağ kalımı, genişletilmiş tedavi kürleri ve yaşlı nüfusun çoklu ilaç kullanımını, ilaçlara maruz kalma sıklığını ve süresini artırmıştır. Sonuç olarak, ilaç reaksiyonları (İR)'nin görülme olasılığı da artmaktadır.¹ İR'den en sık etkilenen organ deridir.² Klinik çalışmalar sırasında hastaların %0,1-1'inde kutanöz İR gözlenirken, ilaçlar satışa sunulduktan sonra bazı ilaçlar için [non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAEİ), antibiyotikler, anti epileptikler] bu oranın %1-8'e kadar yükseldiği düşünülmektedir.² Hastanede yatan hastalarda ise bu reaksiyonların görülme sıklığı %1-3 arasında değişmektedir. İR'nin büyük çoğunluğu iyi seyirli olup genellikle makülopapüler döküntü (MPD) veya ürtiker şeklinde ortaya çıkmaktadır.³ Reaksiyonların yaklaşık üçte biri hastanede takip gerektirir ve şiddetli reaksiyonlar olarak sınıflandırılır. Kutanöz İR'nin sadece %2'si yaşamı tehdit etmektedir.² Bunlar arasında *Stevens-Johnson* sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) ve eozinofili ve sistemik bulguların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) yer alır. Her ne kadar benign ve şiddetli kutanöz İR'nin patogenezi tam olarak anlaşılammış olsa da, bu alanda son yıllarda büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Gelişmeler, İR'nin daha iyi anlaşılması için gerekli olan klinik sınıflandırmadan, belirli ilaçlar için genetik duyarlılıkların tanımlanmasına ve özellikli hasta grupları ve ilaç sınıfları için genetik tarama önlemlerinin uygulanmasına kadar uzanmaktadır.² İR'den tip A (öngörülebilir, ilaç mekanizması ile ilişkili, İR'nin %80-90'ı) ve tip B (idiyosinkrazik, immunolojik, ilaç mekanizması ile ilişkisiz, İR'nin %10-20'si) olmak üzere iki mekanizma sorumlu tutulur (Tablo 1 ve 2).⁴ İlaç alerjileri immün aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonları olup tip B grubunda yer alır. *Gell* ve *Coombs*'a ve e göre im-

Tablo 1. Kutanöz ilaç reaksiyonlarında non-immunolojik mekanizmalar (Tip A, tahmin edilebilir)⁴

Tip	Mekanizma	Örnek
Farmakolojik yan etki	Hedef dışı bölgelerde ilaç-reseptör etkileşiminin istenmeyen ancak beklenen etkisi	Terlemenin azalması nedeniyle deri kuruluğuna neden olan antikolinergik kullanım
Farmakolojik yan etkiye ikincil	Değiştirilmiş lokal immün fonksiyon	Denosumab kaynaklı selülit
İlaç-ilaç ilişkisi	Farmakokinetik ilaç etkileşimi, ilaç konsantrasyonlarını artırarak doza bağımlı yan etkilere neden olur	Klaritromisin kullanımı, statin ile ilişkili dermatitiye yol açan <i>CYP3A4</i> inhibisyonu yoluyla simvastatin seviyesini artırır
Direkt ilaç toksisitesi	Hedef bölgelerdeki ilaç-reseptör etkileşiminin beklenen etkisi	<i>EGFR</i> inhibisyonu nedeniyle erlotinib kaynaklı folikülit
İndirekt etki	İlacın fotoaktivasyonu, deriye doğrudan zarar veren toksik mediyatörler salgılar	Florokinolonlara bağlı fototoksik döküntü

EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü

Tablo 2. Kutanöz ilaç reaksiyonlarında immünolojik mekanizmalar (Tip B, idiyosenkrazik tahmin edilemeyen)⁴

Tip	Mekanizma	Örnek
Tip I	IgE aracılı	Penisiline karşı gelişen anafilaksi
Tip II	Antikor aracılı sitotoksosite	Heparin ilişkili trombositopeniye bağlı purpura
Tip III	İmmun kompleks aracılı	Serum hastalığı, hipersensitivite vaskülit
Tip IV	Gecikmiş, efektör hücrelerin T hücre aracılı aktivasyonu	Basit ekzantemler, <i>DRESS</i> , <i>AGEP</i> , <i>SJS/TEN</i>
Tip IVa	Makrofajların aktivasyonu	Rivastigmin <i>patch</i> 'ine bağlı alerjik kontakt dermatit
Tip IVb	Eozinofillerin aktivasyonu	Makülopapüler ilaç erüpsiyonu, <i>DRESS</i>
Tip IVc	Sittoksik T hücrelerin aktivasyonu	<i>SJS/TEN</i> , fiks ilaç erüpsiyonu
Tip IVd	Nötrofillerin aktivasyonu	<i>AGEP</i>
Sınıflandırılmamış		İlaç ilişkili lupus
Antikor aracılı	Tiyol ve fenol dışı ajanlarla uyarılan antikor oluşumu	NSAEİ nedeniyle ilaca bağlı pemfigus
Sitokin aracılı	Fenollerin sitokin indüksiyonu	Levodopaya bağlı pemfigus
İdiyosinkratik	Tiyoller ile direkt keratinosit akantolizisi	Kaptoprile bağlı pemfigus
Fotoalerjik	İlacın fotoaktivasyonu, immünojenik metabolitlerin salınımına ve alerjik yanıtı açar	Kinidine karşı fotoalerjik reaksiyon
Psödoalerjik	Mast hücre mediyatörlerinin doğrudan salınımı	Radyokontrast maddeyle anafilaktoid reaksiyon

AGEP: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (akut jeneralize ekzantematöz püstüloz), *DRESS*: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (eozinofili ve sistemik belirtiler ile giden ilaç döküntüsü), *TEN*: Toksik Epidermal Nekrolizis, *SJS*: Stevens Johnson Sendromu, *NSAEİ*: Non-Steroid Antienflamatuvar İlaçlar

münolojik tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu alta yatan en önemli mekanizmadır.¹ Son zamanlarda, tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonları dört alt sınıfa ayrılmıştır (Tablo 2).^{4,5} Tip IVa, majör efektör hücreleri interferon salgılayan makrofajlar olan ve tümör nekroz (TNF)- α ile interlökin (IL)-12 aracılığı (örneğin, alerjik kontakt dermatit) ile pro-enflamatuvar bir yanıtı uyararak Th1 tipi bağışıklık reaksiyonuna karşılık gelir. Tip IVb; IL-4, IL-13 ve IL-5 sitokinlerinin rol oynadığı, B hücre çoğalması

ve ardından IgE ve IgG4 üretimi ile birlikte plazma hücresi aktivasyonunu sağlayan bir Th2 tip immün yanıtın sonucudur. Bu tip yanıt çoğu ilaca bağlı ekzantemde görülebilen eozinofilden zengin inflamasyonu açıklayabilir ve özellikle *DRESS*'in patogenezinde önemlidir.^{1,5} Tip IVc reaksiyonlarında T hücrelerinin kendileri efektör hücrelerdir. Granzim B, granülizin ve Fas'ı (CD95) eksprese eden hücrelerde *FAS* ligandı (CD95L) doğrudan sitotoksisteye aracılık eder. Bu mekanizma MPD, daha sık olarak *SJS* / *TEN* gibi şiddetli İR'de gözlenir.^{1,5} Tip IVd reaksiyonlarına, nötrofilik granülositleri alan ve apoptozisi önleyen T hücrelerini üreten *CXCL8* (kemokin ligand 8 veya interlökin 8) ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (*GM-CSF*) aracılık eder.^{1,5} Bu mekanizmanın *AGEP*'te önemli bir rol oynadığı görülmektedir.⁴ Alerjik ilaç reaksiyonlarının temeli, spesifik antikörlerin (örneğin IgE) veya spesifik olarak reaktif T lenfositlerin oluşumuna yol açan, immün sistemin küçük moleküller maddelere karşı spesifik olarak duyarlanmasıdır. Genel olarak, küçük moleküler ağırlıklı bileşiklerin, antijenik özellik kazanması için peptidler veya proteinler gibi yüksek moleküllü bileşiklere bağlanması gerekir (haptent hipotezi). İlaç alerjilerinin çoğu, ana ilacın kendisinden ziyade ilacın reaktif metabolitlerinden kaynaklanmaktadır. Ek olarak, sitokrom P 450 polimorfizmleri ile ilaç alerjileri arasındaki ilişkiler gösterilmiştir. İlaçların yüksek oranda reaktif ara maddelere metabolize olması, yüksek molekül ağırlıklı maddelere bağlanma kabiliyetini artırır. Bu yüksek oranda reaktif maddeler, duyarlanma riskinde artışa yol açarak tehlike sinyali oluştururlar. Aynı zamanda farklı hastalıklar - özellikle enfeksiyonlar - ilaçlara karşı duyarlılığı artıran immünolojik bir ortam yaratırlar. Farmakolojik etkileşim hipotezi (*p-i*), ilaçların etkileştiği T lenfositler üzerindeki immünolojik reseptörlerin, viral veya bakteriyel enfeksiyona bağlı moleküler benzerlik nedeni ile ilaç uygulanmadan önce zaten var olduğunu öne sürmektedir. Alerjik ilaç reaksiyonlarının bazı insan lökosit antijenleri (*HLA*) ile birliktelik göstermesi de bu görüşü desteklemektedir. Bu nedenlerle ilaca bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonların ortaya çıkışını kolaylaştıran hasta ve ilaca bağlı çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır (Tablo 3).⁶ Özellikle *Epstein-Barr* virüs (*EBV*), *sitomegalovirüs* (*CMV*) ve insan herpes virüsü (*HHV*)-6 gibi herpes ailesi virüsleri ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü (*HIV*) ile belli *HLA* grupları bu risk faktörleri arasındadır.^{6,7} Ayrıca sistemik lupus eritematozus gibi bazı otoimmün hastalıkları olan hastalarda da ilaç reaksiyonları daha sık görülür. ¹Sorumlu ilacı tanımlamak için yapılan alerjik çalışmalar deri testlerini (*prick*, intradermal ve epikutan testler), in vitro analizleri (bazofil aktivasyon testleri, lenfosit aktivasyon testleri, ilaca bağlı sitokin üretim ölçümleri) ve / veya bazı durumlarda serumda ilaca spesifik IgE'lerin ölçümünü içerir.⁸⁻¹⁴

KLASİK İLAÇ REAKSIYON PATERNLERİ

Ekzantematöz (makülopapüler/morbiliform) ilaç reaksiyonu: İlaça bağlı ekzantemler, en sık görülen reaksiyonlar olup tüm İR'nin yaklaşık %90'nundan sorumludurlar.¹⁵ Hastanede yatan hastaların yaklaşık %2'sinde ortaya çıktığı bildirilmiştir.¹⁵⁻¹⁷ Kutanöz ekzantematöz İR en sık MPD'de şeklinde görülür. Ancak ekzematoid, psoriasisiform veya likenoid paternde de karşımıza çıkabilirler. Viral ekzantem-

Tablo 3. Alerjik ilaç reaksiyonlarında risk faktörleri⁶

Hasta ile ilişkili faktörler	
Yaş	Genç erişkinler > çocuklar/yaşlılar
Cins	Kadın > erkek
Polimorfizm	HLA, ilacı metabolize eden enzimler
Viral infeksiyonlar	<i>HIV</i> , herpes infeksiyonları
Otoimmün hastalıklar	SLE
Çapraz reaksiyonlar	Kimyasal olarak ilişkili ilaçlara alerjik reaksiyon veya kimyasal olarak ilişkili maddelere alerjik kontak dermatit öyküsü
İlaç ile ilişkili faktörler	
Moleküler büyüklük	Yüksek molekülü maddeler veya haptenlere iyi bağlanma
Uygulama	Topikal > intravenöz / intramusküler > oral
Doz	Sık ve aralıklı > tek doz

HIV: Human Immunodeficiency Virus, SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

lere benzerlikleri nedeniyle morbiliform, skarlatiniform, rozeol ve benzeri terimler de bu döküntüleri tarif etmek için kullanılmaktadır. MPD, simetrik olarak gövde ve ekstremitelere dağılan eritemli maküller ve / veya papüller olarak tanımlanır (Resim 1). Lezyonlar ekstremitelerde ürtikeryal, ayak bileklerinde purpurik karakterde olabilir. Mukoza tutulumu görülmez. Kaşıntı ve hafif ateş sıklıkla mevcuttur. Gövde ön ve arka yüzde simetrik olarak başlayan lezyonların daha sonra ekstremitelerin proksimal kısımlarına yayılarak sentropedal bir dağılım göstermesi ayırt edici bir özelliktir. İlaça bağlı MPD'de lezyonların görünümünün kronolojisi klinik tanıda oldukça karakteristiktir ve önemlidir.³ Döküntüler ilacın başlanmasından 5-14 gün hatta bazen ilaç kesildikten sonra ortaya çıkar.⁴ Daha önce ilaca maruz kalan ve duyarlanmış hastalarda, aynı ilaca tekrar maruziyet 6-12 saat içerisinde deri lezyonlarının ortaya çıkmasına neden olur.³ MPD daha çok Tip IVb aşırı duyarlılık reaksiyonları şeklinde ortaya çıkar. Antibiyotikler, anti-enfeksiyöz ve tüberkülatik ilaçlar ile antikonvülzan ve antihipertansif ilaçlar İR etiyojisinin çoğundan sorumlu olan ilaç gruplarıdır.³ Tanı genellikle klinik olarak konur. Kutanöz erüpsiyonların polimorfik olması ve periferik kan eozinofilisi ilaç reaksiyonunu düşündürür. Ayırıcı tanıda viral ekzantemler, kızıl, *Kawasaki* hastalığı, *Still* hastalığı, toksik şok sendromu, akut graft versus host hastalığı düşünülmelidir. Kesin ayırım yapılamazsa etiyojiden erişkinde ilaç, çocukta viral sebepler sorumlu tutulur. Histopatolojik incelemede; hafif perivasküler lenfositik infiltrasyon, epidermiste birkaç



Resim 1. Gemifloksasine bağlı MPD.

nekrotik keratinosit görülür. Tedavide en önemli yaklaşım sorumlu ilacın belirlenmesi ve hızlı bir şekilde kesilmesidir. İlaç kesildikten sonra döküntüler gerilemeye başlar. Deskuamasyon veya geçici pigmentasyon değişiklikleri görülebilir. Belirti ve bulguların niteliğine ve yoğunluğuna bağlı olarak, semptomların rahatlaması için topikal kortikosteroidler, nemlendiriciler ve kaşıntı kontrolünde sistemik antihistaminler tedaviye yardımcı olabilir. Şiddetli olgularda, kısa süre sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanabilir. Özellikle *HIV* enfeksiyonu veya kök hücre nakli gibi immün sistemi doğrudan etkileyen komorbiditeler, ekzantematöz döküntü riskini artırabilir. Eş zamanlı kullanılan ilaçlar da risk oluşturabilir. Örneğin, allopurinol kullanımı antibiyotiklerin ekzantematöz döküntü riskini artırabilir. Basit ekzantemlerin çoğunluğu daha şiddetli bir reaksiyona ilerleme potansiyeli taşımazlar.⁴

İLAÇLARA BAĞLI EKZANTEMLERİN LOKALİZE FORMLARI

İlaç ilişkili simetrik intertrijinöz ve fleksural ekzantem: İlaç ilişkili intertrijinöz ve fleksural ekzantem (*SDRİFE*, intertrijinöz ilaç erüpsiyonu) ilaca bağlı ekzantemlerin nadir ve lokalize bir tipidir. Diğer ilaca bağlı ekzantematöz reaksiyonların aksine, erkeklerde daha sık görülür. Başta perigenital ve perianal bölge olmak üzere, aksilla, dirsek ve diz gibi büyük vücut kıvrımlarındaki lezyonlar dikkat çekicidir. Tipik lezyonlar, keskin sınırlı “V” şeklinde eritemli yama ve plaklar şeklinde olmakla birlikte; papüller, püstüller veya veziküllerin eşlik ettiği nadir formlar da mevcuttur. Yüksek ateş, halsizlik ve iç organ tutulumu gibi sistemik bulgular nadirdir.

Ekzantem daha sonra yoğun bir deskuamasyona yol açabilir. *SDRIFE* gelişiminin kronolojisi halen tartışmalıdır.¹ İlacın uygulanmasından birkaç saat ile birkaç gün sonra döküntüler başlayabilir. İlaça ilk maruz kalma ile lezyonların başlangıcı arasında yedi güne kadar uzayan reaksiyon süreleri bildirilmekle birlikte bu yeni bir duyarlanmayı da gösterebilir. Aminopenisilinler en sık suçlanan ilaçlardır. Olguların yaklaşık %50'sinden amoksisilin, seftriakson, penisilin, klindamisin ve eritromisin sorumlu olduğu düşünülmektedir.¹⁸ İyotlu kontrast madde, psödoefedrin, asetil salisilik asit, mitomisin C, fenotiyazinler, valasiklovir ve diğer birçok ilaç da suçlanmaktadır.¹⁹ Tedavide, şüpheli ilaç kesilir ve topikal veya sistemik kortikosteroidler kullanılır.

Fiks (sabit) ilaç erüpsiyonu (FİE): FİE, deri ve / veya mukozada, tek veya az sayıda iyi sınırlı, yuvarlak ve / veya oval, merkezleri gri-esmer renkte, eritematöz maküller ve plaklar ile karakterize bir reaksiyondur. Bazen, lezyonların merkezinde büller ortaya çıkabilir.¹ En sık tutulan alanlar, oral (dudaklar ve dil) ve genital mukozalar ile yüz ve akral bölgelerdir. Bu erüpsiyonun en belirleyici özellikleri, her yeni ilaç maruziyetinde aynı bölgelerde lezyonların tekrarlaması ve iyileşmiş lezyon alanlarında sınırlı postenflamatuvar hiperpigmentasyon kalmasıdır.²⁰ Genellikle lezyonlar sorumlu ilacın alınmasından sonra 30 dakika ila 8 saat içinde ortaya çıkar.²¹ FİE lezyonlarının öncesinde ve/veya beraberinde sıklıkla kaşıntı veya yanma hissi vardır. Soliter FİE lezyonlu olgularda sistemik bulgular görülmez. Ancak çok sayıda lezyonu olan hastalarda halsizlik, yüksek ateş, bulantı ve artralji gibi sistemik bulgular eşlik edebilir.^{22,23} Tip IVC'nin etiopatogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir.²⁴ Hastalıktan etkilenen deri bölgelerine yerleşen CD8+ T lenfositlerinin aktivasyonu görülür.⁶ Lezyonların çoğu oral yoldan alınan ilaçlardan sonra ortaya çıkar. Bu erüpsiyona en sık yol açan ajanlar; NSAİ'ler (asetilsalisilik asit, ibuprofen, naproksen, mefenamik asit, oksifenbutazon), antibakteriyel ilaçlar (trimetoprim-sülfametoksazol, tetrasiklinler, penisilinler, kinolonlar, sülfonamidler, dapson), barbitüratlar, psödoefedrin, asetoaminofen (parasetamol) ve fenolftaleindir.^{1,20,25,26} Son veriler, FİE için karakteristik olan bölgeye özgü ve tekrarlayıcı enflamasyonun, dokudaki bellek T hücreleri (*tissue-resident memory T cells*) ile kısmen de olsa açıklanabileceğini göstermektedir. Bellek T hücreleri, enfeksiyona (örneğin, herpes virüs) uzun süreli spesifik bağışıklık sağlar ve antijen/ilaca maruz kaldıktan sonra da uzun süre deride yerleşik kalır. Bunlar ayrıca tekrarlayan bölgeye özgü enflamatuvar hastalıklar ile de ilişkilidir (örneğin; kutanöz T hücreli lenfoma, psoriasis, FİE).^{27,28} FİE'de deriyi infiltrate eden T hücre fenotipleri, in vivo fare çalışmalarında gösterildiği gibi bellek T hücrelerine dikkat çekici şekilde benzerdir.²⁹ Buradaki hipotez, bellek T hücrelerinin, FİE'deki enflamatuvar lezyonlara immünojenik bir yanıt olarak ev sahipliği yaptığı ve inflamasyonun azalmasından sonra da yerleşik kaldığıdır. Tekrarlayan maruziyetler, bu bellek T hücrelerinin lokal veya sistemik enflamatuvar sinyallere yanıt olarak yeniden etkinleştirilmesini yansıtır. Benzer şekilde, daha önce etkilenmemiş alanlarda yeni deri lezyonlarının oluşması, duyarlanmış efektör bellek T hücrelerinin başlangıçtaki bölgeden sessiz dağılımına veya lenf nodlarından daha önce etkilenmemiş bölgelere drene olmasına bağlıdır. Bu hipotez, yama testinin yalnız FİE sırasında etkilenen deri bölgesine yapıldığında, tanısal sonuçlar vermesiyle desteklenir. Bir veya birden fazla tekrarlamalardan

sonra FİE generalize büllöz forma (GBFİE) dönüşebilir ve SJS / TEN'i taklit edebilir. Ancak GBFİE'de mukozal tutulum genellikle yoktur veya hafiftir ve klinik seyir daha iyidir. İlaç kesilmesinden 7-14 gün sonra tablo hızlı bir şekilde geriler. GBFİE genellikle yaşlılarda görülür. Ayrıca GBFİE histopatolojisi SJS / TEN'den farklıdır.^{22,25,30} Tedavide sorumlu ilacın saptanması ve kesilmesi en önemli adımdır. Kutanöz inflamasyonun tedavisi için kısa süreli topikal kortikosteroid uygulaması yeterlidir. Ciddi GBFİE olguları daha dikkatli takip ve sistemik tedavi gerektirir.

Ürtiker/Anjioödem: İkinci en yaygın İR'dir. Ürtiker şiddetli kaşıntılı, soluk merkezli, eritemli, ödemli papül ve plaklarla karakterizedir (Resim 2 a,b). Lezyonlar tipik olarak birkaç saat içinde kaybolur. Ürtiker yüzeysel dermisteki mast hücre aktivasyonu sonucu oluşur. Anjioödem, daha derin dermis ve subkutan dokuların ödemi olup ürtiker olgularının %50'sine eşlik eder. Yüz ve dudakları tutulması hastanın görünümünde değişikliğe neden olabilirken (Resim 3), laringeal veya dil



Resim 2. a,b. Amoksisiline bağlı ürtiker.



Resim 3. Diklofenak'a bağlı anjioödem.

ödeminden kaynaklanan hava yolu obstrüksiyonu yaşamı tehdit edebilir.⁴ Ürtiker / anjioödem reaksiyonları erken, ani (temastan dakika-saatler sonra) tipte veya gecikmiş (temastan günler sonra) tipte olabilir. Çoğu ilaç erüpsiyonunda olduğu gibi, bu reaksiyonlar tedavinin ilk haftalarında daha sık görülür. IgE aracılı (tip I aşırı duyarlılık) alerjik veya psödoalerjik mekanizmaya bağlı olarak ortaya çıkabilir. Antibiyotikler ve NSAİ'ler, alerjik ve psödoalerjik reaksiyonların en sık nedenidir.⁶ Antibiyotik gruplarından özellikle penisilinler, sefalosporinler ve sülfonamidler en sık sorumlu tutulan ilaçlardır. IgE aracılı ilaç reaksiyonları, sorumlu ajana tekrar maruz kalıdıktan sonra daha şiddetli seyretme eğiliminde olup anafilaksiye doğru ilerleyebilir. NSAİ'ler veya asetilsalisilik asit (ASA) nedeniyle oluşan ürtiker, ilaca başladıktan birkaç gün sonra ortaya çıkabilir.³¹ Analjeziklere karşı gelişen erken tip reaksiyonlar, en az üç farklı patofizyolojik mekanizmaya bağlı oluşabilir.^{32,33}

- 1. Klasik IgE'ye bağlı reaksiyonlar:** Çoğunlukla metamizol veya diğer pirazolon türevleri, parasetamol, ibuprofen ve diklofenak ile gelişir.
- 2. Asetilsalisilik asit ve diğer COX-1 inhibitörlerine karşı gelişen psödoalerjik reaksiyonlar:** Bu reaksiyonların nedenleri araşidonik asidi metabolize eden enzimlerin veya çeşitli araşidonik asit metabolitlerine ait reseptörlerin farklı polimorfizmleridir. Bu polimorfizmlerin çeşitlilikleri, tanıda kullanılmalarını zorlaştırır.
- 3. NSAİ kullanımına bağlı olarak IgE bağımlı alerjik reaksiyonların şiddetlenmesi:** Bu durum omega-5-gliadine karşı duyarlılığın neden olduğu buğday bağımlı ekzersiz ile tetiklenen anafilaksi (WDEIA) görüldüğü gibidir.³⁴ IgE bağımlı reaksiyonlar üzerinde artırıcı bir etkiye sahip olan ve NSAİ'ler ile ilişkili anafilaksiden sorumlu tutulan başka bir polimorfizm daha vardır.³¹ Son araştırmalar, spesifik bir mast hücre reseptörü olan *MrgprX2'nin* (*Mas-related G protein-coupled receptor X2*) psödoalerjik ilaç reaksiyonları için çok önemli olduğunu ortaya koymuştur. Tubokurarin ve atrakurium gibi nöromusküler blokaj yapan ilaçlar ve florokinolon grubu antibiyotikler (örneğin siprofloksasin), *MrgprX2'ye* bağlanarak mast hücrelerini aktive eder ve histamin salınımına neden olur.³⁵ IgE aracılı olmayan ve mast hücre degranulasyonu ile ürtikere en sık yol açan bir başka ilaç grubu opioid analjeziklerdir (morfin, kodein). Opiatların vankomisin ile birlikte kullanılması ikincil görülen reaksiyonların sıklığını artırabilir. Hızlı vankomisin infüzyonu sonrası görülen "kırmızı adam sendromu" nun yoğun *flushing'i*, doğrudan mast hücre aktivasyonundan kaynaklanır ve ürtiker eşlik edebilir.³⁶ Akut ve kronik ürtiker reaksiyonları antihistaminler ile tedavi edilir. Yaşlılarda bilişsel yan etkilerden kaçınmak için yeni kuşak sedasyon yapmayan antihistaminler tercih edilir.⁴

Anjioödem: Subkutan dokulardaki mast hücre aktivasyonundan veya mast hücre kaynaklı olmayan mekanizmalardan kaynaklanabilir. Sadece anjioödem (ürtiker olmadan) en sık anjiotensin *converting* enzim (*ACE*) inhibitörlerine bağlı olarak ortaya çıkar. Yeni *ACE* inhibitörü kullanıcılarında %0.02 – %0.1 oranında görülür ve genellikle ağız veya dili etkiler.³⁶ Anjioödemden ortaya çıkışı erken ya da yıllar sonra olabilir.³⁷

Anafilaksi: Erken Tip I hipersensitivitenin en şiddetli formu olan anafilaksi birden fazla organ sistemini etkileyebilir. Klinik bulgular kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem, laringeal ödem, hırıltılı solunum, kusma, mide bulantısı, taşikardi ve bazen de şoktur. Sorumlu alerjenle temastan sonra dakikalar içinde gelişir. İlaçlar, anafilaksinin ikinci veya üçüncü en sık nedenidir.^{38,39} Anafilaktoid reaksiyonlar gerçek anafilaksi değildir. Ancak mast hücre mediyatörlerinin hızlı salınımına neden oldukları için anafilaksiden klinik olarak ayırt edilemezler.⁴ Anafilaksi sıklığı yaşla birlikte dereceli olarak azalabilir.⁴⁰ Bununla birlikte, ilaca bağlı anafilaksi ve anafilaksiden kaynaklanan ölüm oranları yaşla birlikte artmaktadır. Antibiyotikler ölümcül anafilaksinin en önemli nedenidir.⁴¹ Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde şiddetli veya ölümcül anafilaksi gelişme riski daha yüksektir ve ACE inhibitörleri ile beta blokerlerin kullanımı anafilaksi şiddetini artırabilir veya tedaviyi zorlaştırabilir.⁴² Adrenalin enjeksiyonu hayat kurtarıcıdır. Özellikle yaşlı ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda intramuskuler enjeksiyon tercih edilmez.⁴³

Ürtikeryal vaskülit veya serum hastalığı benzeri reaksiyon: 24 saatten fazla yer değiştirmeden sabit kalan ürtikeryal lezyonlar olduğunda düşünülmelidir.⁴⁴ Serum hastalığı benzeri reaksiyonlar, gerçek serum hastalığına benzer, ancak otolog serum uygulamasından kaynaklanmaz. Tedavi sırasında 1-3 hafta içinde ateş, eklem ağrıları ve döküntü (genellikle ürtiker) görülür. Lenfadenopati ve eozinofili ortaya çıkabilir. Serum hastalığı benzeri reaksiyonlar, immün kompleks oluşumunun sonucu değildir ve bu nedenle vaskülit, nefrit ve endokardit gibi serum hastalığının ciddi komplikasyonları görülmez. Kompleman düzeyleri ürtikeryal vaskülitte önemlidir. Hipokomplementemi, ilaca bağlı nedenlerden ziyade altta yatan bağ dokusu hastalığı ile birliktelik gösteren ve internal organ tutulumuna neden olan daha yaygın bir vaskülit ile ilişkilidir.⁴⁴ İlaç kesilmeli ve semptomatik tedavi (antihistaminler, topikal kortikosteroidler, antipiretikler) yapılmalıdır. Ancak bazen kısa süreli oral kortikosteroid tedavisi gerekebilir.⁴

ŞİDDETLİ KUTANÖZ İLAÇ REAKSİYONLARI

Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizis: SJS ve TEN, çoğunlukla ilaçlar tarafından tetiklenen, nadir görülen ancak şiddetli ve ölümcül seyreden mukutanöz erüpsiyonlardır. SJS görülme sıklığı, yılda 1,2-6/ milyon hasta iken TEN için bu oran yılda 0,4-1,2/milyon hasta olarak bildirilmiştir.⁴⁵ Ortalama mortalite hızı SJS için %1-5, TEN için %25-35'tir.¹ Bu tablolar, en az iki mukoza alanın tutulması, tipik olmayan hedef lezyonlar ve epidermal ayrışmanın izlendiği epidermal nekroz üçlüsü ile karakterize edilir.⁴ SJS ve TEN aynı hastalık spektrumunun iki farklı ucu olarak kabul edilmektedir.¹ SJS'yi TEN'den ayırmak için tutulan vücut yüzey alanı temel alınır. Vücut yüzeyinin %1-10'u tutulmuşsa SJS, %10-30'u tutulmuşsa SJS-TEN *overlap*, %30'dan fazla alan etkilenmişse TEN olarak adlandırılır.⁴⁶ Benzer tablolardan (stafilokoksik haşlanmış deri sendromu, büllöz lupus, püstüler psoriasis, GBFİE, otoimmün büllü hastalıklar) ayırmak için histopatolojik ve direkt immünfloresan incelemeler yapılmalıdır.⁴ SJS / TEN olgularında eritemli veya purpurik maküller genellikle "atipik hedef tarzı" olarak adlandırılan bifazik hedef ben-

zeri lezyonlar şeklinde izlenir. Bunlar, genellikle ilaca bağlı olmayan ve çoğunlukla herpes simpleks virüs enfeksiyonu veya mikoplazma pnömonisi geçiren genç erişkinlerde görülen eritema multiforme majörün tipik trifazik hedef lezyonlarından farklıdır.⁴ SJS ve TEN görülme sıklığını etkileyen faktörler arasında ilaç reçetelenmesindeki bölgesel farklılıklar, hastaların genetik zemini (*HLA*, metabolize edici enzimler), kanser birlikteliği, eşlik eden radyoterapi ve bazı enfeksiyöz hastalıklar (örneğin *HIV*) sayılabilir.¹ TEN ve SJS'de deri lezyonlarından birkaç gün önce ateş, gözlerde yanma ve yutma güçlüğü gibi spesifik olmayan belirtiler ortaya çıkar. Lezyonlar önce presternal alan ve yüzde oluşmaktadır. Zamanla palmar ve plantar bölgelerde de lezyonlar görülür. Eritem ve erozyonlarla karakterize olan bukkal, genital ve /veya oküler mukozanın tutulumu, hastaların %90'ından fazlasında mevcuttur. Bazı durumlarda solunum ve gastrointestinal sistem de etkilenir.¹ Oküler tutulum sıktır ve kornea skarından dolayı körlük riski taşır.⁴⁷ Erken deri lezyonları genellikle hafif infiltrate veya infiltrasyon göstermeyen lividi ve eritematöz maküller şeklindedir. Bu lezyonlar hızlı bir şekilde birleşerek gergin büllere dönüşürler. Hastalık ilerledikçe, lezyonlar birleşir ve epidermal ayrışmalar ortaya çıkar. Deri tutulumunun genişliği önemli bir prognostik faktördür. Sadece nekrotik, ayrılmış deri alanları değil (büller, erozyonlar) ayrışabilecek deri (*Nikolsky* pozitif) alanları da tutulan alanlara dahil edilmelidir. Prognoz, yedi parametreden oluşan, toksik epidermal nekroliz skorlama sistemi (*SCORTEN*) kullanılarak hesaplanır (Tablo 4).⁴⁸ Son zamanlarda, *SCORTEN*'in seri analizinin sadece birinci günde yapılan *SCORTEN* hesaplamasına kıyasla mortalite hakkında daha iyi bir fikir verebileceği ileri sürülmüştür.⁴⁵ Kutanoz hiperpigmentasyon ve hipopigmentasyon (olguların %62,5'i), tırnak distrofisi (olguların %37,5'i) ve oküler tutulum (olguların %50'si) gibi komplikasyonlar sık görülür.⁴⁹ TEN'li hastaların %95'inden fazlasında öncesinde ilaç alımı bildirilmiştir.² Diğer nadir nedenler arasında enfeksiyonlar ve aşılama gelmektedir. İlaçlar ve SJS arasındaki bağ daha az güçlüdür. Çünkü bildirilen SJS olgularının sadece %50'sinin ilaca bağlı olduğu gösterilmiştir.² Güncel olarak, SJS / TEN olgularının en olası tetikleyicisi olarak 100 bileşik tanımlanmıştır. En sık suçlanan ilaçlar, allopurinol ve antikonvülzanlardır (fenobarbital, fenotoin, karba-

Tablo 4. SCORTEN ölçeğini oluşturan faktörler ve elde edilecek skora göre tahmini mortalite hızları⁴⁸

Özellikler	Puan	Toplam puan	Mortalite hızı (%)
Yaş	1	0-1	3,2
Eşlik eden malignite	1	2	12,1
BUN > 28 mg/dL(>10mmol/l)	1	3	35,3
Glukoz > 252 mg/dL(>14mmol/L)	1	4	58,3
Nabız ≥ 120/dk	1	≥5	90
Sodyum bikarbonat düzeyi < 20mmol/L	1		
Tutulan vücut yüzey alanı >10	1		

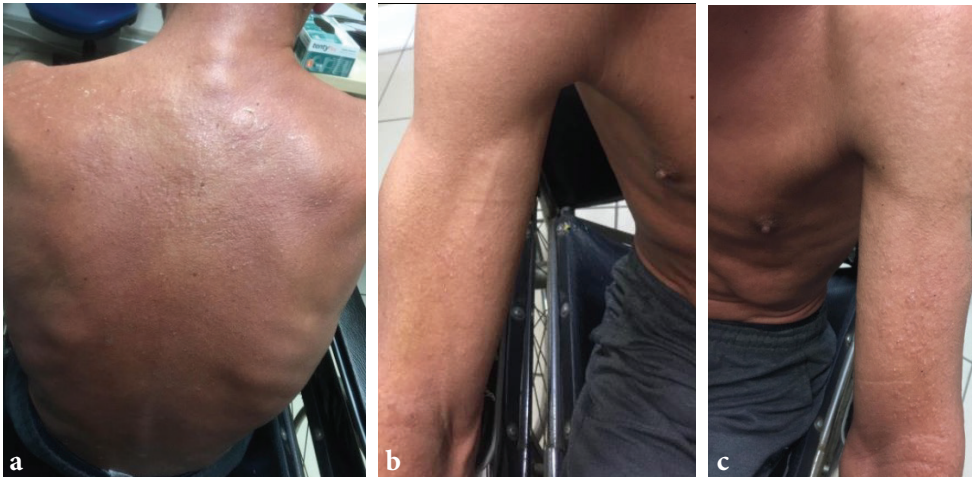
mazepin, lamotrijin). Antibiyotikler (aminopenisilinler, kotrimoksazol), asetoaminofen, NSAİ'ler, antiretroviraller (nevirapin) ve flukonazol sorumlu tutulan diğer ilaçlardır.^{1,45,48} Patofizyolojik olarak reaksiyon, bir antijenik ilaç - konak doku kompleksine immün yanıt olarak başlamaktadır.^{39,46-49} Son yayınlar burada alerjenik, farmakolojik ajanın, önce spesifik *HLA* molekülleri ve / veya T hücre reseptörleri ile etkileştiğini ve değiştirilmiş şekilde hücresel peptide bağlandığı görüşünü desteklemektedir (değiştirilmiş peptid kavramı).¹ *SJS* veya *TEN*'in ortaya çıkmasına eğilim yaratan ilaca spesifik *HLA* alelleri tanımlanmıştır. İlaç alımından önce Asya kökenli hastalarda *HLA-B*1502* taraması, karbamazepine bağlı *SJS* geliştirme riski taşıyan kişileri belirleyebilmesi açısından klinik öneme sahiptir.⁵¹ *SJS* ve *TEN* bir tip IVc reaksiyonu olup aktive olan hücreler CD8 + sitotoksik T hücreleridir. CD8 + sitotoksik T hücreleri keratinositler üzerinde sitolitik etki gösterir. Keratinositlerden belirgin Fas ligand ekspresyonu ve aynı zamanda sitotoksik T lenfositlerinden (*STL*), *natural killer (NK)* hücrelerinden ve monositlerden salgılanan granülizin ve anneksin A1 keratinosit apoptozu ve nekropitozisine, ardından epidermal nekroz ve ayrışmaya yol açar.⁵² Bir başka suçlanan faktör, TNF ile ilişkili apoptozisi indükleyen ligandır (*TRAIL*).⁵³ İlginç bir şekilde, *SJS* / *TEN* hastalarının bül sıvısında, CD8 + T hücrelerinin yanında Th17 hücreleri bulunmuştur. Hastalığın tedavi ile iyileşmesi sonucunda Th17 hücrelerinin periferde azaldığı bildirilmiştir. Bu da olası deride yerleşik olan Th17 hücrelerinin patogeneizde rol oynadığı hipotezini güçlendirmektedir. İyileşen *SJS* / *TEN*' de Th17 hücrelerinin azalması, *Treg*'lerin eş zamanlı bir yükselişi ile ilişkili olabilir.⁵⁴ Erken tanı ve şüpheli ilaç ya da ilaçların hemen kesilmesi tedavinin en önemli basamaklarından biridir. Ancak yarı ömrü uzun olan ilaçlarda bu önlem fayda sağlamayabilir. Vücut sıcaklığının korunması, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması, aseptik ortamın sağlanması, oksijen desteği ve yara pansumanı/bakımı gibi destekleyici bakım halen en önemli ve etkili tedavi yaklaşımıdır. Biyolojik membranların (domuz ksenogreftleri, insan allogreftleri) kullanımı yara enfeksiyonlarını azaltır ve iyileşme aşamasında skarları önler. Yaygın doku kaybı olan hastalara umbilikal kord kök hücre transplantasyonu yapılabilir. Yoğun bakım ya da yanık ünitelerinde tedavi edilen hastalarda tedavi sonuçlarının iyi olduğu bildirilmiştir. Erken göz muayenesi ve iyi bir göz bakımı, skar ve sineşi oluşumu gibi komplikasyonları önler. *TEN*'de spesifik tedavilerin etkinliğini gösteren prospektif kontrollü klinik çalışmalar yetersizdir. Sistemik steroidler, siklosporin, siklofosamid, plazmaferez, N -asetilsistein, TNF-alfa antagonistleri (örneğin, etanersept, infliksimab), talidomid, takrolimus ve intravenöz immünoglobulin (İVİG) tedavilerinin olgu raporlarında ve olgu serilerinde faydalı oldukları bildirilmiştir. Sistemik steroidlerin *TEN* tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Bazı yazarlar genellikle 1-2 mg/kg/gün prednizolona eşdeğer dozda deksametazonun ilk 24-48 saat içinde başlanıp 7-10 gün içinde düşürülerek iyi sonuçlar alındığını bildirirken, bazıları da metilprednizolon ile pulse tedavinin interferon alfa, TNF, IL-6 gibi proenflamatuvar sitokin düzeylerini azalttığını ve hastaların sağkalım oranını artırdığını rapor etmişlerdir. Bazı çalışmalarda steroidlerin hastanede yatış süresini uzattığı ve enfektif komplikasyonlara neden olduğu hatta mortaliteyi arttırdığı bildirilmektedir. Siklosporin, *SJS*-*TEN* tedavisinde en sık kullanılan ikinci immüno-modülatör ilaçtır. Özellikle, keratinositlerin apoptozisinin önemli bir mediatörü

olan granülisini hedef alır ve böylelikle hastalığın ilerlemesini engeller. Siklosporinin genellikle 3-5 mg/kg/gün dozunda üç doza bölünmüş olarak ortalama 7-10 gün süreyle verilmesi ve 1 hafta- 1 ay içinde dozun dereceli olarak düşürülerek kesilmesi önerilir. Siklosporin tedavisiyle hastanede kalış süresi ve re-epitelizasyon süresi tek başına destek tedavisi ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak kısalmıştır. Yakın zamanda yapılan, TEN tedavisinde siklosporin ve İVİG tedavisini karşılaştıran retrospektif bir çalışmada, siklosporin tedavisinin standart mortaliteye göre daha iyi bir mortalite oranı sunduğu ancak İVİG alanlarda SCORTEN ile tahmin edilenden daha yüksek mortalite oranı görüldüğü bildirilmiştir.⁵⁵ Öte yandan İVİG ile ilgili olarak, TEN'de etki mekanizması halen belirsiz olsa da, yüksek dozların (>2 g/kg) erken uygulanması önerilmektedir.⁵⁵ İVİG infüzyonu, *Fas-Fas-ligand* etkileşiminin başlattığı apoptozisi engeller. Keratinositleri koruyarak hastalığın ilerlemesini sınırlar. Düşük doz İVİG (≤ 2 g/kg) steroidlerle kombine edildiğinde, tek başına steroid kullanımına kıyasla mortaliteyi azaltmada ve tablonun gerilemesinde daha etkili bulunmuştur.^{45,56}

Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) / İlaça bağlı hipersensitivite sendromu(DIHS): DRESS veya DIHS, belli ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan ve birden fazla organı etkileyen, yaşamı tehdit edebilen, sistemik kendine özgü bir reaksiyondur.^{1,6} Japonya'da yıllık görülme sıklığı 10/milyon olarak bildirmiştir.¹ İlaç alımından 2-6 hafta sonra ateş (38-40 °C), döküntü, lenfadenopati, hepatit, eozinofili ve lökositoz gibi bulgularla ortaya çıkar. Latent periyot nadiren 2- 3 aya kadar uzayabilir.⁴ Ateş genellikle döküntüden 1-2 gün önce başlar. En karakteristik kutanöz lezyonlar, hastalığın en erken evrelerinde görülen periorbital ve fasiyal ödem ile toplu iğne başı büyüklüğündeki püstüllere eşlik eden eritemdir.¹ Püstüller foliküler tutulum gösterir.⁵⁷ SJS /TEN'de olduğundan daha az şiddetli olmasına rağmen, özellikle dudaklar ve oral mukozaları içeren alanlarda az sayıda lezyonlar görülebilir. Hastalığın erken döneminde hastaların %70'inden fazlasında servikal, aksiller ve inguinal lenfadenopati bulunabilir. Genellikle atipik lenfositoz ve / veya değişen derecelerde eozinofili bulunan ve yanlışlıkla lösemi teşhisine yol açabilen belirgin bir lökositoz vardır. Hastalık şiddeti ve prognozunu belirleyen değişik derecede ve paternde viseral tutulum vardır. Karaciğer (%70), böbrekler (%11) ve akciğerler en sık tutulan organlardır.¹ Mortalite hızı %10-20 arasında değişir ve sıklıkla hepatik yetmezlik nedeni ile meydana gelir. DRESS, yedi özellik ile tanınır: (1) Makülopapüler ilaç erüpsiyonu (2) İlaç kesilse bile birkaç hafta devam eden klinik belirtiler (3) Ateş (4) Hepatik transaminazlarda yükseklik (5) Lökositoz (6) Eozinofili (7) Lenfadenopati ve yaklaşık 3-4 hafta sonra, özellikle HHV 6, CMV veya diğer virüslerin viral reaktivasyonu. Bu yedi kriterin tümü bir hastada karşılanıyorsa tipik bir DRESS sendromu vardır. Eğer sadece 1-5 kriter karşılanıyorsa, bu bir atipik DRESS sendromudur.¹ DRESS'e neden olan sınırlı sayıda ilaç vardır. En sık sorumlu tutulan ajanlar; aromatik antiepileptik ajanlar (karbamazepin, fenitoin, lamotrijin, okskarbazepin ve fenobarbital) allopurinol, sülfonamidler (dapson, salazosülfapiridin, zonisamid) ve antiretrovirallerdir.⁵⁸ Patogenezi tam olarak açık olmamakla birlikte, tip IVb gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Aktif T hücreleri patogenezi önemli bir rol oynamaktadır.⁵⁹ İkinci patofizyolojik mekanizma viral reaktivasyondur. Son yapılan çalışmalar, DRESS'in sistemik belirtilerinin HHV

reaktivasyonu ve virüse karşı gelişen konak immün yanıtı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.⁶⁰ Hastalığın seyri sırasında hastaların %80'inde HHV saptanır. Ayrıca diğer herpes virüslerinin, yani *EBV*, *CMV* ve *HHV-7*'nin reaktivasyonunun, *DRESS*'in sistemik belirtileri ve sistemik alevlenmeleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir.¹ *DRESS* sendromunun erken evresinde, immün sistemi baskılayarak düzenleyen (*down regulation*) ve dolayısıyla *TEN* ile karşılaştırıldığında hafif deri reaksiyonlarını açıklayabilen *Treg* hücreleri oluşur.⁶ *Treg* hücrelerinin bu fonksiyonel kapasitesi 3-4 hafta sonra kaybolur. *Treg* hücrelerinin bu fonksiyonel kaybı, *DRESS* sendromundaki virüs aktivasyonu ve aynı zamanda, otoimmün tiroidit, tip I diyabet veya skleroderma gibi otoimmün hastalıkların aktivasyonu ile ilişkilidir.⁶¹ Anti-plakin antikorların oluşumu, potansiyel otoimmün yanıtlar için bir belirteç olarak gözlenir. Viral tutulum iki patofizyolojik mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır: 1) Sitokin fırtınası ile ilişkili sekonder viral reaktivasyon ile birlikte ilaca karşı bir immün yanıt 2) *DRESS* sendromunun çoğu bulgularından sorumlu erken viral reaktivasyon. Ayırıcı tanıda diğer ilaç reaksiyonları, viral enfeksiyonlar, idiyopatik hipereozinofilik sendrom, lenfoma ve psödolenfomalar düşünülmelidir. Histopatolojide eozinofilinin eşlik ettiği yüzeysel dermiste yoğun lenfosit infiltrasyonu ve dermal ödem izlenir. Tablo devam ederse psödolenfomalarda olduğu gibi oldukça yoğun dermal infiltrasyon saptanır. Şiddetli olgularda erken başlanan sistemik kortikosteroid (1-2 mg/kg) kullanımı hayat kurtarıcıdır. *DRESS*'in olası geç sistemik komplikasyonları göz önüne alınarak sistemik kortikosteroid tedavisi erken kesilmemelidir. Seçilmiş olgularda IVIG verilebilir.

Eksfoliyatif dermatit / Eritrodermi: Eritrodermi, vücut yüzey alanının %90'ından fazlasını etkileyen kronik eritem ve skuam olarak tanımlanan kütanöz bir reaksiyon durumudur (Resim 4 a,b,c). Primer deri hastalığından (örneğin atopik dermatit, psoriasis) sonra ilaçlar eritroderminin ikinci önemli nedenidir. Eritrodermi orta yaşta, yaklaşık 40-60 yaş arasında daha sık görülür. Suçlanan ilaçlar allopurinol, penisilinler, barbitüratlar, altın tuzları, arsenik ve civadır. Daha sık *DRESS* veya *AGEP*'in bir komplikasyonu olarak görülür.^{4,38}



Resim 4. a, b, c. Siprofloksasine bağlı eritrodermi.

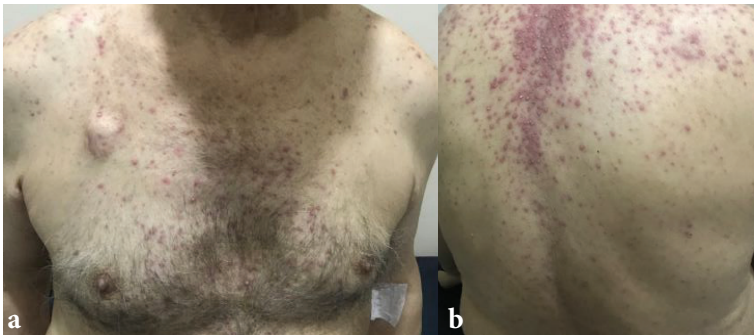
Akut jeneralize ekzentamatöz püstüloz: Çok sayıda steril püstüler döküntüyle karakterize nadir bir klinik tablodur. *AGEP* görülme sıklığı yılda 1-5/ milyon arasındadır. *HLA B51*, *DR11* ve *DQ3*'ün alleleriyle ilişkili bulunması genetik yatkınlığı göstermektedir.¹ Ayırt edici özelliği, diffüz, ödematöz, eritemli deri üzerinde çok sayıda foliküler yerleşimli olmayan steril püstüllerin şüpheli ilaç alımından 24 saat gibi kısa bir sürede hızla ortaya çıkmasıdır.⁶² Bazen bulguların ortaya çıkışı üç haftaya kadar uzayabilir.⁶³ Bulgulara yanma ve /veya kaşıntı eşlik eder. Püstüller birleşerek daha geniş püstüloz alanlar oluştururlar. Klasik tutulum alanları, yüz veya fleksural bölgelerdir. Hastalığın akut fazı ateş (>38 °C) ve lökositoz (nötrofil $7 \times 10^9/l$ 'nin üzerinde) ile karakterizedir.⁶⁴ Lenfadenopati, kreatinin klirensinde hafif azalma veya karaciğer enzimlerinde hafif bir yükselme olabilir, ancak viseral organ tutulumu nadirdir. *AGEP* genellikle, sorumlu ilacın kesilmesinden sonraki 1-3 gün içinde karakteristik yakacak şeklinde deskuamasyon bırakarak hızla geriler.¹ Bazı viral enfeksiyonlar da *AGEP* ile ilişkili olmasına rağmen, olguların %90'ı ilaca bağlı ortaya çıkmaktadır.^{1,4} Antibiyotikler (özellikle beta-laktam antibiyotikler ve makrolidler) ve NSAİİ'ler *AGEP*'e en sık neden olan ilaç gruplarıdır.⁴ Generalize akut püstüler psoriasis, püstüler vaskülit, subkorneal püstüler dermatoz (*Sneddon-Wilkinson*) gibi diğer kutanöz püstülozlar veya *SJS*, *TEN* ve *DRESS* gibi diğer kutanöz İR ile ayırıcı tanıya girer.¹ Biyopsi diğer tabloları dışlamak için gerekli olabilir. Eozinofili ve papiller ödem varlığı psoriasissten ayrılmasında önemlidir.⁶⁵ İlacın tetiklediği generalize püstüler psoriasissten ayrımı oldukça zordur ve psoriasis vulgarisi olmayan çoğu püstüler psoriasis hastasında *IL36RN* mutasyonunun saptanmasından sonra bu durum sorgulanabilir hale gelmiştir.⁶ *AGEP*'de *IL36RN*'deki mutasyonlar, artmış *IL36* aktivitesine, *IL-6*, *IL-8* *IL-1*'in artmış üretimine ve püstüllerdeki nötrofil infiltrasyonuna yol açabilir.⁶⁶ *AGEP* bir Tip IVd gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonudur.⁴ İlaça bağlı *AGEP*'te *CD8 + T* lenfositleri bu reaksiyonun patofizyolojisini belirler. Nötrofilik süreç, *CXCL8* (*IL-8*) veya *IL-17* salınımına neden olan T hücreleri tarafından düzenlenir. Nadir durumlarda, lokalize bir *AGEP* formu oluşabilir.⁶⁷ Tedavide sorumlu ilaç hızla kesilir. Topikal veya sistemik kortikosteroidlerin kısa süreli uygulanması inflamasyonun daha hızlı gerilemesini sağlayabilir. Çok şiddetli olgularda etanersept, infliksimab ve siklosporin ile iyileşme sağlandığına dair olgu bildirimleri vardır.¹ Tablo 5'de *SJS/TEN*, *DRESS* ve *AGEP*'in ayırt edici özellikleri sunulmaktadır.⁶⁷

Akneiform ilaç reaksiyonları: İlaçlara bağlı sık görülen bir yan etkidir. Onkoloji hastalarında hedefe yönelik tedavilerin kullanımlarının artmasıyla görülme sıklığı artmıştır. Lezyonların monomorfik, enflamatuvar klinik patern göstermesi, komedon ve kistlerin olmaması veya enflamatuvar lezyonlara ikincil olarak geç ortaya çıkması ve klasik akneden farklı olarak kol, gövde, bel ve genital bölge gibi seboreik alanlar dışına yayılması ile akne vulgaristen ayrılırlar (Resim 5 a,b). Başta kortikosteroidler, androjenler, *ACTH*, oral kontraseptifler (özellikle progestin içerenler) olmak üzere hormonlar, nöropsikiyatrik ilaçlar (trisiklik antidepresanlar, lityum, antiepileptikler), vitaminler (*B1*, *B6*, *B12*), azatiyoprin, tiyoüre, daktinomis gibi sitostatikler, siklosporin, sirolimus, topikal takrolimus, pimекrolimus gibi immünmodulatorler, antitüberküloz (izoniyazid, rifampisin, etionamid) ilaçlar, halojenler, kinidin, antiretroviraller, hedefe yönelik tedaviler (epidermal büyüme

Tablo 5. SJS/TEN, DRESS ve AGEP arasındaki ayırıcı tanı⁶⁷

	SJS/TEN	DRESS	AGEP
Latent süre	1-3 hafta	2-6 hafta	Birkaç gün
Deri hassasiyeti	Var	Yok	Yok
Dağılım paterni	Generalize	Generalize	İntertrijöz (generalize)
Hedef lezyon	Var	Yok	Yok
Püstül	Yok	Var	Var
Yüz ödemi	Var	Yok	Var/yok
Mukozal tutulum	≥2 /şiddetli	Var/yok	Var/yok
Nikolsky işareti	Var	Yok	Nadir
Lenfadenopati	Yok	≥2 bölgede en az 2 cm	Yok
İç organ tutulumu	Var	Var	Yok
Eozinofili	Yok	Var	Var/yok
Nötrofili	Var/yok	Yok	Var
Histopatoloji	Yüzeysel dermiste keratinosit nekrozu (tüm epidermis tabakalarının kısmi ila tam nekrozu) perivasküler, seyrek lenfohistiyositik, enflamatuvar infiltrat (az eozinofil içeren), ± subepidermal bül	Eozinofilinin eşlik ettiği yüzeysel dermiste yoğun lenfosit infiltrasyonu, dermal ödem	Subkorneal ve / veya intraepidermal püstüller, dermiste ödem, tek keratinosit nekrozu ve perivasküler nötrofil ve eozinofillerin enflamatuvar infiltrasyonu
Klinik seyir / mortalite	Akut faz 8-12 gün sürer, %30 mortalite	%10-20 mortalite	2-4 haftada iyileşme

AGEP: *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis* (akut jeneralize ekzantematöz püstüloz), DRESS: *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (eozinofili ve sistemik belirtiler ile giden ilaç döküntüsü), TEN: Toksik Epidermal Nekrolizis, SJS: *Stevens Johnson Sendromu*



Resim 5. a, b. Kolon kanseri nedeniyle setuksimab (EGFR inhibitörü) kullanan hastada akneiform erüpsiyon.

faktör inhibitörleri, tirozin kinaz inhibitörleri, vasküler endotelial büyüme faktör inhibitörleri, proteozom inhibitörü bortezomib, TNF- α inhibitörleri ve histon deasetilaz inhibitörü varinostat) gibi pek çok ilaç akneiform reaksiyona yol açabilir. İlaçlar kesilince tablo düzelir ancak yarar/zarar oranına göre hasta ile konuşularak bu karar verilmelidir. Çoğu zaman doz azaltılır ve /veya tedaviye doksisisiklin eklenerek reaksiyon kontrol altına alınır.⁶⁸

İlaç ilişkili kütanöz küçük damar vaskülit: Kütanöz küçük damar vaskülit; aşırı duyarlılık vaskülit, kütanöz lökositoklastik vaskülit, serum hastalığı veya serum hastalığı benzeri reaksiyonlar ve alerjik vaskülit olarak da adlandırılır. Bir tip-3 reaksiyonu olup tüm olguların yaklaşık %20-30'u ilaç kaynaklıdır. Çoğu durumda tek bir organ vaskülitı şeklindedir; sistemik tutulum çok nadirdir.³⁶ Histopatolojik bulgular lökositoklastik vaskülit gibidir. Hidralazin, minosiklin, propiltiyüörsil ve levamizol katkılı kokain en sık nedenidir. Penisilinler, sefalosporinler, sülfonamidler (çoğu *loop* ve tiyazid tipi diüretikler dahil), fenitoin ve allopurinol diğer suçlanan ajanlardır.⁶⁹ Kütanöz küçük damar vaskülitı tipik olarak palpabl purpura ve / veya peteşiler şeklinde görülür. Klinik bulgular arasında ateş, ürtiker, eklem ağrıları, lenfadenopati, düşük serum kompleman seviyeleri ve yüksek eritrosit sedimantasyon hızı bulunur. Çoğu hastada, klinik bulgular neden olan ilaca maruz kaldıktan 7-10 gün sonra başlar.⁶⁹ Bununla birlikte, latent periyot ikinci maruziyette 2-7 güne kadar kısalabilir veya benzatin penisilin G gibi uzun etkili bir ilaçla iki haftadan daha uzun olabilir.³⁶ Uyuşturucu kullanımı ile yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Sorumlu ilacın kesilmesi, belirti ve bulguların birkaç gün ila birkaç hafta içinde gerilemesini sağlayabilir. Daha şiddetli reaksiyonları olan hastalarda, NSAİİ'lere veya kortikosteroidlere ihtiyaç olabilir.

NADİR İLAÇ REAKSIYONLARI

İlaça bağlı pemfigus: İlaçlar pemfigusu başlatabilir veya tetikleyebilir. Latent periyot altı ay veya daha uzun olabilir. Bazı ilaçlar, idiyopatik pemfigustakine benzer mekanizma ile akantolize yol açan antikor oluşumuyla immün yanıtı hızlandırır. Diğer ilaçların ise direkt olarak akantolizisi tetiklediği düşünülmektedir. Pemfigusa yol açan ilaçlar üç gruba ayrılır; tiyoller, fenoller, tiyol ve fenol olmayanlar.⁷⁰ Tiyoller en sık nedendir ve bu grupta penisillamin ve kaptopril yer alır. Tiyoller direkt olarak akantolizise yol açabilirler ve oral lezyonlar olmadan pemfigus foliaseus paterninde lezyonlara neden olurlar.⁷¹ Fenoller; aspirin, rifampin ve levodopa içerir ve keratinositlerden sitokin salınımı yoluyla akantolizisi başlatabilir. Tiyol ve fenol dışı ilaçlar, NSAİİ'ler, enalapril ve kalsiyum kanal blokerlerini içerir ve immün mekanizma yoluyla akantolizise neden olurlar. Tiyol dışı ilaçlarla pemfigus gelişen hastalar, genellikle idiyopatik pemfigus için risk faktörlerine sahiptir ve pemfigus vulgaris paterni gösterirler. Tiyol ilaçlarına bağlı pemfigus olguları gerçek olarak ilaç ilişkili tablolardır. Bazen hastalığın tamamen gerilemesi aylar sürmesine rağmen, bazen de hastalık ilacın bırakılması ile düzelir. Tiyol dışı ilaçlara bağlı ortaya çıkan olgular sıklıkla idiyopatik pemfigus ile aynı kronik seyri takip eder. Bu nedenle bazı olgularda ilaca bağlı olmadığı şüphesi doğmaktadır. Bu durumlarda, tedavi idiyopatik

pemfigus ile benzerdir ve sistemik kortikosteroidler ve / veya immünoşüpresifler kullanılır.^{4,36}

İlaça bağlı büllöz pemfigoid: İlacın neden olduğu izole büllöz pemfigoid (BP) olguları bildirilmiştir. Penisilin ve furosemid en sık suçlanmakla birlikte kaptopril, penisilin türevleri, sülfasalazin, salisilazosülfapiridin, fenasetin, nalidiksik asit ve topikal fluorourasil ile ilişkili olgular da vardır. Olgu-kontrol çalışmalarında BP ve nöroleptikler, loop diüretikleri ve spironolakton arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. İlacın kesilmesinden sonra gerileyen, kendi kendine sınırlı akut hastalık veya sadece ilaç alımından sonra ortaya çıkan ve sonunda tipik otoimmün hastalığın tüm özelliklerini gösteren kronik tip olmak üzere ilaca bağlı BP iki gruba ayrılır.³⁶ Son zamanlarda, oral antidiyabetik olarak yaygın reçete edilen dipeptidil peptidaz-IV inhibitörleri (*DPP4i*) kullanan diyabetes mellitus (DM) hastalarında BP giderek daha fazla bildirilmektedir (Resim 6 a,b). Farmakovijilans ve kohort çalışmaları, *DPP4i*'lerinden, özellikle vildagliptin, teneligliptin ve linagliptinin BP başlangıcı için potansiyel bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur.⁷²

İlaça bağlı lineer IgA dermatozu: İlaça bağlı görülen olgularda; eritema multiforme tipi lezyonlar, büllöz pemfigoid veya dermatitis herpetiformis benzeri lezyonlar olabilir. Mukoza veya konjunktival lezyonlar ilaca bağlı hastalıkta görülmez, ancak idiyopatik formda görülür. Vankomisin en sık suçlanan ilaç olup, lityum, sefamandol, ampisilin, seftriakson, trimetoprim- sulfametaksazol, kaptopril, furosemid, amiadoron, atorvastatin, asetoaminofen, naproksen, diklofenak, proksikam, fenitoin, karbamazepin, gemsitabin, glibenklamid, *GM-SF* ve interferon gama gibi birçok ilaçla da hastalık ilişkilendirilmiştir.⁷³ Sorumlu ajan kesildikten sonra spontan remisyon görülür.³⁶

Likenoid ilaç reaksiyonu: İlaça bağlı likenoid erüpsiyon genellikle sessiz gelişir ve vücudun herhangi bir alanını etkileyebilir. Liken planusa göre daha generalize tutulum gösterir. Lezyonlar daha ekzematize, psoriasiform ve pitriyasiform özellik



Resim 6. a, b. Diabetes mellitus nedeniyle linagliptin (*DPP4i*) kullanan hastada ilaca bağlı büllöz pemfigoid.

taşır. *Wickham* striaları sıklıkla görülmez, hiperpigmentasyon çok sık ve kalıcıdır. Histopatolojik değerlendirmede değişken derecede eozinofili ve plazma hücre infiltrasyonu, derin yerleşimli infiltrat ve parakeratoz görülürken liken planusta eozinofili ve plazma hücre infiltrasyonu genellikle yoktur, parakeratoz görülmez ve band tarzı infiltrasyon izlenir. Oral likenoid ilaç erüpsiyonları nadirdir ve oral liken planus ile aynı klinik özellikleri paylaşır. Beta-blokerler, ACE inhibitörleri, tiyazid grubu diüretikler, altın, antimalaryaller, metildopa, penisilamin, kinidin, dental amalgamlar ve NSAİİ'ler bu hastalığa neden olabilir. Hidroklorotiyazide bağlı likenoid ilaç erüpsiyonu sıklıkla fotodağılım gösterir.⁷⁴

Oral mukozal reaksiyonlar: Oral likenoid reaksiyonlar, aftöz ülserasyonlar ve immünsüpresanlarla ilişkili mukozit, ilaç ilişkili lupus, ilaç ilişkili pemfigus, büllöz pemfigoid, SJS-TEN tabloları şeklinde görülür. Antihipertansifler (atenolol, kaptopril, enalapril, metildopa), adalimumab, infliksimab, imatinib, interferon alfa, NSAİİ'ler, karbamezepin, sertolizumab, sekukinumab, lityum gibi ilaçlar likenoid reaksiyonlara yol açabilirler. Aftöz ülserasyonlar antianjinal bir ilaç olan nikorandil, kaptopril, NSAİİ'ler, bifosfanatlar ve özellikle sirolimus, everolimus, temsirolimus ve ridaforolimus gibi kanser tedavisinde kullanılan memeliyi hedefleyen rapamisin (*mTOR: mammalian target of rapamycin*) inhibitörlerinin en iyi bilinen yan etkilerinden biridir. İmmünsüpresanların başlattığı mukozit kanser kemoterapisinde kullanılan anti-neoplastik ilaçlarla ilişkili doza bağlı bir yan etki olup %40 oranında görülür. Tek tek görülen aftöz ülserasyondan, üniform olmayan bir şekil, artan derinlik ve hücresel debris ile birlikte fibrinöz psödomembranın olması ve periferik eritematöz bir sınırın görülmemesi ile ayrılır. Lezyonlar kemoterapiye başladıktan sonraki 4-5 gün içinde ortaya çıkar, 7 ve 10. günler arasında ise pik yapar. Oral mukozit, metotreksat ve florourasil gibi anti-metabolitler yüksek doz kullanıldığında ve organ nakli sonrası immünosupresyon amacı ile verilen mikofenolat ve takrolimus alındığında ortaya çıkan ve iyi bilinen bir yan etkidir.⁷⁵

Alopesi: İlaçlar iki ana mekanizma ile saç dökülmesine neden olur: 1) Hızla bölünen saç matriks hücrelerinde (anagen effluvium) mitotik aktivitenin aniden kesilmesi. 2) Foliküllerin telogen evreye (telogen effluvium) erken girmesi. Birincisinde, saç dökülmesi genellikle ilacın uygulanmasından günler ila haftalar sonra meydana gelirken; ikincisinde ise saç dökülmesi tedaviye başladıktan 2-4 ay sonra ortaya çıkar. Anagen effluvium en yaygın olarak antineoplastik ilaçlarla görülür. Telogen effluvium ise antikoagülanlar, retinoidler, interferonlar ve antihiperlipidemik ilaçlar dahil pek çok ilaca bağlı olarak ortaya çıkabilir.³⁶

Kutanöz psödolenfoma: Antikonvülzanlar, antidepresanlar, antihipertansifler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, diüretikler, antibiyotikler, NSAİİ'ler, antihistaminler ve biyolojik ajanlar derinin benign hiperplastik lenfoid infiltratları ile ilişkili bulunmuştur (kutanöz psödolenfoma). Lezyonlar sıklıkla tek veya az sayıdadır ve en sık olarak nodül veya plak şeklinde ortaya çıkar. Mikozis fungoides benzeri patern de dahil olmak üzere çeşitli histolojik varyantlar bildirilmiştir.⁷⁶ Çoğu hastada, sorumlu ilaç kesildiği zaman deri lezyonları iyileşir.

Akril kemoterapi reaksiyonları, akril eritem: Aynı zamanda el-ayak sendromu veya palmar-plantar eritrodizestezi adı da verilir. En sık sitozin arabinozid, doksorubisin, kapesitabin (oral topikal florourasil derivesi) veya dosetaksel ile teda-

vi edilen kanser hastalarında görülür. Sunitinib, sorafenib gibi küçük tirozin kinaz inhibitörleri ve anjiyogenezi hedef alan ajanlarla da, el ayakta deri reaksiyonları sık görülür. Ancak klinik ve histolojik paternler, geleneksel sitotoksik ajanların neden olduğu klasik akrall eritemden farklıdır.³⁶ Her iki akrall reaksiyon tipinde de, etkilenen alanlarda dizestezi (örneğin parestezi, karıncalanma, yanma, ağrı hissi) deri lezyonlarından önce başlar. Akrall eritem çoğunlukla avuç içi ve ayak tabanlarında bül gelişimine ve nekroza ilerleyen, simetrik ödem ve eritemle karakterizedir. Buna karşılık, el-ayak derisi reaksiyonu, tabanların basınç alanlarına yerleşmiş eritem ile birlikte iyi sınırlı, fasulyeden madeni para büyüklüğüne değişen; hiperkeratotik, ağrılı plaklar ile kendini gösterir.⁷⁷

İlacı bağı lupus eritematozus (İLE): İLE, idiyopatik lupusa benzer. İlacın kesilmesi ile düzelen İLE'nin aynı zamanda bazı farklı klinik ve immünolojik özellikleri vardır. İLE'de idiyopatik lupus gibi sistemik lupus, subakut kutanöz lupus (SKLE) ve kronik kutanöz lupus olmak üzere üçe ayrılır. Sistemik formunda hafif sistemik tutulum ve antinükleer antikor, antihiston antikor pozitifliği gibi atipik laboratuvar bulguları ile daha az oranda *anti-ds-DNA* pozitifliği vardır. En sık hidralazin, prokainamid, izoniazid gibi asetilasyonla metabolize edilen ajanlara bağlı gelişir. SKLE, sistemik forma göre daha fazla gözlenir. Lezyonlar genellikle anüler veya papüler tarzdadır. Bazen diskoid karakterde de olabilir ve güneşe maruz kalan alanlarda görülür. En sık kalsiyum kanal blokerleri, tiyazid grubu diüretikler, ACE inhibitörleri, terbinafin, ranitidin, leflunomid, interferonlar ve kemoterapötik ilaçların (özellikle taksanlar) kullanımına bağlı ortaya çıkar. Son zamanlarda biyolojik ajanlara özellikle etanersept, infliksimab, adalimumab gibi TNF- α inhibitörlerine, proton pompa inhibitörlerine ve antiepileptik ilaçlara bağlı olarak da bildirilmiştir. SKLE'nin altında yatan bir mekanizma da, ilişkili olan ilaçla birlikte ışığa duyarlı bir durumun uyarılmasıdır. Hidroklorotiyazid ve kalsiyum kanal blokerlerine bağlı SKLE için 6 aydan 5 yıla kadar değişen nispeten uzun bir inkübasyon süresi bildirilirken, antifungal tedavilerde bu süre haftaları geçmez.^{4,36,78,79}

Fotosensitivite: İlaçlarla birlikte ultraviyole veya görünür radyasyonun oluşturduğu kutanöz yan etkilerdir. Patogeneze bağlı olarak fototoksik veya fotoalerjik ilaç reaksiyonları olmak üzere ikiye ayrılır. Daha sık görülen fototoksik reaksiyonlar immün aracılı olmayıp temastan birkaç saat sonra ortaya çıkar. Bu tablonun ortaya çıkabilmesi için yeterli dozda hem ilaç hem de güneş temasının (genellikle UVA maruziyeti) birlikte olması gerekir. Klinik abartılı güneş yanığını taklit eder. Nadiren fotoonkoloz ve psödoporfiri ortaya çıkar. Fotoalerjik reaksiyonlar ise doza bağlı değildir ve ilaç alımını takiben 48-72 saat sonra oluşur. Primer olarak güneşe maruz kalan alanlarda dermatit ya da liken planusa benzer tablolar şeklinde görülür. Fotosensitivite reaksiyonları fotodağılım gösterir. En sık suçlanan ilaçlar arasında tetrasiklin, doksisisiklin, sülfanilüreler, kinolonlar, retinoidler, nalidiksik asit, vorikana-zol, amiodaron, hidroklorotiyazid, furosemid, naproksen, piroksikam, fenotiyazin, klorpromazin ve griseofulvin yer alır. Tetrasiklinler en sık fototoksik, griseofulvin ise en sık fotoalerjik ilaç reaksiyonuna neden olur. İlaç kullanım öyküsü sonrası güneş gören yerlerde erüpsiyonların gözlenmesi tanıya götürür. Tanı için gerekirse biyopsiye başvurulabilir. Histopatolojide; nekrotik keratonositlerle birlikte dermal lenfositik ve nötrofilik infiltrasyon gözlenir. Dermatit benzeri bir görünüm izle-

nebilir. Fotoyama testi tanıda yardımcıdır. Fototoksik reaksiyonlarda, ilaç dozu ve güneş maruziyeti azaltılarak ilaca devam edilebilir. Fotoalerjik reaksiyonlarda suçlanan ajanın bir daha kullanılmaması gerekir. Fototoksik reaksiyonlara göre fotoalerjik reaksiyonlar daha kroniktir. İlaç kesilirse tablo geriler ama uzun süre kullanılırsa ilaç kesilse bile kronik aktinik dermatit gelişebilir. Tedavide topikal steroidler, nemlendiriciler ve güneş koruyucular kullanılır. Kaşıntı varsa oral antihistaminler tedaviye eklenebilir.⁶⁵

Pigmentasyon: Edinilmiş hiperpigmentasyonun %10-20'sini ilaca bağlı hiperpigmentasyon oluşturur. Patogenezi çok değişken olup halen tam olarak anlaşılmış değildir. Son zamanlarda 4 temel mekanizma suçlanmaktadır; (1) melanin birikimi (2) melaninden bağımsız ilacın kendisinin tetiklediği birikim (ekstrasellüler matriks boyunca granüllerin serbest dağılması, dermal makrofajlara bağlı) (3) lipofuksin gibi özel pigmentlerin sentezi (4) dermal damarların hasarına bağlı demir birikimi. Bu tablolara yol açan en sık suçlanan ilaçlar NSAİİ'ler, antimalaryaller, amiodaron, sitotoksik ilaçlar, tetrasiklinler, ağır metaller ve psikotropik ilaçlardır (Resim 7). Güneşe maruziyet bu tabloyu kötüleştirir. Histolojik bulgular değişken olmasına rağmen sıklıkla damar veya deri ekleri gibi dermal yapılarla ilişkili olarak renkli partiküllerin dermal makrofajlarda konsantrasyon halinde bulunduğu gözlenir. Tedavi öncelikle güneş koruyucular kullanılmalıdır. Suçlanan ilacın tekrar kullanımından kaçınılmalıdır. Tedavide Q anahtarlı LASER veya fraksiyonel LASER denenebilir. Bazen mevcut hiperpigmentasyon kalıcı ya da dirençli olabilir.⁸⁰

İlaçla ilişkili tırnak bozuklukları: Farklı sınıflarda birçok ilaç tırnak bozukluğuna sebep olabilmektedir. İlaçların toksitesi sonucu matriks, tırnak yatağı, periungual doku ve tırnak damarlarında değişiklikler oluşabilmektedir. Bu bozukluklar klinikte; tırnak uzama hızında azalma, frajilite, diskolorasyon (*Mees çizgisi*), transvers çizgilenme (*Beau çizgilenmesi*), hiperpigmentasyon, onikolizis ile birlikte subungal aseptik abse, fotoonikoliz, paronişi, tırnak kıvrımında piyojenik granülom



Resim 7. Sjögren sendromu nedeniyle hidrosiklorokin (antimalaryal) kullanan hastada oral pigmentasyon.

olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bütün antineoplastik ajanlar tırnak uzama hızında azalmaya, *Mees* ve *Beau* çizgisine neden olabilirler. Tırnaktaki hiperpigmentasyon sıklıkla siklofosamid, hidroksiüre, floroprimidinler (5-FU), ve özellikle antrasiklinlerin (doksorubisin, daunorubisin) alımı sonrası gelişebilir. Ağrılı onikoliz ve subungual abseler, taksanların (paklitaksel) kullanımına bağlı ve antrasiklinlere bağlı oluşabilir. Batık tırnak, paronişi, ve piyojenik granülom sıklıkla tirozin kinaz inhibitörlerine bağlı meydana gelir.²⁶ Tedavi klinik tabloya göre belirlenir. Bazı tırnak değişiklikleri kalıcı olabileceği gibi bazı tablolarda sadece suçlanan ilacın kesilmesi ile geri dönebilmektedir.⁸¹

Psödoporfiri: Klinik ve histolojik özellik bakımından porfiriya kutanea tardaya benzer. Fakat serum, idrar ve fekal porfirin seviyelerinin normal saptanması, klinik bulguların sınırlı olması ve distrofik kalsifikasyon, dispigmentasyon, hipertrikozis, sklerodermoid özelliklerin olmaması ile porfiriya kutanea tardadan ayrılır.²⁸ Güneş gören alanlarda büllöz lezyonların oluşumu ve deri frajilitesi ile karakterizedir. Fotosentizasyona neden olacak tedaviler, hemodiyaliz ve kronik UV ışığı maruziyeti (psoralen + UVA) gibi pek çok neden etiyojide yer alabilir. NSAİ'ler, COX-2 inhibitörleri, tetrasiklinler, furosemid ve dapson psödoporfiriye en sık neden olan ilaçlardır. Etreinat, imatinib mesilat ve metformin kullanımıyla ilişkili psödoporfiri olguları da bildirilmiştir. Histolojisinde; subepidermal vezikülasyon ve minimal enflamatuvar infiltrat, porfiriya kutanea tardada görüldüğü gibi dermal papillalarda çiçeklerle süslenmiş görünüm ve bül tavanında dejenere olmuş keratinositler (tırtıl benzeri cisimcikler) izlenir. Tedavide sorumlu ajanın kesilmesi ve lokal yara bakımı yer alır. Bulguların gerilemesi birkaç ay alabilir.⁶⁵

Eritema nodozum: Eritema nodozum, pannikülitlerin en sık görülen klinik ve patolojik bir varyantı olup genellikle alt ekstremitelerde oluşan enflamatuvar, ağrılı nodüler lezyonlarla karakterizedir. En sık sorumlu tutulan ilaçlar arasında sülfonamidler, bromidler ve oral kontraseptifler yer almaktadır. Enfeksiyon sonrası antibiyotik alanlarda da eritema nodozum görülmekle birlikte bu tablonun enfeksiyona mı yoksa antibiyotiğe mi bağlı olduğu net değildir. Penisilin, dapson, oral kontraseptifler ilaç ilişkili eritema nodozumun en sık nedenidir. Erken lezyonlarda subkutanöz dokuda septaları içeren nötrofilik infiltrasyon gözlenir. Eritema nodozum tedavisi altta yatan nedene yönelik olmalıdır. Sıklıkla nodüller birkaç hafta içerisinde geriler. Aspirin, indometazin, naproksen gibi NSAİ'ler ve potasyum iyodür ağrının azaltılmasına yardımcı olabilir. Sistemik steroidler nadiren gerekir.⁸²

ÖZELLİK GÖSTEREN İLAÇLAR

Antikoagulanlar (varfarin-heparin)

Varfarin: Varfarine bağlı deri nekrozu, genellikle büyük yükleme dozlarının verilmesiyle ilişkili olarak tedavinin ilk 3-5 gününde ortaya çıkar.⁸³ Klasik olarak, venöz tromboembolizm için tedavi başlanan, fazla kilolu perimenopozal kadınlarda görüldüğü bildirilmektedir.⁸⁴ Deri lezyonları yağ dokusundan zengin alanlarda; ekstremitelerde, memelerde, gövdede ve peniste kırmızı plaklar şeklinde ortaya çıkar,

bül ve ülserasyon gelişimi olabilir (Resim 8). Plaklar, nekrotik hemorajik lezyonlara ilerler. Biyopside, interstisyel hemoraji ile birlikte kutanöz damarlarda fibrin trombüsü izlenir. Varfarin, antikoagülan faktörlerinin protein C ve protein S'nin daha hızlı baskılanması nedeniyle geçici hiperkoagülabilité durumuna neden olur.⁸⁵ Aynı zamanda, akiz fonksiyonel protein C eksikliği, heterozigot protein S eksikliği ve faktör V *Leiden* ile ilişkili olgular bildirilmiştir.³⁶ Tedavide varfarin kesilir, K vitamini ve heparin terapötik dozlarda kullanılır. Yeni oral antikoagülanlar alternatif etki mekanizmaları nedeniyle deri nekrozu ile ilişkili bulunmamıştır. Hatta bazı olgularda varfarine bağlı deri nekrozunu tedavi etmek için kullanılmışlardır.⁸⁶ Varfarine bağlı deri nekrozu geniş cerrahi debridman gerektirecek şekilde çok şiddetli olabilir ve mortalite riski vardır.

Heparin: Heparin, geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları ve nadiren erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları veya deri nekrozu gibi çeşitli deri reaksiyonlarını başlatabilir.³⁶ Gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonları, hem fraksiyone olmuş hem de düşük moleküler ağırlıklı heparinlerle, genellikle tedavinin ilk iki haftasında ortaya çıkar. Gecikmiş tip reaksiyonlar, en sık enjeksiyon bölgesinde lokalize eritem şeklinde görülür, fakat generalize ekzematöz veya makülopapüler reaksiyona ilerleyebilir. Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir ve anafilaktik (IgE aracılı) veya anafilaktoid (IgE aracılı olmayan) reaksiyonlar olarak görülür.⁸⁷ Klinik bulgular arasında lokalize veya generalize ürtiker, hipotansiyon, anjiyoö-



Resim 8. Varfarine bağlı deri nekrozu.

dem, alerjik rinokonjunktivit, taşikardi veya bronkospazm bulunur. Deri nekrozu, heparine bağlı immün aracılı trombositopenisi olan hastaların %10-20'sinde, fraksiyone edilmemiş veya düşük moleküler ağırlıklı heparinlerle bağlı olarak nadir ve yaşamı tehdit eden bir tedavi komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir.⁸⁸ Kutanöz nekroz lokal olarak ya da enjeksiyon bölgesinden uzakta (el, ayak parmakları) meydana gelen intradermal mikrovasküler trombozlardan kaynaklanır. Lezyonlar tedavinin başlamasından 3-15 gün sonra deri nekrozuna ilerleyen eritemli yamalar şeklinde ortaya çıkar. Heparine bağlı trombositopeni antikoagulan tedaviden yarar gören protrombotik bir durumdur. Ancak varfarin, venöz tromboz ve varfarine bağlı deri nekrozu riskini artırabileceği için akut durumda kullanılmaz.⁴ Yeni oral antikoagulanlar tedavide giderek daha fazla kabul görmekle birlikte, halen bu grupta onaylanmış tek tedavi argatrobandır.⁸⁹ Yaşlılarda muhtemelen ölüm riski daha yüksektir.

Altın: Altına bağlı reaksiyonların çoğunu dermatit (dizhidrotik ekzema, kontakt dermatit) ve stomatit oluşturur. Reaksiyonlar oldukça değişkendir ve diğer birçok deri hastalığını taklit edebilir. Pitriasis rozea, liken planus, psoriasis, eritema multiforme, pigmenter purpura ve vaskülit altına karşı bildirilen reaksiyonlar arasındadır. Hastaların çoğunda pruritus gelişir. Altınla ilişkili reaksiyonlarda latent süre ortalama 2 aydır (1 hafta-2 yıl). Çoğu durumda altının kesilmesiyle veya dozun azaltılmasıyla reaksiyonlar geriler. Topikal steroidler tedavide kullanılabilir.³⁶

Lityum: En yaygın görülen reaksiyonlardan biri psoriasisin tetiklenmesi veya şiddetlenmesidir. Akne ve akneiform erüpsiyonlar da yaygındır. Püstüler lezyonlar lizozomal enzim salınımı ve artmış nötrofil kemotaksisinin sonucu olabilir. Akne vulgarisin yaygın olarak görüldüğü bölgelere ek olarak ön kollarda ve bacaklarda akneiform lezyonlar görülebilir. Özellikle kadınlarda tedavinin ilk birkaç ayında saç dökülmesi de sıkça bildirilmiştir.⁹⁰

Halojenoderma: İyotlar, bromidler ve florürler gibi halojenlerin ağızdan alınması nadiren kutanöz ilaç reaksiyonlarına neden olabilir. İyodürler (deniz yosunu, tuz, amiodaron ve radyokontrast maddeler) tipik olarak yüzde akneiform lezyonlar yanında aynı zamanda veziküler, püstüler, hemorajik, süpüratif, nodüler ve ülseratif lezyonlara, mantar hastalığında görülen lezyonlara ve ürtikere neden olabilir. Parotis ve submandibular bezlerin şişmesi, daha önce iyoda bağlı kabakulak olarak tanımlanmıştır. İntravenöz radyo-kontrast maddenin uygulanmasına bağlı olarak görülen iyododerma, akut bir erüpsiyon olarak ortaya çıkar. Oral iyoda maruz kaldığında ise başlangıç sinsidir. Renal fonksiyonun azalması, radyo-kontrast kaynaklı iyododermada kolaylaştırıcı bir faktör olabilir. Amiodaron tipik olarak ışığa duyarlılığı ve deride mavimsi-gri bir renk değişikliğini uyarır. Bromidler, alt ekstremitede verrüköz, ülser plaklara neden olabilir. Sorumlu ajanın kesilmesi çoğu zaman tedavi için yeterlidir. 4-6 hafta boyunca dereceli olarak lezyonların düzelmesi beklenir.⁹¹

Biyolojik tedaviler: Biyolojikler sitokinler, antikolar ile füzyon proteinleri ve çözünebilir reseptör yapıları olmak üzere üç ana gruptur. Biyolojiklerin neden olduğu ilaç reaksiyonları hedefle ilişkili ve hedeften bağımsız reaksiyonlar (alerjik ve çapraz reaksiyonlar) olarak başlıca ikiye ayrılır. Hedefle ilişkili olanlar; sitokin salı-

nım sendromu, sitokin imbalans sendromu (otoimmünite, otoinflamasyon sendromu, enfeksiyon, onkogenezis) ve immünolojik patomekanizmalardan bağımsız yan etkiler olmak üzere kendi içinde üç grupta incelenir. Anti-CD-20 antikorlarından olan rituksimab veya ofatumumab, B-lenfositlerin yıkımdan sonra bir sitokin salınım sendromunu başlatabilir ve bu şekilde anafilaksiye benzeyen *Jarisch-Herxheimer* benzeri bir reaksiyonu tetikler. *Tocilizumab* (anti-IL6-reseptör antikoru) ve benzeri ajanlar da, hem erken tip alerjik reaksiyonlara hem de sitokin salınım sendromuna bağlı gecikmiş tip reaksiyonlara neden olabilir. Brentuksimab (anti-CD30 antikoru) olgularında, anafilaksi ortaya çıkabilir. Ancak patofizyolojisi hala belirsizdir. Ayrıca, infliksimab ve setuksimabı hedefleyen spesifik IgE antikorları, duyarlanmış hastaların serumunda tespit edilebilir. Olasılıkla infliksimaba doğrudan bir duyarlanma vardır. Ancak setuksimab için durum daha farklıdır. Primatlara ait olmayan memelilerin kas dokusundaki bir diglikozide karşı ilk duyarlanmadan sonra muhtemelen çapraz reaksiyon gelişir. Anti-IgE antikorları bile, anafilaktik reaksiyonlara neden olabilir. İmmün komplekslerin kompleman sistemini aktive edebildiğine ve bu nedenle anafilaksiye yol açabileceğine dair genel bir düşünce vardır. Bununla birlikte, omalizumab (anti-IgE antikoru), kompleman sisteminin bağlandığı IgE antikorlarının aynı bölgesine bağlandığından anafilaktik reaksiyonlar çok nadir görülür.¹

Epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR) inhibitörleri: EGFR inhibitörleri ve tirozin kinaz inhibitörleri çoğu hastada yüz, boyun ve gövde üst kısmında enflamatuvar akneiform erüpsiyona neden olmaktadır.³⁶

Sitokin tedavisi: Hematopoetik koloni uyarıcı faktörler, kemik iliği prekürsör hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını başlatan heterojen bir sitokin grubudur. En sık kemoterapiye sekonder gelişen nötropeni durumunda bu ajanlar (rekombinant insan granülositi veya granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör) uygulanırlar. Koloni stimüle edici faktörlerin ciddi kutanöz yan etkileri nadirdir. Bu yan etkiler nötrofilik dermatozlar ve nekrotizan vaskülit tablolarıdır.⁹² Nötrofil fonksiyonunun düzenlenmesi ve sekonder sitokin salınımı bu komplikasyonları tetikleyebilir.

İmmün kontrol noktası inhibitörleri: İmmün kontrol noktası inhibitörleri [sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4'ü (*CTLA-4*), programlanmış hücre ölüm proteini 1 (*PD-1*) veya programlanmış ölüm ligandı 1'i (*PD-L1*)] hedefleyen monoklonal antikolar yeni bir antikanser ajan sınıfıdır. Bu ajanların kullanımı ile kanser tedavisinde çığır açılmıştır. Ancak farklı etki mekanizmalarından dolayı immün ilişkili yan etkiler görülmektedir. Kutanöz yan etkiler de bu mekanizmaya bağlı hem anti-*PD-1* (nivolumab ve pembrolizumab) hem de anti-*CTLA-4* (ipilimumab, tremelimumab) ve yeni geliştirilen anti-*PD-L1* ajanlarında (atezolizumab, durvalumab, avelumab) ortaya çıkmaktadır. MPD, likenoid reaksiyonlar, ekzema benzeri reaksiyonlar, psoriasis (Resim 9 a,b), vitiligo, *DRESS*, *AGEP*, *Grover* hastalığı, pruritus, kserosis, BP (Resim 10 a,b,c), dermatomiyozit (Resim 11 a,b,c,d), vaskülit, *Sjögren* sendromu, saç ve tırnak değişiklikleri, akneiform ve papülopüstüler rozasea benzeri reaksiyonlar, sarkoidoz ve Sweet sendromu v.b. çok çeşitli deri reaksiyonlarına yol açtıkları bildirilmiştir. Erken ve uygun tedavi yanında ilaçların dozlarının azaltılmasıyla bu reaksiyonlar kontrol altına alınabilir.⁹³



Resim 9. a, b. Akciğer kanseri nedeniyle *Anti-PD 1* kullanan hastada psoriasis.



Resim 10. a, b, c. Akciğer kanseri nedeniyle *Anti-PD L1* kullanan hastada bullöz pemfigoid.



Resim 11. a, b, c, d. Akciğer kanseri nedeniyle *Anti-PD L1* kullanan hastada dermatomyozit.

Kaynaklar

1. Hoetzenecker W, Negeli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol* 2016;38(1):75-86.
2. French LE, Prins C. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: Bologna JL, Jorrizo JL, Schaffer JV, eds. *Dermatology*, 3rd ed. New York: Elsevier;2013. vol 3.p. 319-34.
3. Bircher AJ, Scherer K. Delayed cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Med Clin North Am* 2010; 94(4): 711-25.
4. Young JWS, Shear NH. Cutaneous Drug Reactions in the Elderly. *Drugs Aging*. 2017;34(9):655-2.
5. Scherer K, Spoerl D, Bircher AJ. Adverse drug reactions to biologics. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8(6):411-26

6. Balakirski G, Merk HF. Cutaneous Allergic drug Reactions: Update on Pathophysiology, Diagnostic Procedures and Differential Diagnostic. *Cutan Ocul Toxicol* 2017; 36(4):307-16.
7. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, Kimura H, Horikawa T, Nakajima K, et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2007; 157(5):934-40.
8. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Group EEDAI. Skin test concentrations for systemically administered drugs—an ENDA/ EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68(6):702-12.
9. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy* 2015; 70(11):1393-405.
10. Sicherer SH, Leung DY. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2014. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(2):357-67.
11. Porebski G, Pecaric-Petkovic T, Groux-Keller M, Bosak M, Kawabata TT, Pichler WJ. In vitro drug causality assessment in Stevens-Johnson syndrome—alternatives for lymphocyte transformation test. *Clin Exp Allergy* 2013; 43(9):1027-37.
12. Polak ME, Belgi G, McGuire C, Pickard C, Healy E, Friedmann PS, et al. In vitro diagnostic assays are effective during the acute phase of delayed-type drug hypersensitivity reactions. *Br J Dermatol* 2013; 168(3):539-49.
13. Rozieres A, Hennino A, Rodet K, Gutowski MC, Gunera-Saad N, Berard F, et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. *Allergy* 2009; 64(4):534-42.
14. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69(4):420-37.
15. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001; 137:765-70.
16. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986; 256(24):3358-63.
17. Nigen S, Knowles SR, Shear NH. Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. *J Drugs Dermatol* 2003; 2(3):278-99.
18. Hausermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis* 2004; 51(5-6):297-310.
19. Thyssen JP, Maibach HI. Drug-elicited systemic allergic (contact) dermatitis—update and possible pathomechanisms. *Contact Dermatitis* 2008; 59:195-202.
20. Stern RS, Shear NH. Cutaneous reactions to drugs and biological modifiers. In: Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, Wintroub BU eds. *Cutaneous Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1996. Vol 1, p.412.
21. Korkij W, Soltani K. Fixed drug eruption. A brief review. *Arch Dermatol* 1984; 120(4):520-24.
22. Shiohara T. Fixed drug eruption: pathogenesis and diagnostic tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9(4):316-21.
23. Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T. In vivo dynamics of intraepidermal CD8+ T cells and CD4+ T cells during the evolution of fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 2008; 158(6):1230-12.
24. Temiz SA, Özer İ, Ataseven A, Findik S. A case of entecavir-associated bullous fixed drug eruption and a review of literature. *Turk J Gastroenterol* 2019; 30(3):299-30.
25. Cho YT, Lin JW, Chen YC, Chang CY, Hsiao CH, Chung WH, et al. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(3):539-48.
26. Brahim N, Routier E, Raison-Peyron N, Tronquoy AF, Pouget-Jasson C, Amarger S et al. A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatol* 2010; 20(4):461-4.
27. Park CO, Kupper TS. The emerging role of resident memory T cells in protective immunity and inflammatory disease. *Nat Med* 2015; 21(7):688-97.
28. Watanabe R, Gehad A, Yang C, Scott LL, Teague JE, Schlapbach C, et al. Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Sci Trans Med* 2015; 7(279):279ra239.

29. Liu L, Zhong Q, Tian T, Dubin K, Athale SK, Kupper TS. Epidermal injury and infection during poxvirus immunization is crucial for the generation of highly protective T cell-mediated immunity. *Nat Med* 2010;16(2):224–27.
30. Lin T-K, Hsu MM-L, Lee JY-Y. Clinical resemblance of widespread bullous fixed drug eruption to Stevens–Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis: report of two cases. *J Formos Med Assoc* 2002;101(8):572–6.
31. Simon RA, Namazy J. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24(3):239–52.
32. Blanca-López N, Ariza A, Doña I, Mayorga C, Montañez MI, Garcia-Campos J, et al. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. *Clin Exp Allergy* 2013;43(5):560–7.
33. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Aspirin-exacerbated cutaneous disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33(2):251–62.
34. Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, Koehler P, Wieser H. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2016 Jan;46(1):10-20.
35. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Udem BJ, Kulka M, et al. Identification of a mast cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature* 2015; 519(7542):237–41.
36. Samel AD, Dellavalle RP, Mochenhaupt M, Corona M. Drug Eruptions (2018). https://www.up-to-date.com/contents/drug-eruptions?search=drug%20eruption&source=search_result&select-dTitle=1~150 (Erişim Tarihi: Temmuz 2019)
37. Piller LB, Ford CE, Davis BR, Nwachuku C, Black HR, Oparil S, et al. Incidence and predictors of angioedema in elderly hypertensive patients at high risk for cardiovascular disease: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8(9):649–56; quiz 657–8.
38. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(2):434-42.
39. Simons FE, Arduzzo LR, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162(3):193-204.
40. Harduar-Morano L, Simon MR, Watkins S, Blackmore C. Algorithm for the diagnosis of anaphylaxis and its validation using population-based data on emergency department visits for anaphylaxis in Florida. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(1): 98–104e4.
41. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999–2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(6):1318–28e7
42. Lieberman P, Simons FER. Anaphylaxis and cardiovascular disease: therapeutic dilemmas. *Clin Exp Allergy* 2015;45(8): 1288–95.
43. Kawano T, Scheuermeyer FX, Stenstrom R, et al. Epinephrine use in older patients with anaphylaxis: clinical outcomes and cardiovascular complications. *Resuscitation* 2017;112:53–8.
44. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23(2):201–16.
45. Kumar R, Das A, Das S. Management of Stevens-Johnson Syndrome-Toxic Epidermal Necrolysis: Looking Beyond Guidelines! *Indian J Dermatol* 2018;63(2):117-24.
46. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129(1):92–6
47. Chang YS, Huang FC, Tseng SH, Hsu CK, Ho CL, Sheu HM. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. *Cornea* 2007; 26(2):123–29.
48. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115(2):149–53.
49. Magina S, Lisboa C, Leal V, Palmares J, Mesquita-Guimaraes J. Dermatological and ophthalmological sequelae in toxic epidermal necrolysis. *Dermatology* 2003;207(1):33–6.

50. Lipowicz S, Sekula P, Ingen-Housz-Oro S, Liss Y, Sassolas B, Dunant A, et al. Prognosis of generalized bullous fixed drug eruption: comparison with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2013;168(4):726–32.
51. Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011;364(12):1126–33.
52. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008; 14(12):1343–50.
53. Feoktistova M, Leverkus M. Programmed necrosis and necroptosis signalling. *FEBS J* 2015;282(1):19–31.
54. Gagliani N, Vesely MC, Iseppon A, Brockmann L, Xu H, Palm NW, et al. Th17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation. *Nature* 2015;523(7559):221–5.
55. Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(5):941–7.
56. Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with metaregression of observational studies. *Int J Dermatol* 2015; 54(1):108–15.
57. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169:1071
58. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, Roujeau JC. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124(7):588–97.
59. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol* 2009;182(12): 8071–79
60. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001;137(3):301–4.
61. Chung WH, Chang WC, Lee YS, Wu YY, Yang CH, Ho HC, et al. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 2014; 312(5):525–34.
62. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001; 28(3):113–119
63. Momin SB, Del Rosso JQ, Michaels B, Mobini N. Acute generalized exanthematous pustulosis: an enigmatic drug-induced reaction. *Cutis* 2009; 83(6):291–8
64. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991; 127(9):1333–38
65. Diaz L, Ciurea AM. Cutaneous and systemic adverse reactions to antibiotics. *Dermatol Ther* 2012; 25(1):12–22.
66. Tresch S, Cozzio A, Kamarashev J, Harr T, Schmid-Grendelmeier P, French LE, et al. T cell-mediated acute localized exanthematous pustulosis caused by finasteride. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(2):589–94.
67. Copaescu AM, Bouffard D, Masse MS. Acute generalized exanthematous pustulosis simulating toxic epidermal necrolysis: case presentation and literature review. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16:9.
68. Du-Thanh A, Kluger N, Bensalleh H, Guillot B. Drug-induced acneiform eruption. *Am J Clin Dermatol* 2011;12(4):233–45.
69. Calabrese LH, Duna GF. Drug-induced vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8(1):34–40
70. Brenner S, Goldberg I. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol* 2011;29(4):455–7.
71. Korman NJ, Eyre RW, Zone J, Stanley JR. Drug-induced pemphigus: autoantibodies directed against the pemphigus antigen complexes are present in penicillamine and captopril induced pemphigus. *J Invest Dermatol* 1991;96:273–6.

72. Nishie W. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor-associated bullous pemphigoid: a recently recognized autoimmune blistering disease with unique clinical, immunological and genetic characteristics. *Immunol Med* 2019;42(1):22-28.
73. Onodera H, Mihm MC Jr, Yoshida A, Akasaka T. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis. *J Dermatol* 2005;32(9):759-64.
74. Thompson DF, Skaehill PA. Drug-induced lichen planus. *Pharmacotherapy* 1994(5); 14:561-71.
75. Teoh L, Moses G, McCullough MJ. A review and guide to drug-associated oral adverse effects-Oral mucosal and lichenoid reactions. Part 2. *J Oral Pathol Med* 2019;48(7):637-46.
76. Crowson AN, Magro CM. Antidepressant therapy. A possible cause of atypical cutaneous lymphoid hyperplasia. *Arch Dermatol* 1995; 131(8):925-9.
77. Yang CH, Lin WC, Chuang CK, Chang YC, Pang ST, Lin YC, et al. Hand-foot skin reaction in patients treated with sorafenib: a clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy. *Br J Dermatol* 2008; 158(3):592-6.
78. Lowe GC, Lowe G, Henderson CL, Hansen CB, Sontheimer RD. A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2011;164(3):465-72
79. Funke AA, Kulp-Shorten CL, Callen JP. Subacute cutaneous lupus erythematosus exacerbated or induced by chemotherapy. *Arch Dermatol* 2010;146(10):1113-6.
80. Dereure O. Drug-induced skin pigmentation. Epidemiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001;2(4):253-62.
81. Dinçer D. Dermatolojide İlaç Reaksiyonları. *Turk J Dermatol* 2013; 7: 179-84.
82. Requena L, Requena C. Erythema nodosum. *Dermatol Online J* 2002;8(1):4.
83. Nazarian RM, Van Cott EM, Zembowicz A, Duncan LM. Warfarin-induced skin necrosis. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(2):325-32.
84. Miura Y, Ardenghy M, Ramasastry S, Kovach R, Hochberg J. Coumadin necrosis of the skin: report of four patients. *Ann Plast Surg* 1996;37(3):332-7.
85. McGehee WG, Klotz TA, Epstein DJ, Rapaport SI. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. *Ann Intern Med* 1984;101(1):59-60.
86. Bakoyiannis C, Karaolanis G, Patelis N, Maskanakis A, Tsaples G, Klonaris C, et al. Dabigatran in the treatment of warfarin-induced skin necrosis: a new hope. *Case Rep Dermatol Med* 2016;2016: 3121469.
87. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced anaphylactic and anaphylactoid reactions: two distinct but overlapping syndromes. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8(2):129-44.
88. Handschin AE, Trentz O, Kock HJ, Wanner GA. Low molecular weight heparin-induced skin necrosis-a systematic review. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390(3):249-54.
89. Skelley JW, Kyle JA, Roberts RA. Novel oral anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2016;42(2):172-8.
90. Gupta AK, Knowles SR, Gupta MA, Jaunkalns R, Shear NH. Lithium therapy associated with hidradenitis suppurativa: case report and a review of the dermatologic side effects of lithium. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32(2):382-6.
91. Crowson AN, Brown TJ, Magro CM. Progress in the understanding of the pathology and pathogenesis of cutaneous drug eruptions: implications for management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(6):407-28.
92. Johnson ML, Grimwood RE. Leukocyte colony-stimulating factors. A review of associated neutrophilic dermatoses and vasculitides. *Arch Dermatol* 1994; 130(1):77-81.
93. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(3):345-61.

9

İlaç Reaksiyonlarında Tanısal Testler

Rafet KOCA

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bir ilacın profilaktik, tanısal ve tedavi edici dozlarda verildiğinde oluşturduğu beklenmeyen ve istenmeyen zararlı etkiyi ilaç reaksiyonu olarak tanımlanmıştır.¹ Advers ilaç reaksiyonları (AİR) sık görülmektedir. Hastanede yatan hastaların %10-20'sinde ve genel nüfusun yaklaşık %7'sinde görülür. Tedavi altında olan bir hastanın şikayetleri alevlendiğinde veya yeni bir tıbbi problem ortaya çıkması durumunda ayırıcı tanıda AİR'nin düşünülmesi gerekmektedir. AİR'ler, *Rawlins* ve *Thompson* tarafından dört tipte sınıflandırılmıştır.² Buna göre:

Tip A ilaç reaksiyonlar; sık görülen (%80), duyarlanma gerektirmeyen (herhangi bir kişide oluşabilen) ve önceden tahmin edilebilen reaksiyonlardır. Bu tür reaksiyonlar ilacın farmakolojik ve toksik özelliklerine bağlı olarak oluşur. Bu nedenle önceden tahmin edilebilen doza bağımlı reaksiyonlardır. Dozun azaltılması ya da ilacın kesilmesi şikayetlerin azalmasını sağlar.

Tip B ilaç reaksiyonlar; nadiren (%10-15) görülen, duyarlı kişilerde oluşan ve önceden tahmin edilemeyen reaksiyonlardır.

Tip C ilaç reaksiyonlar; uzun süre tedavi ile ilişkili (örneğin benzodiazepin ilişkili) reaksiyonlardır.

Tip D ilaç reaksiyonlar; karsinojenik ve teratojenik etkileri olan reaksiyonlardır.

Alerjik ilaç reaksiyonları veya aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak da bilinen immün aracılı AİR'ler Tip B grubuna girmektedir. Bunun dışında ilaç intoleransı, psödoalerjik reaksiyonlar ve idiyosenkrazi Tip B grubunda yer alan diğer reaksiyonlardır. İmmün aracılı ilaç reaksiyonları *Gell* and *Coombs* sınıflandırmasına göre dört gruba (Tip I-IV) ayrılmaktadır. İmmün aracılı kutanöz ilaç reaksiyonları çoğunlukla Tip-I ve Tip-IV mekanizma ile oluşmaktadır.³

Dünya alerji organizasyonu immünolojik ilaç reaksiyonlarını ilaç alımı ve reaksiyonun başlamasına göre iki gruba ayırmaktadır:⁴ **1) Erken tip:** Semptom ve bulgular bir saat içinde (saniyeler, dakikalar veya bir saat) başlar. Bu grupta ürtiker, anjioödem ve anafilaksi yer almaktadır. **2) Geç tip:** Semptom ve bulgular bir saat sonra (saatler veya haftalar veya aylar sonra) başlar. Bu grupta ise makülopapüler döküntüler, sabit (fiks) ilaç döküntüsü, vaskülit, büllöz döküntüler, *Stevens-Johnson* sendromu (*SJS*), toksik epidermal nekrolizis (*TEN*), eozinofili ve sistemik belirtiler ile giden ilaç döküntüsü (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS*), akut jeneralize ekzantematöz püstülöz (*Acute Generalised Exanthematous Pustulosis: AGEP*) gibi kutanöz ilaç döküntüleri yer alır.⁴

Kutanöz ilaç reaksiyonlarında yaklaşım ilaca maruz kalınan süreye ve reaksiyonun oluşma zamanı arasındaki korelasyona, klinik paterne, ilgili ilacın etki mekanizmasına, sorumlu bileşiğin oluşturduğu önceki yan etki deneyimlerine ve alta yatan koşullara bağlıdır.³ Özellikle kutanöz ilaç reaksiyonlarında tanı her zaman kolaylıkla konulamaz. Her ne kadar klinik semptom ve bulgular hekime yardımcı olsa da, sorumlu ilacın tespit edilmesi zor olabilir. Özellikle çok sayıda ilaç kullanan kişilerde tanısal sorun daha da büyümektedir. Kutanöz ilaç reaksiyonlarında tanı anamnez ile başlar. "Karşılaşılan durum gerçek bir ilaç alerjisi midir?" sorusu cevaplanmalıdır. Gerçek ilaç alerjilerinde en sık görülen belirtiler deri döküntüleri ve anafilaktik reaksiyondur. Standart hale getirilmiş tek bir tanı testi ilaç alerjisini doğrulayamaz. Bu nedenle immün aracılı ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları ve sorumlu ilaçların özellikleri, maruz kalınan süre, reaksiyon oluşma zamanı ve klinik bulgu-

lar bilinmelidir. Kutanöz ilaç reaksiyonları tanısında ilk basamak iyi bir anamnez almak olmalıdır.⁴ İkinci basamakta ise iyi bir fizik muayene yapılmalıdır. Klinik olarak hangi tip döküntü ile karşı karşıya olduğumuzu tanımlamalıyız. Bu şekilde hangi tip reaksiyon (erken mi? geç mi?) ile karşı karşıya olduğumuzu anlarız. Üçüncü basamakta laboratuvar testleri yer almaktadır. Tanısal zorluk yaşadığımız olgularda biyopsi önemli bir seçenektir.⁵

Kutanöz ilaç reaksiyonlarında çok sayıda tanısal test mevcuttur. Tanısal testler sadece immünolojik ilaç reaksiyonları için uygulanabilen testlerdir. Bu testler *in vivo* ve *in vitro* testler olarak ikiye ayrılmaktadır. *İ vivo* testler deri testleri olarak da bilinmektedir. *İ vitro* testler sadece uygun laboratuvar şartlarında yapılan pahalı testlerdir. İlaç reaksiyonlarında kullanılan tanısal *in vivo* ve *in vitro* testler Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu testlerin uygulanışı ve değerlendirilmesi reaksiyonun tipine göre değişmektedir. Erken ve geç tip reaksiyonlarda yapılabilecek testler Tablo 2'de gösterilmiştir.

İLAÇLARLA DERİ TESTLERİ

İlaç reaksiyonlarında tanısal araştırma; ayrıntılı hasta geçmişi ve reaksiyon tipinin doğru bir şekilde belirlenmesini, ardından uygun *in vivo* ve *in vitro* testlerin yapılmasını içermektedir. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları tanısında deri testleri çok önemlidir. Deri testlerinin (yama, delme, intradermal) gerçekleştirilmesi oldukça kolaydır ve ilaç reaksiyonlarında sorumlu ilacın tespitinde yardımcı olabilir. İritan olmayan ilaç konsantrasyon düzeylerinin ve optimal taşıyıcıların saptanmasındaki

Tablo 1. İlaç reaksiyonlarında kullanılan tanısal *in vivo* ve *in vitro* testler

İ vivo testler	İ vitro testler
Yama (epikutan) testi	<i>RAST</i>
Deri delme (<i>prick</i>) testi	<i>ELISA</i>
Intradermal test	Mast hücre degranülasyon testi
	Bazofil aktivasyon testi
	LTT/LAT
	β -glukuronidaz düzeyi ölçümü
	<i>MIF</i> aktivitesi
	INF-gama salınım testi
	Hücre tarama yöntemi

RAST: Radioallergosorbent test **ELISA:** Enzyme-linked immunosorbent assay, **LTT/LAT:** Lenfosit transformasyon/aktivasyon testi, **MIF:** Migratory inhibitor factor, **INF:** İnterferon, **ELISpot:** Enzyme-linked immune absorbent spot.

Tablo 2. Erken ve geç tip reaksiyonlarda yapılabilecek testler

	Erken tip reaksiyon	Geç tip reaksiyon
İnvitro testler	Deri yama testi (erken okuma-20')	Deri yama testi
	Deri delme testi	İntradermal test (geç okuma)
	İntradermal test (erken okuma-20')	
İnvivo testler	<i>RAST</i>	LTT/LAT
	<i>ELISA</i>	<i>MIF</i> aktivitesi
	Mast hücre degranülasyon testi	INF- γ salınım testi
	Bazofil aktivasyon testi	<i>ELISA</i>
	Radyoimmün analiz	<i>ELISpot</i>

RAST: Radioallergosorbent test *ELISA*: Enzyme-linked immunosorbent assay, *LTT/LAT*: Lenfosit transformasyon/aktivasyon testi, *MIF*: Migratory inhibitor factor, *INF*: İnterferon, *ELISpot*: Enzyme-linked immune absorbent spot.

zorluklar nedeni ile deri testlerinin uygulanması ve yorumlanması kolay değildir. Bu nedenle zaman zaman *EAACI-DAIG/ENDA* (European Academy of Allergy and Clinical Immunology-Drug Allergy Interest Group / European Network of Drug Allergy) uzmanları test için uygun konsantrasyonları yayınlamıştır.⁶ Tip I reaksiyonlar için olan deri testleri, kapsamlı klinik deneyimler ile desteklenmiştir. Ancak çoğu ilaç için standart hale getirilmemiş veya onaylanmamıştır. İnvitro testler, yüksek duyarlılıklarından dolayı deri testlerinin yerini halen dolduramamaktadır. Çoğu araştırmacı deri testlerinin akut reaksiyondan 1-6 ay sonra yapılmasını önermektedir. Çünkü efektör hücreler ve spesifik immünoglobulin (Ig)E antikorları reaksiyonun akut döneminde geçici olarak azalabilir. Testlerin hassasiyeti zaman içinde azalabileceğinden, reaksiyondan sonraki ilk yılda yapılmalıdır. Sistemik kortikosteroidlerin veya immünosüpresif ilaçların kesilmesinden en az bir ay sonra test yapılmalıdır.⁷ Bazı ilaçlarda, deri testlerinin ilacın rolünü doğrulamak için kabul edilebilir bir özgüllüğü vardır. Bununla birlikte, negatif deri testleri şüpheli bir hikaye durumunda immün aracılı aşırı duyarlılığı dışlamak için yeterli duyarlılığa sahip değildirler. Deri testleri öncesinde ara verilmesi gereken ilaçların listesi ve süreleri Tablo 3'de verilmiştir.⁸ Deri testlerinin yapıış sırası önemlidir. Öncelikle yama testi ile başlanmalı, ardından deri delme testi (DDT) ve son olarak intradermal test (İDT) uygulanmalıdır. Deri testleri tercihen ticari ilacın kendisi, mümkünse saf hali ve taşıyıcısı ile yapılmalıdır. Erken okunan yama testi (20 dakika sonra), DDT ve İDT erken tip reaksiyonlarda, yama testi ve geç okunan İDT ise geç tip reaksiyonlarda kullanılan deri testleridir.^{8,9}

Tablo 3. Deri testleri öncesinde ara verilmesi gereken ilaçların listesi ve süreleri

İlaç	Erken reaksiyon	Geç reaksiyon
H1 antihistamin	5 gün	-
Sistemik kortikosteroid		
Uzun, <10 mg prednizolon	-	-
Uzun, >10 mg prednizolon	3 hafta	3 hafta
Kısa, < 50 mg prednizolon	3gün	-
Kısa, > 50 mg prednizolon	7 gün	1 hafta
Topikal kortikosteroid	7 gün	2 hafta
β 2 agonist	5 gün	-
Antidepresan (imipramin, fenotiazin)	5 gün	-
Lökotrien düzenleyiciler	>1 hafta	-
Uzun etkili teofilin	1-2 gün	-
ACE inhibitörleri	1 gün	1 gün
İpratropium bromür	6-8 saat	-

ACE: anjiotensin dönüştürücü enzim

İLAÇLARLA YAMA TESTİ (EPİKUTAN TEST)

Hem erken hem de geç tip reaksiyon varlığında kullanılabilir. Burada önemli olan sorumlu olduğu düşünülen ilacın yama testine uygun formülasyonda hazırlanmasıdır.

Ticari preparatlarla yama testi hazırlama: Tabletler doğrudan ezilerek, kapsüller açılıp içindeki toz, drajelerin dışındaki renkli tabaka soyulduktan sonra ezilerek, sıvılar doğrudan ve kapsüllerin kendileri serum fizyolojik içinde ıslatıldıktan sonra yama testi için kullanılabilirler. Bu ticari formdaki preparatlar en az %30 konsantrasyonda vazelin veya su içinde iyice karıştırılıp hazırlanmalıdır. Sıvı preparatlar ise doğrudan su içinde %30 oranında sulandırılır.^{10,11}

Saf preparatlarla yama testi hazırlama: İlacın saf formu tedarikçi firmadan elde edilebilirse %10 konsantrasyonda hazırlanmalıdır.

Test ürünlerinin vazelin, su ve alkol içinde hazırlanması uygundur. Östrojen ve progesteron gibi steroid hormonların alkol içinde hazırlanması daha uygundur.¹² Hazırlanan ürünler bir kişi için kullanılmalı ve bir günden daha fazla bekletilmemelidir.

Tüm bunların yanında taşıyıcı, boyar ve koruyucu maddeler de sulandırmadan veya %10 konsantrasyonda hazırlanarak test edilmelidir. TEN, SJS, DRESS ve gene-

ralize fiks ilaç reaksiyonu gibi şiddetli reaksiyonlarda veya asiklovir, karbamezapin ve psödoefedrin ile test yaparken çok dikkatli olunmalıdır. Şiddetli reaksiyonlarda ve bu ilaçlarla yapılan yama testleri sırasında ilaç döküntüsünün yeniden alevlenebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle bu ilaçların ticari veya saf formlarının önce %0,1'lik seyreltme ile başlanmalı ve test negatif ise %1 daha sonra %10 seyreltme ile teste devam edilmelidir.⁷

Yama testinin uygulanması ve okunması: Yama testi yapışkan bantlara yerleştirilmiş odacıkların (*Finn Chambers, Van der Bend Square Chambers* veya *IQ Chambers*) içine yerleştirilen alerjenlerin sırtın üst bölümüne uygulanması ile yapılır. Sabit ilaç döküntüsünde daha önce reaksiyon gelişen hafif pigmente deri alanına test uygulanması daha uygundur. Genel uygulama şekli standart yama testindeki gibidir.

Erken tip kutanöz reaksiyondan şüphe ediliyorsa yama testi 20 dakika sonra açılıp ürtikeryel bir döküntü açısından değerlendirilmelidir. Özellikle beta laktam antibiyotikler, neomisin, gentamisin, basitrasin ve diklofenak gibi ilaçlarla yapılan testlerde erken okuma önemlidir. Eğer test negatif ise hastaya DDT ardından İDT uygulanmalıdır.¹³ Geç tip kutanöz reaksiyondan şüphe ediliyorsa test 48 saat sonra açılır ve Uluslararası Kontakt Dermatit Çalışma Grubu'nun değerlendirme ölçeğine göre okunur. Geç değerlendirme açısından 96. saat ve gerekirse bir hafta sonra tekrar değerlendirilmelidir.¹⁴ Yama testi önceliği olan kutanöz ilaç döküntüleri ve sonucu anlamlı olan ilaçların listesi Tablo 4 ve Tablo 5'de verilmiştir.

Fotoyama testi, ilaca bağlı fotoalerjik veya fototoksik reaksiyonlardan şüphelenildiğinde kullanılır. İlaç sırt bölgesine simetrik olarak çift taraflı yapıştırılır. Bir taraftaki bant tercihen 24 saat sonra fakat kolaylık olması bakımından 48 saat sonra açılır ve değerlendirilir. Daha sonra 5 J/cm² UVA uygulanıp opak bir materyalle kapatılıp tekrar 72. ve 96. saatte değerlendirilir.¹⁵

Yanlış pozitif ilaç yama testi çok nadir gözlenen bir sonuçtur. Genellikle saf olmayan vazelin ve etil alkol ile duyarlanmaya bağlı olarak oluşmaktadır. Özellikle formü-

Tablo 4. Yama testi önceliği olan kutanöz ilaç alerjileri

Yama testi önceliği olan kutanöz ilaç alerjileri
Makülopapüler döküntüler
Fiks (sabit) ilaç döküntüsü
Sistemik kontakt dermatit
AGEP
DRESS
Likenoid ilaç döküntüsü
Fotoalerjik döküntüler

AGEP: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (akut jeneralize ekzantematöz püstüloz), **DRESS:** Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (eozinofili ve sistemik belirtiler ile giden ilaç döküntüsü)

Tablo 5. İlaç erüpsiyonlarında yama testi sonucu anlamlı bulunan ilaçlar

hdrhsrhrh
Aromatik antikonvülzanlar (fenitoin, karbamezepin)
β-laktam antibiyotikler (amoksisilin)
Aminopenisilinler
Kortikosteroidler
Ko-trimoksazol
Diltiazem
Tetrazepam
Pristinamisin

lünde sodyum lauril sülfat içeren ticari preparatlarla yapılan testlerde iritasyona bağlı yanlış pozitif sonuçlar gözlenebilir. İlaçlarla yapılan deri testlerinin negatif prediktif değeri düşüktür. Yani ilaç döküntüsüne neden olduğu düşünülen bir ilaç ile yapılan yama testinin negatif çıkması o ilacın masum olduğunu kanıtlamaz. İlaç yama testi sonucu negatif çıkan hastalarda DDT ve İDT ile devam edilmelidir.^{6,8,10}

İLAÇLARLA DERİ DELME TESTİ (DDT, PRICK TEST)

Deri delme testi, lanset veya özel bir aletle derinin delinmesi suretiyle bir alerjen çözeltilisinin epidermodermal birleşme bölgesine uygulanmasıdır. Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarına (Tip I, IgE aracılı) neden olan ilaçların tespitinde kullanılır. Yama testinde olduğu gibi ilacın ticari veya saf formu kullanılarak yapılabilir. Genellikle ilacın farmakolojik özelliklerine göre, teste 1:1-1:100 seyreltme ile başlanmaktadır. Düşük konsantrasyonda başlanmalı ve test negatif çıktıkça konsantrasyon 10 kat artırılarak devam edilmez. Ürtiker öyküsü olan hastalarda teste 1:1000 seyreltme ile başlanması daha güvenlidir. Sulandırma genellikle %0,9 serum fizyolojik (SF) ile yapılır. Pozitif kontrol olarak 10 mg/ml histamin ve negatif kontrol olarak %0,9 SF kullanılır. Test klasik DDT'de olduğu gibi ön kol iç yüze uygulanır. Uygun seyreltmede hazırlanan çözelti, negatif ve pozitif kontrol ön kol iç yüze 3 cm aralıklarla damlatılır. Daha sonra her bir damlacığın ortasından lanset veya standardize edilmiş özel ticari aplikatörler ile deri hafifçe delinir. Derinin kanatılmamasına dikkat edilmelidir. Uygulanan test 15-20 dakika sonra değerlendirilir. Negatif kontrolden 3 mm ya da daha büyük bir reaksiyon (eritem veya ürtiker papülü) pozitif olarak kabul edilir. Tüm hastalarda 24 saat sonra geç cevap açısından ikinci bir değerlendirme yapılmalıdır. İlaça ait tüm taşıyıcı ve koruyucuların da test edilmesi unutulmamalıdır.^{7,13}

İLAÇLARLA İNTRADERMAL TEST (İDT)

Deri delme testi negatif çıkan hastalarda teste İDT ile devam edilmelidir. İDT'nin bir tür provokasyon testi olduğu ve özellikle şiddetli ilaç reaksiyonu hikayesi olanlarda reaksiyonun tetiklenmesine neden olabileceği unutulmamalıdır. İDT hem erken tip hem de geç tip reaksiyondan sorumlu olan ilacın saptanmasında kullanılabilir. Test sadece enjekte edilebilir steril solüsyonlarla yapılmalıdır.⁶ İlacın farmakolojik özelliklerine göre 1:10.000-1:100 seyreltme ile başlanmalıdır. Şiddetli ilaç reaksiyonu veya döküntüsü hikayesi olan hastalarda İDT uygulanması kontrendikedir. İlaç çözeltisi, 30 G insülin enjektörü ile (30-45 derecelik bir açı ile girilerek) ön kol iç yüzeyde 3 mm'lik bir kabartı oluşturacak şekilde intradermal 0,02-0,05 ml (önerilen 0,04 ml) enjekte edilir. Negatif ve pozitif kontrol de aynı yöntem ile uygulanmalıdır. Test yarım saat sonra değerlendirilir. 6 mm ve daha büyük bir papül pozitif olarak kabul edilir. Eğer test negatif ise konsantrasyon 10 kat artırılarak 1:1 seyreltmeye gelinceye kadar devam edilir. Yarım saat sonra pozitif çıkan test erken tip bir ilaç reaksiyonunu göstermektedir. Geç tip reaksiyon açısından test 6-24 saat sonra ve gerekirse 1 hafta sonra tekrar değerlendirilir. Bu durumda infiltre ve eritemli bir papül pozitif olarak kabul edilir. Geç pozitif test sonucu geç tip reaksiyonu göstermektedir.^{7,14}

Intradermal test için hazırlanan ilaç çözeltisi iki saat içinde kullanılmalıdır. Seyreltilmeyen maddelerin iritasyon yapma potansiyeli yüksektir. Test esnasında damar yolu açık tutulmalı, solunum ve kardiyak göstergeler izlenmeli ve test sonrası hasta altı saat takip edilmelidir.⁹

Intradermal test DDT'den ve yama testinden daha duyarlı bir testtir. İDT'nin duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür. Yanlış pozitif reaksiyon riski yüksektir. Özellikle yüksek konsantrasyonlarda oluşan iritasyon yanlış pozitifliğe neden olabilir.¹⁶

İLAÇLARLA İNVİTRO TESTLER

Negatif deri testleri veya ciddi hayatı tehdit edici reaksiyonlar söz konusu olduğunda, özellikle provokasyon testi mümkün olmadığında veya deri testlerinin risk oluşturduğu durumlarda laboratuvar incelemeleri yararlı olabilir. Erken tip reaksiyonlar için kullanılacak testler arasında; bazofil histamin düzeyi ölçümü, triptaz düzeyi ölçümü, bazofil aktivasyon testi, serum spesifik IgE tahlili (*radioallergosorbent test, RAST*), enzim bağımlı immunosorbent tahlili (*ELİSA*), sisteinil lökotrien salınım testi (hücrel antijen uyarım testi, *CAST*) yer almaktadır. Lenfosit transformasyon/aktivasyon testi, enzim bağımlı immüno-spot test (*ELISpot*), interferon (İNF) gamma salınım testi ve makrofaj göçünü önleyen faktör (*migratory inhibitor factor; MIF*) aktivite ölçümü geç tip reaksiyonlar için kullanabilecek invitro testler arasında yer almaktadır.^{17,18}

Triptaz Düzeyi Ölçümü

Tip I (erken tip) reaksiyonları değerlendirmek için kullanılır. Triptaz IgE aracılığıyla veya doğrudan uyarı ile mast hücrelerinden salınmaktadır. Yarılanma ömrü 90-

120 dakikadır. Kan örneği almanın en uygun zamanı, düşük dereceli reaksiyonlarda ilk 15-60 dakika iken, şiddetli reaksiyonlarda 30-120 dakikadır. Triptaz miktarı reaksiyonun şiddeti ile orantılıdır. Çok şiddetli reaksiyonlarda triptaz düzeyi altı saat yüksek kalabilir. IgE aracılı bir reaksiyonun tanısını desteklemek için önerilen standart triptaz eşiği 25 µg/L'dir. Serum triptaz düzeyinin geçici artışı, mast hücrelerinin degranülasyonunu göstermektedir. Bununla birlikte, serum triptaz duyarlılığı düşüktür ve immünolojik ve immünolojik olmayan mast hücre aktivasyonu arasında da ayırım yapılmasına izin vermez.^{19,20}

Histamin Düzeyi Ölçümü

Histamin bazofil ve mast hücreleri uyarıldığında salınan bir mediyatördür. 15-20 dakika gibi çok kısa bir yarılanma ömrü vardır. Bu nedenle kan örneği bir saat içinde alınmalıdır. Tek başına değerlendirilmesi yeterli değildir. Özellikle hafif reaksiyonlarda histamin düzeyi yüksek iken, triptaz düzeyi normal olabilir. Gebeliğin üçüncü ayından sonra ve yüksek dozda heparin kullanan hastalarda yanlış negatif sonuçlar çıkabilir.^{21,22}

Spesifik IgE Tahlili (RAST)

IgE aracılı erken tip immünolojik reaksiyonlarda kullanılmaktadır. Spesifik IgE tahlili; dermatografizmi olan hastalar, geniş atopik deri lezyonları olanlar, anerjik deride veya antihistamin etkiye sahip ilaçları alan hastalar gibi deri testlerinin yorumlanamadığı durumlarda kullanılabilen bir testtir. Beta laktam antibiyotikler, kas gevşeticileri ve insülin gibi antijenik determinantları iyi tanımlanmış ilaçlar için kullanılmaktadır. Amaç ilaca özgü oluşmuş IgE'leri saptamaktır. İn vitro testler arasında en çok kullanılan testtir. Reaksiyon sırasında veya sonrasında uygulanabilen bir testtir.¹⁸

Bazofil Aktivasyon Testi (BAT)

İmmünolojik ve immünolojik olmayan erken tip reaksiyonda kullanılan *flow* sitometrik bir testtir. Bazofil hücreleri farklı seyreltilerde şüpheli alerjen ile uyarıldıktan sonra, yüzeydeki aktivasyon belirteçlerinin (CD63 ve / veya CD203c) salınımındaki değişim *flow* sitometrik yöntem ile ölçülür. BAT; gıda alerjileri, venom aşırı duyarlılığı ve polen alerjileri gibi IgE'nin aracılık ettiği reaksiyonlarda doğrulanmıştır. Fakat ilaç alerjilerindeki kullanımı kısıtlıdır. Nöromusküler bloke edici ajan, antibiyotik ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç alerjisini teşhis etmek için kullanılmaktadır. BAT reaksiyon oluşuktan sonraki iki hafta içinde ve reaksiyondan 6-12 ay sonra yapılmamalıdır.^{17,23}

Lenfosit Transformasyon /aktivasyon Testi (LTT, LAT)

Lenfosit transformasyon /aktivasyon testi lenfositlerin antijene maruz kaldıktan sonra invitro olarak proliferasyonunu veya blastogenezini kanıtlamaya çalışır. Amaç sorumlu ilaca özgü T lenfosit aktivasyonunu sağlamaktır. Bunun için T lenfositler sorumlu ilaç ile aktive edilerek sitokin ölçümü yapılır. Hastadan alınan mononükleler hücreler ilaç ile kültüre edilerek T lenfositlerin aktive olması sağlanır. İL-2, İL-5 ve interferon gama T hücre aktivasyonunu gösteren önemli lenfokinlerdir. LTT karmaşık ve uzman personel gerektiren bir testtir. Bu nedenle kullanılabilirliği özel merkezlerle sınırlıdır. LTT akut olaydan 1-6 ay (ortalama 4-6 hafta) sonra yapılır. Test amaçlı kullanılan ilaç saf olmalıdır. Deri testlerinin negatif olduğu durumlarda LTT pozitif olabileceğinden tanıda yardımcı olabilir. Çoğu ilaç sınıfı için özgüllükleri çok iyi görünmektedir (çoğunlukla > %95), ancak duyarlılığın iyileştirilmesi gerekmektedir. Makülopapüler ekzantem, *AGEP*, *DRESS* ve fleksüral ekzantem tipi döküntüsü olan hastalarda kullanımı faydalıdır. *DRESS* gibi hücre çoğalması, hücre aktivasyonu veya sitokin salımına dayanan reaksiyonlarda testin duyarlılığı yüksek iken, büllöz reaksiyonlarda düşüktür. İlaç kaynaklı sitotoksik reaksiyonlarda testin daha fazla araştırılması gerekmektedir. LTT'nin pozitif çıkması kişinin daha önce ilaçla karşılaştığını gösterir.²⁴⁻²⁶

İnterferon Gama Salınım Testi

Hastadan alınan lenfositler sorumlu olduğu düşünülen ilaçla inkübe edildiğinde lenfositlerden İNF gama salınımının arttığı gösterilmiştir. *ELİSA* veya *ELISpot* yöntemi ile yapılan ölçümlerin spesifik olduğu bildirilmiştir. Lenfositler için toksik olmayan azami üç kat ilaç konsantrasyonu kullanılmaktadır. İNF gamma için eşik değeri, kontrollerde ölçülen ortalama artış artı iki standart sapma olarak kabul edilmiştir. Eşik seviyesinden daha yüksek bir İFN gama salınım değerinin olması pozitif test sonucu lehine yorumlanır. Özellikle ilaca bağlı eritema nodozum olgularında tanısal bir test olduğu bildirilmiştir.^{17,26}

İLAÇ PROVOKASYON TESTİ (İPT)

Avrupa İlaç Alerji Ağı (*ENDA*) ve Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (*EAACI*) çalışma grubu ilaç provokasyon testini (İPT) ilaç hipersensivite reaksiyonunu tanımlamak için bir ilacın kontrollü olarak verilmesi şeklinde tanımlamıştır.²⁷ İPT, reaksiyona neden olan ilacın, alınan ayrıntılı bir hikaye, deri testleri ve invitro testler ile kesin olarak tespit edilememesi durumunda kullanılan bir testtir.⁵ İn vivo ve invitro alerji testlerinin duyarlılığı %100 değildir. Bu nedenle bir ilacın reaksiyondan sorumlu olmadığını söyleyebilmenin altın standardı İPT yapmaktır.

Provokasyon Testi Endikasyonları:²⁸

- Hikayesi belirsiz olan hastalarda aşırı duyarlılığı dışlamak için
- Hikayesi inandırıcı olmasına rağmen tanısal invivo ve invitro testlerin olumsuz sonuç vermesi durumunda
- Reaksiyondan sorumlu ilaç ile çapraz reaksiyon veren ilaçların tespiti için
- Hastanın kullanabileceği güvenli bir ilacın saptanması için

İlaç provokasyon testi kontrendikasyonları **Tablo 6**'da verilmiştir.

İlaç provokasyon testi, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonundan en erken dört hafta sonra yapılmalıdır. İlacı tamamen ortadan kaldırmayı sağlamak için eliminasyon yarı ömrünün en az beş katı süre beklenmelidir. Provokasyon testinde daha önce

Tablo 6. İlaç döküntülerinde provokasyon testi kontrendikasyonları

Gebelik
Şiddetli ilaç reaksiyonları
· Generalize fiks ilaç reaksiyonu
· <i>AGEP</i>
· <i>DRESS</i>
· TEN
· <i>SJS</i>
· Sistemik vaskülit
Özel organ bulguları
· Sitopeni
· Hepatit
· Nefrit
· Pnömoni
Şiddetli anafilaksi
İlaca bağlı otoimmün hastalık
· SLE
· Pemfigus vulgaris
· Büllöz pemfigoid

AGEP: *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis* (akut jeneralize ekzantematöz püstüloz), **DRESS:** *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (eozinofili ve sistemik belirtiler ile giden ilaç döküntüsü), **TEN:** Toksik Epidermal Nekrolizis, **SJS:** *Stevens Johnson* Sendromu, **SLE:** Sistemik Lupus Eritematozus

reaksiyonun gelişimi sırasındaki kullanılan yöntemin tercih edilmesi önerilmektedir. Fakat paranteral uygulamalar esnasında olası gelişebilecek şiddetli reaksiyonları azaltmak için oral yolla yapılması daha uygundur. Oral yolla yapılan uygulamalarda emilim daha yavaş olacağından oluşabilecek şiddetli reaksiyona daha erken müdahale etmek mümkün olacaktır.²⁸

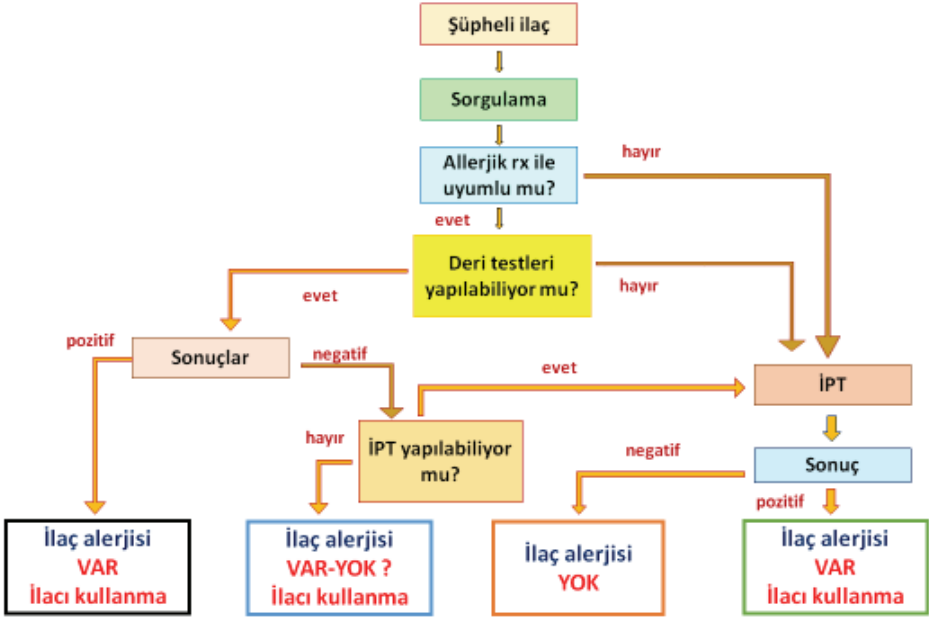
Teste başlamadan önce kar ve zarar oranı iyi hesaplanmalıdır. Hastaya oluşabilecek riskler anlatılmalı ve gerekli onamlar alınmalıdır. Test deneyimli bir hekim tarafından hastane koşullarında acil tedavi ekipmanının hazır bulunduğu yerlerde yapılmalıdır. Erken tip alerjik reaksiyonlarda İPT ve deri testleri aynı gün yapılmalıdır. Test uygulanan hasta en az 24 saat takip edilmelidir. Test öncesi kullanılmaması ve ara verilmesi gereken ilaçlar deri testlerinde belirtilenler ile aynıdır (Tablo 3).

Test materyali olarak ilacın kendisi, taşıyıcısı ve içeriğindeki diğer maddeler kullanılmaktadır. Dozaj ve zamanlama; ilacın tipine, incelenen aşırı duyarlılık reaksiyonunun ciddiyetine, uygulama yoluna, uygulama ve reaksiyon arasındaki beklenen zamana, hastanın sağlık durumuna ve beraberinde kullandığı ilaçlar dahil olmak üzere çok sayıda değişkene bağlıdır. Teste en düşük dozda başlanmalı ve doz tedricen artırılmalıdır. İlk semptom veya bulgu görülür görülmez test sonlandırılmalı ve gerekli tedavi başlanmalıdır.⁹

Erken tip reaksiyon hikayesi olan hastalarda reaksiyonun şiddetine göre terapötik dozun 1:10.000 ila 1:10 dilüsyonunda teste başlanmalıdır. Test negatif çıkan olgularda konsantrasyon 10 kat artırılarak devam edilmelidir. Genellikle uygulamalar arasında en az 30 dakika beklenmesi önerilmektedir. Geç tip reaksiyon hikayesi olan hastalarda terapötik dozun 1:100 dilüsyonunda veya standart dozun 1/8'i ile başlanmalı ve negatif çıkan hastalarda konsantrasyon 2-10 kat artırılarak devam edilmelidir. Uygulama sıklığı konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Fakat önerilen 24-48 saat (bazı durumlarda 3 gün ila 1 hafta) aralıklarla ilacın uygulanmasıdır. Geç tip reaksiyonlarda yapılan İPT sonuçlarının değerlendirmesi için uzun bir süre gerekmektedir.^{28,29}

Provokasyon testinin prediktif değeri ilaç reaksiyonunun tipine ve ilacın farmakolojik özelliklerine göre değişir. Test negatif çıkan hastalarda ilaç kullanımının güvenli olduğu düşünülse de, bu durum gelecekte hastanın bu ilacı her zaman tolere edebileceği anlamına gelmez. Pozitif çıkan durumlarda da yaşam boyu sürecek bir ilaç duyarlılığını göstermez. İPT plasebo kontrollü yapılması gereken bir testtir. İPT yapılan hasta aynı zamanda plasebo ile test edilerek testin güvenilirliği artırılmalıdır.⁵

Sonuç olarak ilaç reaksiyonlarından sorumlu ilacın bulunması için öncelikle iyi bir anamnez alınmalı, fizik muayene yapılmalı, klinik bulgular değerlendirilmeli ve ne tür bir ilaç reaksiyonu ile karşı karşıya olunduğu bilinmelidir. Daha sonra deri testleri (invivo), invitro testler ve son olarak da provokasyon testleri yapılmalıdır. Deri ve provokasyon testlerini yapacak kişilerin deneyimli uzmanlar olması gerekmektedir. Test yapan hekim oluşabilecek komplikasyonları yönetebilmeli ve hemen tedaviye başlayabilmelidir. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında izlenebilecek algoritma **Şekil 1**'de verilmiştir.



İPT: İlaç provokasyon test.

Şekil 1. İlaç aşır duyarlılık reaksiyonlarında izlenebilecek algoritma.

Kaynaklar

1. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. World Health Organ Tech Rep Ser 1972;498: 1-25.
2. Rawlins M TW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies D, ed. Textbook of adverse drug reactions. New York: Oxford Press; 1991. p. 18-45.
3. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. Med Clin North Am 2010;94(4): 665-79.
4. Chiriac AM, Demoly P. Drug allergy diagnosis. Immunol Allergy Clin North Am 2014;34(3):461-71.
5. Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, et al. Allergological approach to drug hypersensitivity reactions. J Dtsch Dermatol Ges 2008;6(3): 240-3.
6. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2013;68(6): 702-12.
7. Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. Curr Pharm Des 2008;14(27): 2778-91.
8. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A, European Society of Contact D. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. Contact Dermatitis 2001;45(6): 321-8.
9. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medici-

- ne (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J Int* 2015;24(3): 94-105.
10. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005;209(2): 209-16.
 11. Bruynzeel DP, Maibach HI. Patch testing in systemic drug eruptions. *Clin Dermatol* 1997;15(4): 479-84.
 12. Friedmann PS, Ardern-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(4): 291-6.
 13. Kranke B, Aberer W. Skin testing for IgE-mediated drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29(3): 503-16.
 14. Barbaud A. Skin testing in delayed reactions to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29(3): 517-35.
 15. Bruynzeel DP, Ferguson J, Andersen K, et al. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2004;18(6): 679-82.
 16. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19(2): 80-90.
 17. Mobs C, Pfutzner W. Cellular in vitro diagnosis of adverse drug reactions. *Allergo J Int* 2014;23(5):164-171.
 18. Mayorga C, Ebo DG, Lang DM, et al. Controversies in drug allergy: In vitro testing. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1): 56-65.
 19. Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy* 2007;62(5): 471-87.
 20. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(6): 442-53.
 21. Tacquard C, Laroche D, Stenger R, et al. Diagnostic procedure after an immediate hypersensitivity reaction in the operating room. *Presse Med.* 2016;45(9): 784-790.
 22. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(1): 144-9.
 23. Campos L, Galvao VR, Kalil J, Castells M, Giavina-Bianchi P. BAT in the Diagnosis of Drug Allergy: a Novel Tool in Clinical Daily Practice? *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19(4): 20.
 24. Merk HF. Diagnosis of drug hypersensitivity: lymphocyte transformation test and cytokines. *Toxicology* 2005;209(2): 217-20.
 25. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004;59(8): 809-20.
 26. Porebski G, Gschwend-Zawodniak A, Pichler WJ. In vitro diagnosis of T cell-mediated drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2011;41(4): 461-70.
 27. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58(9): 854-63.
 28. Aberer W, Kranke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29(3): 567-84.
 29. Bousquet PJ, Gaeta F, Bousquet-Rouanet L, Lefrant JY, Demoly P, Romano A. Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des* 2008;14(27): 2792-802.

10

İlaçlara Bağlı Fotosensitivite

Hayriye SARICAOĞLU

Ultraviyole (UV) ışını deri için en önemli çevresel etkidir; fotoyaşlanma, güneş yanığı ve içinde ilaç reaksiyonlarının da olduğu fotodermatozlara sebep olur. UV enerjisini emebilen, başta nükleik asitler olmak üzere diğer kromoforlar tüm vücut derisinde bulunduğu için derinin tamamı fotosensitif kabul edilir.¹

Fototoksik ajan olarak bitkiden elde edilen psoralenler, Mezopotamya yerlileri tarafından MÖ 4000'li yıllarda lökoderma tedavisi için kullanılmıştır. Günümüzde fototerapi amacıyla kullanılan psoralen-UVA (PUVA) ise 1970'lerde tanıtıldı. Fotoalerji ilk olarak *Epstein*'in sulfonamidler üzerindeki klasik çalışmasıyla 1939'da tanımlanmıştır.²

İlaçlara bağlı fotosensitivite sık görülen klinik bir problem olup, tanı konulan vakalar gerçeğinden daha azdır. Kutanöz ilaç reaksiyonlarının %8 kadarını fotosensitif ilaç reaksiyonları oluşturmaktadır.

Fotosensitif ilaç reaksiyonları; fototoksik ve fotoalerjik reaksiyonlar ile bazı dermatozların şiddetlenmesi şeklinde olabilir. Fototoksik ve fotoalerjik reaksiyonlar çoğu vakada bir arada olabileceği için, ayırt edilemeyebilirler.²⁻⁴ Toplumdaki kesin prevalansı bilinmemekle birlikte, fotodermatoloji merkezlerinde fototoksisitenin %7-15, fotoalerjinin %4-8 arasında görüldüğü bildirilmektedir.^{5,6}

İlaca bağlı fotosensitivite reaksiyonları, hem güneş ışınlarına (UV ve görünür ışık) hem de yapay ışık kaynaklarına (tedavi lambaları ve estetik amaçlı lambalar) bağlı olarak gelişebilir. UVA, UVB'den daha derine ulaştığı için, fotosensitivite reaksiyonlarının çoğu UVA'ya bağlıdır. UVB ve görünür ışık reaksiyonları spesifik ilaçlar için bildirilmiştir.¹

Sistemik ve topikal ilaçların her ikisi de fotosensitiviteye yol açabilirler. Sistemik ilaçlar daha çok fototoksik, topikal ilaçlar ise fotoalerjik reaksiyona sebep olur.² Son zamanlarda kontakt fotosensitiviteye en sık sebep olan topikal ilaç grubu nonsteroid antiinflamatuvarlar (NSAEİ) olarak bildirilmektedir. Buna karşın sistemik ilaçlardan, amiodaron, klorpromazin, antimikrobiyal ajanlar, NSAEİ'ler, hidroklorotiyazit, kardiyovasküler ilaçlar, vemurafenib ve vorikonazol fotosensitiviteye en sık sebep olan ajanlardır.^{3,4}

Bir ilaç reaksiyonunun fotosensitiviteye bağlı olduğunun göstergeleri;

1. Sadece UV ışımına açık alanlarda olması
2. İlaç ve/veya metabolitlerinin UV ışımına maruziyet sırasında deride bulunması
3. İlaç ve/veya metabolitlerinin UV ışını ve görünür ışığı absorbe edebilmesidir.⁷

PATOGENEZ

Fotosensitif ilaç reaksiyonları; patogeneze göre fototoksik ve fotoalerjik reaksiyonlar olarak ikiye ayrılır. Fototoksisite; fototoksik ajanın UV ile aktive olduktan sonra, doğrudan doku ve hücre hasarı oluşturmasıdır.² Ultraviyole etkisiyle deride oluşan serbest oksijen radikalleri, süperoksit anyonlar, hidroksil radikaller ve tekli oksijenler sitotoksik etki gösterir.⁷ Fototoksik ilaç reaksiyonları iritan dermatitler gibi her bireyde oluşabilir.

Fotoalerjinin patogenezi, fotoalerjen oluşumunu indüklemek için UVR gerekliliği haricinde alerjik kontakt dermatit patogenezi ile aynıdır. Alerjik kontakt dermatit gibi gecikmiş tip hipersensitivite yanıtıdır. Bu nedenle sadece daha önceden duyarlanmış bireylerde gelişir. Fotoalerjik reaksiyon olması için ilacın ilk kullanımından sonra 7-10 günlük inkübasyon süresi (duyarlanma fazı) gereklidir. İlacın daha sonraki kullanımında klinik reaksiyon ortaya çıkar.^{1,2} Reaksiyon olması için ilacın antijenik özelliğinin benzer olması yeterlidir (örn. tiyosalisilik asit ve piroksikam).⁸ Fototoksik ve fotoalerjik ilaç reaksiyonları arasındaki farklar Tablo 1'de sunulmaktadır.⁹

KLİNİK BELİRTİLER

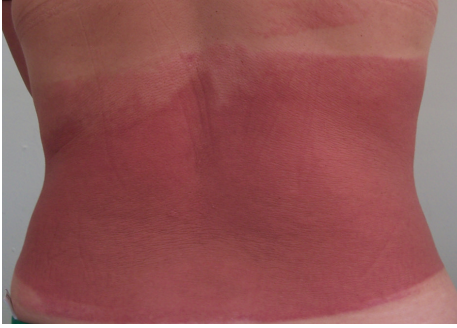
Fototoksik İlaç Reaksiyonları

Fototoksik reaksiyonlar fotoalerjik reaksiyonlardan daha sık görülür. Yeterli dozda ilaç ve yeterli ışık ile herkeste görülebilir.^{4,10} Fototoksik bir ilaç sistemik veya topikal olarak kullanıldığında, UV ışınına ilk kez maruziyeti takiben saatler içinde (5-20 saat) fototoksisite gelişir (Resim 1). Çoğunluğunda etki spektrumu UVA'dır. Fototoksik erüpsiyonlar klasik olarak abartılı güneş yanığı reaksiyonu şeklinde görülür: Güneşe açık alanlarda sınırlı olan, eritem, ödem, kaşıntı, yanma ve karıncalanma hissi; şiddetli olgularda vezikül ve bül görülür. Bu reaksiyonlar fototoksik etken ve UV'den kaçınıncı, deskuamasyon ve hiperpigmentasyon ile spontan olarak girer.^{4,10,11}

Fototoksistenin diğer daha az sıklıkla görülen belirtileri psödoporfirya (sıklıkla NSAİ ilaçlarla, özellikle naproksenle oluşur), fotoonikolizis (tetrasiklin ve psoralenlerle bildirilmiştir), kül-grisi hiperpigmentasyon (amiodaron, trisiklik antidep-

Tablo 1. Fotosensitivite reaksiyonlarının klinik farkları

	Fototoksisite	Fotoalerji
İnsidans	Yüksek	Düşük
Patofizyoloji	Doku hasarı	Geç hipersensitivite cevabı
Gerekli ilaç dozu	Fazla	Az
Gerekli ışık dozu	Yüksek	Düşük
Işıktan sonra geçen süre	Dakikalar, saatler	24 saat veya fazla
Klinik görünüm	Güneş yanığı reaksiyonu	Ekzematöz
İlk temastan sonra reaksiyon	Evet	Hayır
Lokalizasyon	Sadece açık alanda	Yayılabılır
Pigmentasyon değişiklikleri	Sık	Sık değil



Resim 1. Topikal NSAEl'ye bağlı fototoksik ilaç reaksiyonu.

resanlar ve diltiazemle bildirilmiştir) ve likenoid erüpsiyonlardır (kinin ve kinidin kullanımında görülür). Fototoksisite reaksiyonlarının kronik aktinik dermatite dönüşü, tiyazidler, kinin, kinidin veya simvastatin maruziyetini takiben nadiren bildirilmiştir. Fototoksisiteye en çok sebep olan ilaçlar Tablo 2'de sunulmaktadır.^{2,10,11} Son zamanlarda, *BRAF* kinaz inhibitörleri, *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*) inhibitörleri, *VEGFR* (*vascular endothelial growth factor receptor*) inhibitörleri, *MEK* (*Mitogen activated and extracellular signal regulated kinase*) inhibitörleri gibi hedefe yönelik kanser tedavisinde kullanılan ajanların da fotosensitivite reaksiyonlarına yol açtıkları gösterilmiştir.^{12,13}

Dermatolojide sık kullanılan, 5-fluorourasil (5-FU), retinoidler ve metotreksat da fotosensitiviteye sebep olurlar; ancak hiçbirinde tipik fototoksisite veya fotoalerji görünümü yoktur. 5-FU alan hastalarda genellikle aktinik keratozlu bölgelerde eritem oluşur. İzotretinoin veya etretinat alan hastalardaki fototest sonuçları da genellikle normaldir. Bu hastaların UV ile eritem geliştirme eğilimlerinin nedeni, çoğunlukla retinoid ile oluşmuş stratum korneum incelmesidir.² Metotreksat, önceden fotosensitivite gelişmiş olan alanlarda, tekrar eritem gelişmesine neden olur ve fototest sonuçları normaldir. Bazı sistemik ilaçlar kullanıldığında önceden güneş yanığı olan yerlerde fotosensitivite reaksiyonunun ortaya çıkması olarak tanımlanan bu "*Fotorecall*; hatırlama reaksiyonunun" mekanizması belli değildir. Metotreksat dışında sefazolin, siprofloksasin, gentamisin, piperasilin ile de bildirilmiştir.^{2,10}

İmmünoşüpresif hastalarda profilaktik antifungal ajan olarak kullanılan vorikonazol, fototoksik reaksiyonlara, aktinik keilit ve lentigolara yol açabilir. Ayrıca hipertrofik aktinik keratoz, agresif skuamöz hücreli karsinom, hatta melanom riski de artmıştır.² Boast ve ark. vorikonazol kullanan 55 çocuk hastanın bulgularını derledikleri bir çalışmada, fotosensitif deri reaksiyonları sıklığını %20 gibi yüksek oranda bulmuşlardır.¹⁴

Tablo 2. Fototoksik ve fotoalerjik reaksiyona sıklıkla sebep olan ajanlar

Fototoksik ajanlar	Fotoalerjik ajanlar
Antiaritmikler · Amiodaron · Kinidin	Topikal ajanlar
Antifibrotik ajanlar · Pirfenidon	Güneşten koruyucular (Örn. oksibenzon, benzofenon-3)
Kalsiyum kanal blokerleri · Diltiazem	Kokular · 6-Metilkumarin · <i>Musk ambrette</i> · Sandal ağacı yağı
Diüretikler · Furosemid · Tiyazidler	Antimikrobiyal ajanlar · Bitionol · Klorheksidin · Fentiklor · Hezazlorofen
Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar · Nabumeton · Naproksen · Piroksikam	Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar · Diklofenak · Ketoprofen
Fenotiyazinler · Klorpromazin · Proklorperazin	Fenotiyazinler · Klorpromazin · Prometazin
Fotodinamik tedavi ajanları · Amiolevulinik asit · Metil aminolevulinat	Sistemik ajanlar
Psoralenler · 5-metoksipsoralen · 8-metoksipsoralen · 4,5,8-trimetilpsoralen	Antiaritmikler · Kinidin
Kinolonlar · Siprofloksasin · Lomefloksasin · Nalidiksik asit · Sparfloksasin	Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar · Ketoprofen · Piroksikam
<i>St. John's wort</i> (sarı kantaron) · Hiperisin	Antifungal · Griseofulvin
Katran (topikal)	Antimikrobiyaller · Kinolonlar (örn. enoksasin, lomefloksasin) · Sulfonamidler
Sulfonamidler	Antimalaryal · Kinin
Sulfonilüreler	
Hedef tedavileri · Vemurafenib	
Tetrasiklinler · Doksisisiklin · Demeklosiklin	
Triazol antifungaller · Vorikonazol	

Fotoalerjik İlaç Reaksiyonları

Önceden duyarlanmış bireylerde, ilaç ve ışığa maruziyetten 24-48 saat sonra kaşıntılı ekzematöz erüpsiyon gelişir. Daha şiddetli olgularda fotokontakt reaksiyonlardan daha az olsa da vezikül ve büller gelişebilir. Fototoksitenin aksine reaksiyon ışığa kapalı alanlara da yayılır.^{2,10} Hiperpigmentasyon olmaksızın, deskumasyonla geriler.^{1,2,10} Bazı şiddetli reaksiyonlarda, ketotifenle bildirildiği gibi eritema multi-forme benzeri lezyonlar olur.¹⁵

Fotoalerjik reaksiyonlar topikal fotoalerjenlerle lokal fotokontakt dermatit şeklinde karşımıza çıkar. Reaksiyon fotoalerjen ile temas yerinde gelişir. Avrupa'da topikal NSAİİ'ler özellikle ketoprofen ve etofenamat en sık saptanan topikal fotoalerjenlerdir. Diğer fotoalerjenler; antihistaminler, lokal anestezikler, bazı topikal steroidler, parfümler, PABA (para-aminobenzoik asit) içeren güneşten koruyucular ve antibakteriyel ürünlerdir.^{10,16} Fotoalerjik reaksiyona en sık sebep olan sistemik ilaçlar içinde fenotiyazinler, sulfonamidler, tiyazid diüretikler, bazı oral hipoglisemik ve psikiyatrik ilaçlar, florokinolonlar, tetrasiklinler, griseofulvin sayılabilir (Tablo 2).^{1,2,10}

Diğer Fotosensitivite Reaksiyonları

İlaçlara bağlı fotosensitivitenin diğer bulguları; likenoid erüpsiyonlar, psödoporfirya, onikolizis, eritema multiforme, hiperpigmentasyon veya diskromi (amiodaron, minosiklin ve fenotiyazinler) ve telenjektazilerdir (kalsiyum kanal blokerleri).^{1,4,10}

Kinidin, ekzematöz belirtilerden başka likenoid döküntü ve livedo retikularis benzeri döküntü yapabilir.¹⁰ Kemoterapi ajanı olan kapesitabin ile de fotosensitif likenoid reaksiyon bildirilmiştir.¹⁷

Bazı ilaçlar (furosemid, naproksen özellikle çocuklarda, ayrıca siprofloksasin, vorikonazol) fotosensitivite sonucu *porfiria cutanea tarda*yı tetikleyebilir.^{1,10}

Uzun süre, yüksek doz fenotiyazin (özellikle klorpromazin) kullananlarda, güneşe açık alanlarda mavi-gri veya kahverengimsi pigmentasyon şeklinde fototoksitesite oluşur. Aynı zamanda lens ve korneada pigment birikebilir.¹⁸ Levofloksasin ile UV'nin indüklediği kahverengi-gri hiperpigmentasyon; altın tuzları ile ışığa açık alanlarda mavi-gri pigmentasyon (*chrysiasis*) bildirilmiştir.^{19,20}

Peteşiyal purpura siprofloksasinle²¹, fotoonikoliz tetrasiklin, psoralen UVA tedavisi ve florokinolonlarla bildirilmiştir.²

Solar ürtiker ve anafliaksi gibi erken reaksiyonlar fotodinamik tedavide kullanılan alfa aminolevulinik asitle²² güneşten koruyucularla²³ ve klorpromazinle²⁴ bildirilmiştir.

SLE'deki fotosensitivite reaksiyonları tiyazid diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri, terbinafin, kemoterapi ilaçları (taksanlar, paklitaksel ve dozetaksel) ve daha bir dizi ilaçla bildirilmiştir⁷ (Resim 2).

Fotosensitivite reaksiyonları ayrıca, başta melanom olmak üzere deri kanseri gelişimi için de risk oluşturabilir. Fotoaktif maddelerin deriye kronik olarak teması sebep olarak gösterilmektedir.²⁵⁻²⁷



Resim 2. Karbamazepin kullanımına bağlı lupus eritematozus.

PATOLOJİ

Fototoksisite histopatolojik olarak nekrotik keratinositler (“güneş-yanığı” hücreleri) ve başlıca lenfosit ve nötrofillerden oluşan bir dermal infiltrasyon ile karakterizedir. Fotoalerjik ilaç reaksiyonlarında ise; alerjik kontakt dermatitteki gibi, epidermal spongiyoz, vezikülasyon, ekzositoz, dermal lenfositik infiltrat görülür.^{4,10}

TANI

Klinik olarak, fototoksisite güneş yanığına, fotoalerji alerjik kontakt dermatite benzemektedir. Aralarında belirgin farklılıklar olmasına rağmen her zaman klinik olarak ayırt edilemeyebilirler. Bu nedenle ayrıntılı anamnez oldukça önemlidir.¹¹ Kullanılan ilaçlar ve ışığa maruziyet ile erüpsiyon arasındaki ilişkiye dikkat edilmelidir. Lupus eritematozus gibi fotosensitif hastalıklar sorgulanmalıdır. Fiziksel muayenede, ilaca bağlı fotosensitivite reaksiyonlarında lezyonların güneşe açık alanlarda (yüz, boyun ‘V’si ellerin ve ön kolların ekstansör yüzleri) olması; üst göz kapakları, alt dudak altı, nazolabial sulkus, çene altı, kulak arkaları, inguinal bölge gibi korunaklı alanlarda olmaması dikkat çekicidir.^{2,4} Bazen araba kullananlarda olduğu gibi sistemik ajan kullanıldığı halde, fotosensitivite asimetric olabilir. Kontakt alerjenlerle fotosensitivite ilacın uygulandığı alanda sınırlıdır ancak, ilacın başka deri bölgesine teması veya elle başka yerlere yayılması orada da reaksiyonun gelişmesine yol açacaktır. Bazı topikal ilaçlar (örn. NSAİİ) deriden penetre olarak sistemik etki oluşturabilir ve simetrik dağılım görülebilir.¹

Çoğu hastada tanı için test gerekmez. Fakat ilaç dışı fotosensitivite reaksiyonlarından ayırt etmek için ve özellikle fotosensitivite başlama zamanı ile ilaç kullanımını arasındaki ilişki net değilse yapılmalıdır.⁴ Klinik olarak fototest ve fotoyama testi oldukça yararlıdır. Fototestte UVA ve UVB ile minimal eritem dozu tayini, ilaç kullanırken ve ilaç kesildikten birkaç ay sonra yapılmalıdır. Fotoyama testinde şüpheli ilaç ile yama testi yapılır. 24 saat sonra yama testi açılarak MED altında ışık uygulanıp tekrar kapatılır. Toplamda 48 saat sonra yama yeri tekrar açılarak değerlendirilir. Fotoyama testi en sık topikal ilaçlarla oluşan fotoalerjik reaksiyonların tanısı için uygulanır. Ayrıca kinin ve klorpromazin gibi az sayıda sistemik ajanla kullanımı da onaylanmıştır.^{4,10}

AYIRICI TANI

Fototoksisite veya fotoalerji tanısına ulaşmak için, ayrıntılı olarak herhangi bir potansiyel fotoduyarlandırıcı ajana maruziyet ve döküntünün mevsimsel bir özelliğinin olup olmadığı sorgulanmalıdır. Daha önceden belirtildiği gibi, fotoalerji genellikle topikal uygulanan ajanlarla oluşurken fototoksisite genellikle sistemik ilaçlarla oluşur.

Fototoksik reaksiyonlar güneş yanığı ve SLE'den ayırt edilmelidir. Fotoalerjik reaksiyonlar güneşe açık alanlarda görülen dermatitlerle karıştırılabilir. Özellikle aeroalerjenlerle oluşan kontakt dermatit ve atopik dermatit fotoalerji ile karıştırılabilir. Aeroalerjen kontakt dermatitinde, fotoalerjik reaksiyonlarda tutulmayan üst göz kapakları, submental bölge ve postauriküler alanlar da tutulabilir. Fototest ve fotoyama testleri negatiftir ve öyküyle birlikte fotoyama testi sonuçları genellikle tanıya götürür.^{2,4}



Resim 3. Genvoya® (*elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir ve alafenamide* kombinasyonu bir ilaç) kullanımına bağlı UVB sonrası fotosensitivite.

TEDAVİ

Sebeplanan ajanın saptanması ve kesilmesi gereklidir. Reaksiyonun şiddetine göre topikal kortikosteroidler veya kısa süreli sistemik kortikosteroidler, UVB ve UVA'dan korunma önerilir. Islak pansuman ve sistemik antihistaminler de semptomları azaltmaya yardımcıdır.^{2,4,10} Bazı hastalarda ilaç kesildikten sonra bile fotosensitivite aylarca devam edebilir. İlacın kesilmesi her hastada mümkün olmayabilir, bu durumda güneşten korunma yöntemleri uygulanmalıdır. İlacın gece kullanılmasının yararı farmakokinetik özelliğine göre değişir. Tedricen artan dozlarda darbant UVB uygulanarak derinin toleransını arttırmak amiodaron fotosensitivitesi için denenmiştir.²⁸ Bazı ilaçlar için reaksiyon yerinde ileride skuamöz hücreli karsinom ve melanom gelişme riski açısından uzun süreli takip gerekebilir.⁴ Fotosensitivite riski olan ilaçlar reçete edilirken, hastaların güneşten korunma önlemleri konusunda bilgilendirilmesi oldukça önemlidir.

Kaynaklar

1. Mang R, Stege H, Krutmann J. Mechanisms of phototoxic and photoallergic reactions. In: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP eds. Fifth ed. Contact Dermatitis Berlin: Springer; 2011, p.155-167.
2. Lim HW, Hawk JLM, Rosen CF. Photodermatologic disorders. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerioni L, eds. Dermatology. Fourth ed. China: Elsevier; 2015 (chapt.87), p.1548 -1567.
3. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug- induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. Clin Dermatol 2016 Sep-Oct;34(5): 571-81.
4. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity- An Update: Culprit drugs, prevention and management. Drug Safety 2019;42: 827-47.
5. Kerr HA, Limm HW. A comparison of photosensitivity disorders in Africans and Caucasians. J Am Acad Dermatol 2007;57:638-43.
6. Nakamura M, Henderson M, Jacopsen G, Lim HW. Comparison of photodermatoses in African-Americans and Caucasians: a follow-up study. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2014;30: 231-6.
7. Dawe RS, Ibbotson S. Drug induced photosensitivity. Dermatol Clin 2014;32(3):363-8.
8. Serra D, Goncalo M, Figueiredo A. Two decades of cutaneous adverse drug reactions from piroxicam. Contact Derm 2008;58: 35.
9. Gould JW, Mercury MG, Imets CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. J Am Acad Dermatol 1995;33(4): 551-73.
10. Breathnach SM. Drug Reactions. In Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C eds. Rook's Textbook of Dermatology. Eighth ed. Oxford: Wiley-Blackwell Pub; 2010 (Chapt.75), p.30-33.
11. Drucker AM, Rosen CF. Drug -induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention. Drug Saf 2011;34(10): 821-37.
12. Dummer R, Rinderknecht J, Goldinger SM. Ultraviolet A and photosensitivity during vemurafenib therapy. N Engl J Med 2012;366: 480-1.
13. Lugovic-Mijic L, Duvancic T, Fercek I, Vukovic P, Japundzic I, Cesic D. Drug- induced photosensitivity- a continuing diagnostic challenge. Acta Clin Croat 2017;56(2): 277-83.
14. Boast A, Curtis N, Cranswick N, Gwee A. Voriconazole dosing and therapeutic drug monitoring in children: experience from a paediatric tertiary care centre. J Antimicrob Chemother 2016;71(7): 2031-6.
15. Izu K, Hino R, Isoda H, Nakashima D, Kabashima K, Tokura Y. Photocontact dermatitis to ketoprofen presenting with erythema multiforme. Eur J Dermatol 2008;18: 710-13.

16. European Multicentre Photopatch Test Study(EMCPPTS) Taksforce. A European multicentre photopatch test study. *Br J Dermatol* 2012;166: 1002-9.
17. Shah RA, Bennett DD, Burkard ME. Photosensitive lichenoid skin reaction to capecitabine. *MC Cancer* 2017;17(1): 866.
18. Wolf ME, Richer S, Berk MA, Mosnaim AD. Cutaneous and ocular changes associated with the use of chlorpromazine. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993;31: 365-7.
19. Connors TM, Restrepo A, Dao Jr H. Brown –gray hyperpigmentation in a photosensitivity distribution after levofloxacin exposure. *Dermatology*;24(7): 10-22.
20. Smith RW, Leppard B, Barnett NL, Millward-Sadler GH, McCrae F, Cawley MI. Chrysiasis revisited: a clinical and pathological study. *Br J Dermatol* 1995;133(5):671-8.
21. Urbina F, Barrios M, Sudy E. Photolocalized purpura during ciprofloxacin therapy. *Photoderm Photoimmunol Photomed* 2006;22: 111–112.
22. Kerr A, Ferguson J, Ibbotson S. Acute phototoxicity with urticarial features during topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Clin Exp Dermatol* 2007;32: 201–2.
23. Spijker G, Schuttelaar M, Barkema L, Velders A, Coenraads PJ. Anaphylaxis caused by topical application of a sunscreen containing benzophenone-3. *Contact Dermatitis* 2008;59(4): 248–9.
24. Lovell C, Cronin E, Rhodes E. Photocontact urticaria from chlorpromazine. *Contact Dermatitis* 1986;14: 290–291.
25. Lacouture ME, Duvic M, Hauschild A, Prieto VG, Robert C, Schadendorf D, et al. Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *Oncologist*. 2013;18(3): 314-22.
26. Miller DD, Cowen EW, Nguyen JC, McCalmont TH, Fox LP. Melanoma associated with long-term voriconazole therapy: a new manifestation of chronic photosensitivity. *Arch Dermatol* 2010;146(3): 300-4.
27. Williams K, Mansh M, Chin- Hong P, Singer J, Arron ST. Voriconazole-associated cutaneous malignancy: a literature review on photocarcinogenesis in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2014;58(7): 997-1002.
28. Collins P, Ferguson J. Narrow-band UVB (TL-01) phototherapy: an effective preventative treatment for the photodermatoses. *Br J Dermatol* 1995;132(6): 956-63.

11

Alerjik Deri Hastalıklarında Besinlerin Rolü

Oktay TAŞKAPAN

TANIM, SINIFLAMA VE PATOGENEZ

“Besin alerjisi”, besinlere bağı olarak immünolojik mekanizmalarla gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarını niteleyen genel bir tanımdır. Bu reaksiyonlarda, deri en sık tutulan hedef organlardan birisidir. Besinler, ürtiker ve anjioödemden (AE), oral alerji sendromuna (OAS); kontakt dermatitten (KD), atopik dermatite (AD) dek pek çok dermatoalerjik hastalığın fizyopatolojisinde rol oynarlar. Besin alerjisi olan hastalarda ürtiker, bronşiyal astma (BA), alerjik rinit (AR) ve AD daha sık görülmekte; atopik bireylerde de besinlere bağı alerjik reaksiyonlara daha sık rastlanmaktadır. Duyarlanma genelde gastrointestinal (GI) yoldan olur, ancak besinlerle epikütan ya da inhalasyon yoluyla duyarlanma da olasıdır.^{1,2,3} Genellikle besin sektöründe çalışan (çoğu AD’li ya da el ekzemalı) bireylerde “mesleksi kontakt ürtiker” olarak başlayan duyarlılığın, daha sonra sorumlu besinin yenilmesi sırasında veya sonrasında oral, ürtikeryal ya da abdominal semptomlarla kendini gösteren sistemik tablolara dönüşebildiği gösterilmiştir.^{4,5} Burada “alerjenle karşılaşmada ikili hipotez”den söz edilebilir: Genel olarak, kutanöz yoldan karşılaşma “duyarlanma”, oral yoldan karşılaşma ise “tolerans”la sonuçlanır. Besin proteinleriyle karşılaşmanın zamanlaması ve oral / kutanöz karşılaşma arasındaki dengenin, bireyin alerjik ya da toleran olmasını sağladığına ilişkin veriler vardır.^{5,6,7}

Son yıllarda, besin ve besin katkı maddelerine bağı olarak gelişen, ya da besinlerle tetiklenen kutanöz reaksiyonlarla giderek daha sık karşılaşılmaktadır. Karşılaşma genellikle doğrudan temasta olur. Daha ender olarak aerosolize antijenik proteinlerin hava yoluyla yayılmasına bağı reaksiyonlar tanımlanmıştır. Bazen de dolaylı yoldan (tabak, çatal, kaşık, bıçak gibi besinlerin bulaşmış olduğu malzemelerle ve öpüşme gibi kişiler arası) fiziksel temasta, bazı dermatoalerjik hastalıklar tetiklenebilir. Bu hastalıkların önemli bir bölümü “meslek dermatozu” olarak tanımlanmaktadır. Ancak, restoran, çiftlik, market ve genel olarak besin endüstrisi işletmelerinin yanısıra; ev, okul vb. toplu yaşanan alanlarda da besinlere bağı kutanöz reaksiyonlar gelişmektedir. Besin alerjenlerinin organizmaya ulaşma yolları (topikal / sistemik), gelişen klinik tablolar, sorumlu fizyopatolojik mekanizma ve tanısal yaklaşımlar Tablo 1’de görülmektedir.^{1,6,7-15} Besinlere bağı klinik tablolar ise aşağıda sıralanmıştır:

- Ürtiker, AE (ve anafilaksi)
- Kontakt ürtiker (KÜ) [immünolojik(İKÜ)/non-immünolojik (NİKÜ)] ve OAS
- Kontakt dermatit: İritan KD (İKD), alerjik KD (AKD), fototoksik /fotoalerjik KD, protein KD (PKD), sistemik KD (SKD)
- Atopik dermatit

Protein kontakt dermatit dışarıda bırakılmak koşuluyla, KD dışındaki tüm besin reaksiyonlarından “protein” yapı maddeler sorumludur. Besin alerjilerinde fenotipi belirleyen konformasyonel ya da sekansiyel (linear) epitoplara karşı gelişen spesifik IgE (sIgE) molekülleridir. Sekansiyel epitoplara karşı IgE geliştiren hastalarda besin alerjisi daha dirençlidir. Buna karşın, ısı ve GI proteazlar, konformasyonel epitoplara karşı IgE bağlama yeteneklerini (genelde) yok ettiği için, bu anti-

Tablo 1. Besinlerin neden olduğu / tetiklediği dermatoalerjik hastalıklarda immünolojik mekanizma (tip I ve/veya tip IV), besinle (iritan ya da alerjen) karşılaşma biçimi (topikal ve/veya sistemik) ve tanısal yaklaşım.

Hastalık	Tip I	Tip IV	Topikal	Sistemik	Tanısal yaklaşım
Ürtiker, anjioödem / anafilaksi	+	-	-	+	slgE, SPT, CRD, LCT, OFC / DBPCFC
İmmünolojik kontakt ürtiker	+	-	+	-	slgE, açık test, ovma testi, kapalı test, SPT/PPT, çizme testi
Nonimmünolojik kontakt ürtiker	-	-	+	-	slgE, açık test, ovma testi, kapalı test, SPT/PPT ve çizme testi
Oral alerji sendromu	+	-	+	-	SPT/ PPT, LCT*, OFC*, DPPCFC*
Alerjik kontakt dermatit	-	+	+	-	Yama testi
İritan kontakt dermatit	-	-	+	-	Yama testi (AKD'yi dışlama amaçlı)
Fotoalerjik kontakt dermatit	-	+	+	-	Fotoyama testi
Fototoksik kontakt dermatit	-	-	+	-	Fotoyama testi
Protein kontakt dermatit	+	+	+	-	SPT/ PPT, slgE, açık test, ovma testi, çizme testi, yama testi**
Sistemik kontakt dermatit	-	+	+	+	Yama testi
Atopik dermatit	+	+	+	+	SPT, slgE, APT, OFC, DBPCFC

SPT: Skin Prick Test, PPT: Prick-to-Prick Test, APT: Atopy Patch Test, LCT: Labial Challenge Test, DBPCFC: Double-Blind, Placebo-Controlled Food Challenge, OFC: Oral Food Challenge, CRD: Component Resolved Diagnosis. AKD: Alerjik kontakt dermatit.

*Çok az olguda gerekli olabilir.

**Çoğu olguda negatif bulunur.

jenik determinantlara karşı IgE yanıtlarının saptandığı olgularda (örneğin, süt ya da yumurta alerjisi olan çocukların %80'inde) klinik tablolar daha hafif düzeyde kalmaktadır. Duyarlanma GI yoldan (*Class-I* besin alerjisi), ya da aeroalerjenlerle çapraz reaktivite yoluyla (*Class-II* besin alerjisi) olur. Besin alerjenleri ve besin alerjileri aşağıdaki biçimde sınıflanabilir.^{1,8,9,10,16,17,18}

Class-I besin alerjenleri / Class-I (primer) besin alerjileri: Bu alerjenlerin çoğu, suda eriyen, ısı, asit ve proteazlara dirençli, 10-70 kDa molekül ağırlığında glikoproteinlerdir. Bunlar, *cupin* [7S ve 11S SSP (*seed storage protein*)] ve *prolamin* [sisteinden zengin 2S albümin depo proteinleri, LTP (*lipid transfer proteins*), proteaz inhibitörleri] üst aileleri ile bitki savunma sisteminin protein aileleridir. Oral yoldan alınan besinlerdeki bu (stabil) proteinlere karşı infant ve çocukluk döneminde “class-I (primer) besin alerjisi” gelişmektedir.

Class II besin alerjenleri / Class-II (sekonder) besin alerjileri: Profilinler ve tropomiyozin gibi yapısal ve düzenleyici proteinler ile bitkilerin çeşitli patojenlere ve çevresel streslere yanıt olarak ürettikleri PR (*Pathogenesis Related*) proteinleri sekonder besin alerjilerine yol açabilmektedir. Burada hasta, polen gibi labil alerjenik proteinlerle (GI dışı yollardan) duyarlanır. Hastada polenlere karşı gelişen (ve AR ve/veya BA semptomlarına yol açan) sIgE antikorları, besin proteinlerindeki homolog epitoplara tanır ve (OAS gibi) çapraz reaktiviteden kaynaklanan klinik tablolar ortaya çıkar (“*Birch, Bet v1* - PR 10: elma, kiraz, kayısı, şeftali vb. *Birch, Bet v2* - profilin: Kereviz, patates, yer fıstığı vb.)

ÜRTİKER VE ANJİÖDEM

IgE-bağımlı besin alerjilerinin yaklaşık yarısında gözlemlenen ve en sık karşılaşılan klinik tablo olan “akut ürtiker-anjioödem”e, genellikle atopik çocuklarda ve gençlerde rastlanmaktadır.¹⁹ Akut olguların tersine, kronik ürtikerde besinlerin tetikleyici rolü neredeyse yok denecek düzeydedir. Çocuklarda yumurta, süt, yerfıstığı, badem, fındık, ceviz; erişkinlerde ise yine fındık ve fıstığın yanısıra balık ve kabuklu deniz ürünleri en sık ürtiker nedeni olarak bilinmektedir.⁷ Çocukluk dönemindeki süt, yumurta, soya ve buğday alerjileri genellikle gerileyerek ortadan kalkar. Yerfıstığı ve diğer *nut* grubu besinlere ise oral tolerans gelişimi enderdir.^{9,20} Bazen yaygın ürtiker-anjioödem besin alerjisinin tek bulgusu olabilir, bazen de klinik tablo anafilaksiye dek ilerleyebilir. Alerjik besinin alımını izleyen dakikalar ya da en geç iki saat içinde ürtiker ve AE gelişmekte, bazen öncesinde *flushing*, kaşıntı ve morbiliform bir döküntü ortaya çıkabilmektedir.⁷

Tip-I besin alerjilerinin tanısında öncelikle iyi bir anamnez ve muayene sonrasında, delme testi (*SPT: Skin Prick Test*), iki delmeli test (*PPT: prick-to-prick test*), sIgE düzeyleri ve gerekirse ve/veya bakılabiliyorsa moleküler bazlı tanı testi (*CRD: Component Resolved Diagnosis*) sonuçlarının değerlendirilmesi önerilir. *Challenge* uygulamalarının (*Oral Food Challenge: OFC*, oral provokasyon testi) önem taşıdığı ve çift-kör, plasebo-kontrollü besin provokasyon testinin (*DBPCFCT: Double-Blind, Placebo-Controlled Food Challenge Test*) tanıda “altın standart” olduğu bilinmektedir. Kuşku ve tam çözülemeyen klinik tablolarda provokasyon yapılabilir. Ancak, çok zaman ve donanım gerektiren, yaşamsal komplikasyonlara yol açabilen provokasyon testlerinden olabildiğince kaçınmak uygun olacaktır. Bazı kaynaklar *OFC* öncesinde, daha güvenli olabilen *Labial Challenge Test* (*LCT*) uygulamasını önermektedirler. Bu testte, diş etiyle alt dudak arasına bir gazlı bez yerleştirilir, daha sonra taze besin veya ticari besin ekstraktı alt dudak altına konur ve 10 saniye

ile 10 dakika beklenir. 15 dakika sonra değerlendirme yapılır.¹⁵ *LCT* de sistemik reaksiyonlar (Evre-V) oldukça enderdir ve yaygın ürtikerle kendini gösterir (%5). *LCT* negatif ya da kuşkuluysa [yalnızca dudakta hafif düzleşme (Evre-I) ve eritemli plak (Evre-II) varsa], taze/çiğ besin birkaç dakika ağızda çiğnenir, daha sonra tükürülerek oral mukozadan uzaklaştırılır. Ancak, *LCT*'nin duyarlılığı düşüktür ve negatifliği durumunda *OFC* uygulanmalıdır.^{8,15}

Kolay uygulanan ve yararlı sonuçlar veren delme testi, besin alerjenlerine karşı duyarlılığın belirlenmesinde temel yöntemdir. ≥ 3 mm'lik reaksiyonlar duyarlanma anlamına gelir. Testin özellikle negatif prediktif değeri oldukça yüksektir. Gelişen ürtiker plağının büyüklüğüyle, o besinin alımına bağlı reaksiyon gelişme olasılığı arasında da bağlantı olabilir. Besinlerle *SPT* için, sistematik derlemelerden elde edilen veriler aşağıda görülmektedir.^{1,18,21,22}

- Sensitivite: > %90 (%70-100)
- Spesifisite: ~ %50 (%40-70)
- Negatif prediktif değer: ~ %90 (>%95)
- Pozitif prediktif değer: ~ %50 (<%50)

Öykü destekliyse, bazı alerjenler için pozitiflik de değerlidir. Örneğin, küçük çocuklarda; süt, yumurta (beyazı) ve yer fıstığına karşı *SPT*'de 7-8 mm çaplı reaksiyon %95 olasılıkla klinik reaktiviteyi yansıtır.^{16,21,23} Alerjen seçimi olguya göre değişir. *SPT*'de kullanılacak "standardize besin ekstraktları" yok ya da çok az sayıdadır. Özellikle sebze ve meyvelerin ticari preparatlarındaki epitoplara (tamponlama ve fenol etkisiyle) parçalanabileceğinden, taze besinlerle uygulanan *PPT* ticari ekstraktlarla uygulanan *SPT*'den daha duyarlıdır. Ayrıca, taze meyveler dondurulup gerektiğinde *PPT* yapılabilir.²⁴ Kuşkulu durumlarda sağlıklı kontrollere de *PPT* yapılmalıdır. Ancak, *prick* testlerin ve/veya sIgE'nin duyarlanmayla alerjiyi her zaman birbirinden ayıramadığı akılda tutulmalıdır.

Besin-sIgE düzeylerine, çoğu kez *SPT*'nin yapılamadığı durumlarda bakılır (sensitivite %60-95, spesifisite %30-95). Besin alımı sonrasında tip-I alerjik reaksiyon gelişimi saptanan çocuklarda, pozitif ve/veya negatif *OFC* sonuçlarına dayanan prediktif *SPT* değerlerinin yanısıra; yumurta beyazı, inek sütü ve yer fıstığı için prediktif sIgE düzeyleri de belirlenmiştir. Örneğin, iki yaşından büyük çocuklarda bu besinlere karşı sırasıyla 7, 15 ve 14 kUA/L ve üzerinde saptanan sIgE düzeyleri, bu çocuklarda, adı geçen besinlerle yapılacak *challenge* testlerinin en az %95 düzeyinde pozitif sonuçlanacağını ortaya koymaktadır. Ancak *SPT* ve sIgE'deki prediktif değerlerin, besinlerin cinsine, yaşa, genetik etmenlere göre değişkenlik gösterdiği unutulmamalıdır. Pozitif reaksiyonlar besinlere ve hasta gruplarına (infant, yaşlı vb.) göre değişkenlik gösterir. Bazen, bir yaşından küçük çocuklarda, IgE bağımlı besin alerjisi olmasına karşın *SPT* negatif olabilir. *PPT* uygulanan çocuklarda yaygın ve sistemik reaksiyon olasılığı çok daha yüksektir. Çok duyarlı olgularda, sIgE ölçümü yapılmıyorsa, açık yama testi ve/veya ovma testi uygulanabilir; 20 dk içinde lokal ürtiker gelişimi pozitif kabul edilir.^{1,2,3,13,14,18,22,23}

Son yıllarda üzerinde en çok durulan ve oldukça değerli sonuçlar veren *CRD*, moleküler tabanlı bir invitro testtir ve yavaş yavaş rutin kullanıma girmektedir.

Besinlerdeki komponentleri (*Ara h 1, Mal d 1, Bet v 2* vb. spesifik proteinleri) değerlendiren bu test; anamnez, *SPT* ve/veya sIgE ile güvenilir sonuçlar alınmadığında tercih edilir. Yer fıstığı, fındık, buğday, soya, süt, yumurta, ıstakoz, meyveler ve diğer besinlerle yapılmış kanıt değeri yüksek çalışma verileri vardır. Bu yöntem, klinik reaktiviteyi (potent stabil alerjenlere IgE bağlanmasını), klinik olarak daha ilişkisiz duyarlanmalardan (labil proteinlere bağlanma) ayırabilme potansiyeline sahiptir. Besinle doğrudan ya da dolaylı (aeroalerjenler yoluyla) duyarlanmaları (OAS'de olduğu gibi) belirleyebilir. Ayrıca bu yöntemle, hastaya özgü risk profili belirlenerek, gereksiz diyet kısıtlamaları önlenmektedir. Örneğin, yer fıstığı alerjilerinde stabil protein olan *Ara h2* duyarlılığının reaktivite ya da toleransı yansıtılabileceği, labil protein olan *Ara h8* duyarlılığının varlığında ise yer fıstığı alındığında reaksiyon gelişme olasılığının çok düşük düzeyde olacağı belirtilmektedir.^{1,2,20,23,25,26} *CRD*'nin önümüzdeki yıllarda IgE-bağımlı besin alerjilerinin tanısında rutin kullanıma girmesiyle, *OFC* gereksiniminin önemli ölçüde ortadan kalkabileceği umulmaktadır. Ancak, moleküler tanı testlerinin sağlıklı bir biçimde değerlendirilebilmesi için; alerjenlerin ve alerjen ailelerinin kimyasal, fiziksel ve immünolojik özelliklerinin çok iyi bilinmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Genellikle üç yaş sonrasında, besin alerjileri azalır ya da ortadan kalkabilir. AD'li çocukların yaklaşık 1/3'ünde besin duyarlılığının (süt, yumurta, buğday ve soya) tanıdan 1-3 yıl sonra tümüyle gerilediği bildirilmektedir. Balık, kabuklu deniz ürünleri, yer fıstığı ve diğer *nut* grubu besinlere karşı gelişmiş olan reaktivitenin ortadan kalkma olasılığı ise düşüktür. Besin alerjisinin sürüp sürmediğini anlamak için hastalar her 12-18 ayda bir değerlendirilir. Klinik reaktivite, *SPT* / sIgE reaktivitesinden daha erken gerilediği için sıklıkla *OFC* gerekir.^{20,27,28}

KONTAKT ÜRTİKER VE ORAL ALERJİ SENDROMU

Kontakt ürtiker, alerjenik bir maddeyle (besinler, lateks içeren ürünler, hayvan epiteli vb.) derinin teması sonrasında, ilgili bölgede ortaya çıkan ve genellikle saatler içinde gerileyen eritem, ödem ve kaşıntıyla kendini gösteren, "immünolojik" ya da "nonimmünolojik" nitelikte olan ve çoğu olguda "meslek dermatozu" olarak tanımlanabilecek bir klinik tablodur.^{29,30} Alerjenik proteinler doğrudan deriye temas eder, ya da yemek pişirme, besinlerin kaynatılması gibi işlemler sırasında buhar veya toz formunda aerosolize olarak etki gösterir. Aromatik partiküllerin hava yoluyla saçılmasına bağlı reaksiyonlar genellikle yüzde, göz kapaklarında yoğun olarak gözlemlenir.^{7,11} Bazen de besinle kontamine tabak, çanak, bardak, çatal, kaşık, bıçak gibi malzemelerle temas edilmesi, ya da öpme gibi fiziksel temaslar da (dolaylı yoldan) reaksiyonları başlatabilir.¹² Fırıncılar, pastacılar ve besin sektöründe çalışanlar risk grubundadır. Daha sık görülen ve mast hücrelerinden doğrudan aktivasyonla başta histamin olmak üzere çeşitli mediyatörlerin salındığı NİKÜ'de sistemik bulgulara hemen hemen rastlanmaz. Besinlerdeki lipofilik alerjenlerin kıl follikülleri aracılığıyla deriye penetre olup, mast hücre yüzeylerindeki sIgE molekülleriyle birleşerek reaksiyon gösterdiği İKÜ'de ise olay temas ye-

rine sınırlı kalmayıp, rinit, astma ve anafilaktik şoka dek uzanan klinik tablolarla (kontakt ürtiker sendromu) kendini gösterebilir.^{11,19,30} İlginç bir diğer bulgu ise, İKÜ'nün gelişecek bir besin alerjisinin erken bulgusu olabileceğidir. Bir grup aşçı, mutfak çalışanı ve fırıncıda besinlerle temas sonrasında İKÜ gelişimiyle başlayan duyarlanmanın, besin alerjisine doğru ilerlediği ve bu kişilerin (ortalama bir yıl sonra) aynı besinleri oral yoldan aldıklarında oral, ürtikeryal ve abdominal semptomlar geliştirdikleri gözlenmiştir.³¹

Doğrudan mast hücre aktivasyonuna neden olabilen çilek, domates gibi besinler, ya da yoğun histamin içeren lahanaya turşusu, salamura balık, olgunlaştırılmış peynir, kırmızı şarap, ananas; çeşitli içecek, sakız ve fırınlanmış pastane ürünlerindeki (benzoik asit, sorbik asit, sinnamik asit ve Peru balzamu gibi) tatlandırıcı, koruyucu ya da katkı maddeleri NİKÜ nedenidir. İKÜ ise en sık balık, istakoz, et, yumurta, süt, baharatlar, fındık ve fıstık teması sonrasında gelişir. Kontakt ürtikerde OFC sıklıkla negatiftir. Tanı, açık test, ovma testi, kapalı test, SPT ve/veya sIgE düzeylerine bakılarak konulur.^{6,7,11,30}

Oral alerji sendromu ya da daha iyi bir tanımlamayla “polen-besin alerji sendromu”, polenlere duyarlanan atopik bireylerde, polen alerjenleriyle çeşitli bitki aileleri arasında çapraz reaktivite gösteren epitoplardan kaynaklanan bir klinik tablodur. Aeroalerjen duyarlılığı olan çocuklarda %4,7-20, erişkinlerde ise %13-58 düzeyinde saptanan bu tabloda yakınmalar, hafif “mukozal alerjik kontakt ürtiker”den; (ender de olsa) ürtiker, dispne ve anafilaktik şoka dek uzanabilir. Polen proteinlerine karşı gelişen IgE antikorları, bu polenlerle yapısal benzerlik gösteren besin alerjenlerine karşı da reaksiyon göstermektedir. Erişkin dönemde başlayan besin alerjilerinin çoğunu OAS oluşturur. Genelde semptomlar hafiftir, orofarengal mukozaya sınırlıdır ve klinik tabloya neden olan *class II* alerjenler GI enzimlerce hızla denatüre edildiği için, besin yutulduktan sonra semptomlar çoğu kez hızla geriler. Pek çok alerjen için, besinlerin pişirilmesi de benzer bir işlev görebilir. Özellikle dudaklarda ve damakta çiğ besin alımını izleyen dakikalar içinde orofaringeal pruritus, yanma ve karıncalanma olur, ender olarak oral (dil ve uvula) /perioral AE, yüzde eritem / döküntü, burun ve kulaklarda kaşıntı ve konjunktivit gelişir. Yaygın ve yaşamsal önemi olan (anafilaktik) reaksiyonlar ise çok daha ender (olguların yaklaşık %1,7'sinde anafilaktik şok) görülür. Başta huş ağacı (*birch*) olmak üzere, *Betulaceae* ailesinden ağaçların polenleriyle, *rosaceae* meyve ailesinin (elma, armut, şeftali vb.) alerjenleri arasındaki çapraz reaktiviteden kaynaklanan reaksiyonlar en sık OAS nedenidir.^{2,7,8,9,17,32,33,34} Tablo 2'de en sık karşılaşılan polen-besin çapraz reaktiviteleri görülmektedir.^{8,15,17,32,33} Anamnezde tipik klinik bulguların varlığı, SPT /PPT uygulanması ve gerekirse sIgE bakılmasıyla tanı konulur. Son yıllarda, duyarlanmayı gerçek alerjiden ayırabilmek amacıyla CRD önerilmektedir.^{8,17,33} Çok ender olarak, tam tanı konulamayan ya da etkenin belirlenemediği OAS olgularında, acil girişim için gerekli / yeterli koşullar sağlanarak provokasyon (öncelikle LCT, gerekirse OFC ya da DBPCFCT) uygulanabilir. Ağır OAS tedavisinde, çapraz reaktif polenlerle alerjen immünoterapisi (AIT) düşünülebilir. Polen alerjenleriyle sublingual, ya da subkutan yoldan uygulanan AIT'nin; hem hastalardaki AR, hem de OAS semptomlarını azalttığına ilişkin çalışmalar vardır.^{35,36}

Tablo 2. En sık karşılaşılan polen–besin çapraz reaktiviteleri

Polen	Besin
Huş ağacı (“birch”)	Elma, armut, erik*, şeftali*, kayısı*, kiraz*, üzüm, kivi, incir, domates*, kereviz*, kestane, havuç*, patates, bezelye, yeşil biber, ıspanak, dereotu, kimyon, kişniş, rezene*, fındık, ceviz, yerfıstığı, Antep fıstığı, badem*, fasulye, mercimek
Çayır polenleri (“grass”)	Elma, kestane, üzüm, hurma, kivi, kavun, karpuz, portakal, şeftali*, havuç*, kereviz*, domates*, patates, mantar, patlıcan, papatya, yer fıstığı
Pelin otu (“mugwort”)	Elma, mango, şeftali*, karpuz, avokado, havuç*, kereviz*, rezene, maydanoz, dereotu, biber, anason, kimyon, kişniş, papatya, ayçiçeği, hardal*

*Sistemik reaksiyon gelişme olasılığı diğerlerine göre daha yüksek olan besinler.

BESİNLERE BAĞLI İRİTAN KONTAKT DERMATİT

Besinlere bağlı en sık gelişen ve mesleksel el dermatozlarının en büyük bölümünü oluşturan kontakt reaksiyon İKD’dir. Besinle temastan hemen sonra (en geç 24 saat içinde) ortaya çıkar ve temas edilen alanlarda (genellikle ellerde, parmak uçlarında ve yüzde) sınırlı kalır. AD, hasarlanmış deri ve özellikle “ıslak iş” iritan ekzemalar için önemli bir kolaylaştırıcıdır.^{6,7,11,12,37} Aşçı, mutfak çalışanı, fırıncı, kasap, pastacı, balık temizleyicisi, manav, sütçü vb. besin endüstrisinde çalışan ve el dermatozu olan 336 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada tanılar şöyle sıralanmıştır: İKD %57, PKD %22, NİKÜ %2,1, AKD %1,8, İKÜ %0,3, multipl tanı %0,3 ve sınıflanamayan olgular %16,4.²⁹ Baharatlar, soğan, sarmısak, patates, turp, mısır, hardal, brokoli, lahana, karnabahar, turuncgiller, ananas, narenciye suları ve bazı besin katkı maddeleri (asetik asit, askorbik asit, kalsiyum asetat, kalsiyum sülfat, potasyum bikarbonat, potasyum iyodür, potasyum bromat) en sık İKD nedenleri arasındadır.^{6,7,37} Özellikle hardal, lahana, brokoli ve karnabahardaki sinigrin ve ana parçalanma ürünü allil izotiyosiyanat oldukça iritandır (11). Sarmısak iritan parmak ucu ekzemasının en sık rastlanan nedenlerindedir. Özellikle ananas ve mısıra bağlı mesleksel İKD olguları bildirilmiştir. Baharat üretim tesislerinde çalışanlarda, ürünlerin içerdiği esansiyel yağların güçlü iritan etkilerine bağlı olarak mesleksel KD tablolarıyla karşılaşılmaktadır. Kekik tozlarına bağlı *airborne* İKD olguları da bildirilmiştir. Besinlere bağlı İKD nonimmünolojik / toksik bir reaksiyon olduğu için, tanıyı doğrulayacak özgül bir test yoktur. Ayırıcı tanı için yama testi ya da SPT yapılabilir.³⁷

BESİNLERE BAĞLI ALERJİK KONTAKT DERMATİT

Besinlere bağlı tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonları ender görülür. Sebze, meyve, baharat ya da besin katkı maddelerine (paraben, sorbik asit gibi koruyuculara; benzoin sakızı, sodyum bisülfid gibi antioksidanlara; sorbik asit, benzol peroksit beyazlatıcılara, stabilizanlara, emülsifiye edici ajanlara ve bazı besin boyalarına) karşı, temastan 6-48 saat sonra AKD geliştiği bildirilmiştir.^{6,11} Soğan, sarımsak, turunçgiller, mango, kuşkonmaz, brokoli, karnabahar, enginar, hindiba, marul gibi sebze ve meyvelerde; ayrıca tarçın, karanfil, anason, fesleğen, kırmızı biber, kişniş, zencefil, hardal, kekik, nane, biberiye, zerdeçal gibi baharatlarda bulunan -başta oleorezin olmak üzere, seskiterpen lakton, limonen, laktukrin, öjenol, sinnamik aldehit, allil izotiyosiyanat gibi- çok sayıda maddenin alerjenik özellik taşıdığı saptanmıştır. Özellikle mango kabuğundaki oleorezine (uruşiol) bağlı “perioral dermatit” (AKD), el ekzeması ve bazen de daha ender olarak papüloveziküler-büllöz ya da ürtikeryal reaksiyonların geliştiği bilinmektedir. Yine uruşiol içeren *Gingko biloba* tohumlarının neden olduğu perioral / perianal dermatit de AKD’ye bir diğer örnektir.^{6,7,37} Hindiba, enginar ve marul *Asteraceae/Compositae* ailesindedirler ve duyarlandırıcı olduğu bilinen seskiterpen lakton içerirler¹¹ Özellikle besin sektöründe çalışanlar (mutfak çalışanları, besin hazırlama ünitelerinde görev yapanlar ve aşçılar) mesleksi AKD gelişimi açısından risk altındadırlar. Günümüzde hazırlanan yemeklere eklenen 20’den fazla baharatın ve bunların esansiyel yağlarının içerdiği alerjenlere (*linalool, anethole, limonene, sinnamik aldehit, öjenol, mentol, karnosol, vanilin vb.*) karşı, özellikle ellerin ve parmakların palmar yüzlerini tutan AKD gelişimi bildirilmiştir. Tarçın, karanfil, Hindistan cevizi yağı gibi ürünlerdeki sinnamik aldehit, öjenol gibi alerjenlerle; besin katkı maddeleri, diş macunu, sakız ve çeşitli içecekler aracılığıyla karşılaşmaktadır. Ana alerjenleri sinnamen yağı ve benzoik asit olan, koku karışımı (*fragrance mix*) ile çapraz reaksiyonlar gösterebilen *Peru* balzamu da önemli bir duyarlandırıcıdır. Sarımsağa bağlı (diallil disülfid) fissürlü parmak ucu dermatitleri de (pulpitis) yine önemli bir mesleksi AKD olarak karşımıza çıkabilmektedir.^{6,11,12,37}

BESİNLERE BAĞLI FOTOTOKSİK / FOTOALERJİK KONTAKT DERMATİT

Besinlere bağlı kontakt reaksiyonlarda UV ve görünen ışınların da bir ko-faktör olabileceği bilinmektedir. Literatürde sarımsaktaki diallil disülfite bağlı fotoalerjik KD olguları vardır.^{6,11} Çok daha sık görülen fototoksik KD ya da bitkisel ürünlerle geliştiği için “fitofotodermatit” olarak adlandırılan klinik tablolarda ise; ke-reviz, havuç, limon, portakal, maydanoz, incir gibi besinlerle temas ve sonrasında UV’nin (özellikle UVA’nın) etkisiyle, bu besinlerdeki furokumarinlerin (psoralen) keratinositler için toksik maddelere dönüşümü söz konusudur. Genellikle besin ve UV ile karşılaşan vücut bölgelerinde çizgisel, bazen yaygın eritemli vezikülöbüllöz lezyonlarla kendini gösteren kaşıntılı bir dermatit ve sonrasında aylarca sürebilen

hiperpigmentasyon gelişir. Fitofotodermatitte ortaya çıkan çizgisel hiperpigmente lezyonlar bazen çocuk istismarı tablolarıyla bile karışabilmektedir.^{6,7,12,37}

BESİNLERE BAĞLI PROTEİN KONTAKT DERMATİT (PKD)

1976 yılında *Hjorth* ve *Roed-Petersen* tarafından, proteinlerin (besinler, lateks, hayvan epitelleri vb.) tetiklediği bir tür kronik, yineleyen “mesleksi el ekzeması” olarak tanımlanmış ilginç bir klinik tablodur. Fizyopatolojisinde Tip I ve Tip IV immüno-lojik reaksiyonların birlikteliği söz konusudur. Kasaplarda, fırıncılarda, ıslak işlerde, nemli ortamlarda çalışan ve genellikle atopik yatkınlığı olan bireylerde gözlemlenir. Balık ve çiğ deniz ürünleri, et ve süt ürünleri, patlıcan, kuşkonmaz, fasulye, karnabahar, havuç, kereviz, salatalık, marul, limon, mısır, mantar, soğan, ananas, patates, domates, badem, maydanoz ve kırmızı biberin PKD’ye neden olduğu belirlenmiştir.^{6,11,12,19} Besinlerle karşılaşmayı izleyen 30 dk içinde, genellikle elde ve ön kol bölgesinde, yanma, batma ve kaşıntı duyumuna neden olan eritem, ödem, ürtikeryal lezyonlar, daha sonra ise vezikülasyon ve ekzematizasyon gelişir.^{6,7} PKD’li olgularda el dermatozu daha ağır gidiş göstermekte ve diğer dermatozlara oranla çok daha fazla işgücü kayıplarına yol açmaktadır.³⁸

BESİNLERE BAĞLI SİSTEMİK KONTAKT DERMATİT

Bir maddeye karşı (genelde) deri yoluyla duyarlanmış bireylerin, aynı ya da o maddeye yapısal benzerliği olan maddelerle enteral, parenteral, transkütan / perkütan veya inhalasyon yoluyla karşılaşmalarını izleyen birkaç saat ile birkaç gün içinde (büyük olasılıkla alerjenin hematojen yayılımıyla) gelişen klinik tablolar, SKD ya da sistemik alerjik dermatit olarak tanımlanmaktadır.^{6,7} Daha önce yama testi pozitifliği saptanan bölgelerde (ya da dermatit alanlarında) alevlenme, SKD’nin özgül ve en sık karşılaşılan klinik tablolarıdır. Daha önce etkilenmemiş olan deri alanlarında ise veziküler el ekzeması, *Baboon* sendromu, makülopapüler / ürtikeryal döküntü, fleksural dermatit, vaskülit ya da eritema multiforme benzeri lezyonlar gelişebilmektedir. Bazı ağır olgularda baş ağrısı, halsizlik, rinit, konjunktivit, ateş, artralji, GI yakınmalar ve hatta anafilaksi gibi sistemik semptomlar da tabloya eklenebilir. Özellikle nikel, SKD’de büyük önem taşır. Nikel alerjisi olan ve SKD gelişen olguların yaklaşık %25-40’ında, 1-2 aylık düşük nikel diyetiyle düzelme sağlanabilmektedir. Kakao, sarmısak, mercimek, kayısı, ıspanak, çikolata, soya, fındık, badem, ton balığı, kabuklu deniz ürünleri ve konserve besinlerin yüksek oranda nikel içerdiği bilinmektedir. Midye, fasulye, çikolata, kakao, bira, çay vb. besinler kobaltdan; patates, mantar, soğan, sarmısak, baklagiller, konserve, çikolata vb. besinler ise kromdan zengindir. *Peru* balzamu da SKD’ye neden olan önemli bir maddedir. Çok sayıda besinin içinde yer alan *Peru* balzamu; sinamik asit, sinamik aldehit, sinamik alkol, metil / benzil sinamat, vanilin ve öjenol gibi doğal koku ve tat vericileri içermekte, ayrıca *fragrance* ile çapraz reaksiyon göstermektedir. *Peru* balzamu ve *fragrance* alerjisi olan hastaların yaklaşık %50’sinin eliminasyon diyetlerinden yarar gördüğü

belirtilmektedir. Turunçgiller, aromalı pasta, kek ve kurabiyeler, karamel, çikolata, pudring, dondurma, bazı baharatlar (tarçın, karanfil, vanilya, zencefil vb.), ketçap, barbekü sosu, salamura balık, salatalık turşusu, pizza, limonata, gazlı içecekler, bazı kokteyller gibi çok sayıda üründe *Peru* balzamu yağın olarak bulunmaktadır.^{6,11}

ATOPIK DERMATİT

Kronik enflamatuvar, kaşıntılı ve çok etmenli bir etyolojik altyapısı olduğu bilinen AD'de besinlerin rolü uzun yıllardır tartışma konusudur. Özellikle infant ve erken çocukluk döneminde, besin alerjileriyle AD'nin birlikteliğine sık rastlanır. Bu yaş gruplarındaki ağır, erken başlangıçlı ve uzun süren AD olgularında risk çok daha yüksektir. Genellikle bu nitelikte AD'si olan her iki çocuktan biri besinlere duyarlanmıştır. Burada ilginç olan nokta, çoğu olguda AD'nin besin duyarlılığından önce başlaması ve besin alerjisi gelişimi yönünden önemli bir risk faktörü olmasıdır. Bozulmuş deri bariyeri, kutanöz mikrobiyal disbiyozis ve immün disregülasyona bağlı olarak besin alerjenlerine karşı epikütan bir duyarlanma söz konusudur.^{27,39-42} Diğer yandan, besin alerjisi yönünden yüksek riskli pediatrik AD olgularında, alerjenik potansiyeli yüksek besinlerin yaşamın erken dönemlerinde oral alımıyla çoğu çocukta o besinlere karşı alerji gelişimi önlenmektedir. Ağır ekzema ve/veya yumurta alerjisi olan (4-11 aylık) infantlarda gerçekleştirilen *LEAP* çalışması (*Learning Early About Peanut Allergy*), yaşamın erken dönemlerinde yer fıstığı alımının, beş yaşına dek yer fıstığı alerjisi gelişimini %81 düzeyinde azalttığını ortaya koymuştur.⁴³ Yaşamın ilk 4-6 aylık döneminin bir "fırsat penceresi" olabileceği ve özellikle ilk yaş içinde karşılaşılan besinlerin çeşitliliğiyle AD gelişimi arasında ters bir orantı olduğuna ilişkin veriler vardır. İlk dört ay yalnız anne sütü (ya da anne sütü yoksa, yüksek riskli-en az bir birinci derece akrabasında alerjik semptomlar olan-bebeklere hipoalerjenik mamalar) verilmesi, daha sonra ise (atopik bir kalıtım olup olmadığına bakılmaksızın) diğer besinlere geçilmesi önerilmektedir.^{7,15,40,44,45,46,47} AD'de deri bariyer hasarı ve yer fıstığıyla duyarlanma arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya yönelik araştırmalar ve fare modellerindeki çalışmalar, "alerjenle ikili karşılaşma hipotezi"ni destekler niteliktedir. Bu hipoteze göre, epidermal bariyer disfonksiyonu, besin alerjenlerinin deriden artmış penetrasyonu (perkütan karşılaşma) ve daha sonra gelişen duyarlanmalar besin alerjisi gelişimine yol açarken, oral yoldan besin alımıyla oluşan duyarlanma tolerojenik nitelik taşımaktadır.^{39,40} İlk çalışmalar, yüksek riskli infantlarda deri bariyerini korumanın (doğumdan başlayarak tüm vücuda düzenli nemlendirici kullanımının) AD insidansını azaltabileceğini belirtse de³⁹, yeni iki randomize kontrollü araştırmanın sonuçları bu konuda olumlu veriler sunmamaktadır.^{48,49}

Atopik dermatitte besinler, erken dönemde kontakt ürtikere, yaygın ürtiker / anjioödeme (tip I alerjik reaksiyonlara) ve /veya alımdan 6-48 saat sonra gelişen (geç) ekzematöz alevlenmelere neden olmaktadır. İnfantil dönemde en sık inek sütü, yumurta, yer fıstığı ve soya; çocukluk döneminde bunlara ek olarak buğday, fındık, ceviz, balık ve kabuklu deniz hayvanları; adolesan ve erişkin dönemde ise polenlerle antijenik yakınlığı olan (çapraz reaktivite gösteren) elma, havuç, kereviz

gibi besinler en sık sorumlu tutulanlardır. Besinlere bağlı “gerçek” ekzematöz AD alevlenmesi, gelişen reaksiyonların %10-25’ini oluşturmakta ve özellikle soya, buğday ve (daha düşük olasılıkla) süt alımına bağlı olarak, 2-24 saat (bazı verilere göre 6-48 saat) içinde, özellikle AD’nin tipik tutulum bölgelerinde görülmektedir. AD’li çocukların yaklaşık %40-45’inde hem erken, hem de geç (ekzematöz) alevlenmelerin birlikte görülebileceğine ilişkin veriler vardır.^{7,27,44,46,47}

Atopik dermatitte besin alerjenlerinin rolünü ortaya koyabilecek tek bir özgül *in vivo* / *in vitro* test bulunmamaktadır. Öykü, muayene, *SPT*, *sIgE*, *CRD* ve bazı olgularda atopi yama testi (*APT: Atopy Patch Test*) ya da *SAFT Skin Application Food Test*) yararlı olabilir. *APT*’nin geç evredeki ekzematöz alevlenmelerde *SPT* ve *sIgE*’ye oranla daha duyarlı olduğuna ilişkin veriler vardır.^{4,6,27} Ancak, besinlerle *APT* uygulaması tam olarak standardize edilememiştir. Yine de, *SPT*’nin pozitif olmadığı ya da *sIgE*’nin tanısal yönden prediktif bir düzey göstermediği, tetikleyicilerin tam olarak ortaya konulmadığı, ağır ve tedaviye dirençli olgularda, ya da klinik bulgularla bağlantısı kurulamayan çoklu *IgE* duyarlanmalarında kullanılabilir.^{6,50} Ancak AD’de, yalnızca *in vivo* / *in vitro* testlere dayanarak besin kısıtlaması yapılması önerilmez. Bu tip eliminasyon diyetleri hem beslenme yetersizliklerine, hem de yeni duyarlanmalara neden olabilir, hatta kaçınılan besinlere karşı anafilaksi riskini artırabilir.^{4,51}

Besin ve AD semptomlarının tetiklenmesi arasında net bir ilişki ortaya konulmazsa, 2-4 hafta süreyle semptom-besin günlüğü tutulması önerilir. AD’de eliminasyon diyetlerinin etkinliği konusundaki veriler yeterli değildir. Ancak, çok sıkı diyetlerin etkili olmadığı belirtilmektedir.⁵² Hangi besinin AD’yi tetiklediği anlaşılamıyorsa, infantil dönemde çok iyi hidrolize edilmiş mamalar verilir. İki yaşından büyük çocuklarda ise (7-14 gün, bazı kaynaklara göre ise en fazla dört hafta) oligoalerjenik bir diyet uygulanmasını öneren araştırmacılar vardır.^{6,53} Daha sonra tek tek besinler verilerek hasta gözlemlenir. Klinik bulgularda gerileme olmazsa, hastanın semptomlarının besinlerle ilişkisi yoktur denilebilir. Ancak, iyileşme gözlenirse farklı besinlerin sırayla verildiği provokasyon (*OFC*) aşamasına geçilir. Bu yaklaşım erişkinlerde çok özel durumlar dışında geçerli değildir. Bu yaş grubunda öncelikle polenlerle çapraz reaktivite gösteren besinler dikkate alınarak diyet programı düzenlemelidir.^{28,53} Sonuç olarak, AD’de besinler, ancak hastaların bir bölümünde etyopatogenetik rol oynayabilir. Son yıllarda, gereksiz testlerden ve özellikle *OFC* ile kanıtlanmamış besin kısıtlamalarından kaçınılması gerektiği üzerinde önemle durulmaktadır.⁴¹ AD’de öncelik her koşulda uygun deri bakımı olmalıdır.

Kaynaklar

1. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 1008-1025.
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 291-307.
3. Stukus DR, Mikhail I. Pearls and pitfalls in diagnosing *IgE*-mediated food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16: 34.

4. Schroer B, Bjelac J, Leonard M. What is new in managing patients with food allergy ? Almost everything. *Curr Opin Pediatr* 2017;29: 578-583.
5. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129: 1187-1197.
6. Walter A, Seegraber M, Wollenberg A. Food-related contact dermatitis, contact urticaria, and atopy patch test with food. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 56: 19-31.
7. Tam JS. Cutaneous manifestation of food allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2017; 37: 217-231.
8. Konstantinou GN, Grattan CEH. Food contact hypersensitivity syndrome: the mucosal contact urticaria paradigm. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 383-389.
9. Ho MH, Wong WH, Chang C. Clinical spectrum of food allergies: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 46: 225-240.
10. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-819.
11. Amado A, Jacob SE. Contact dermatitis to foods. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98: 452-458.
12. Bahna SL. Adverse food reactions by skin contact. *Allergy* 2004; 59 (suppl. 78): 66-70.
13. Özkaya E. Delme Testi: Standart Olmayan maddelerle Test. *Alerjik Deri Hastalıklarında Deri Testleri*. I.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015.p. 93-112.
14. Özkaya E. Delme Testi: Test Basamakları. *Alerjik Deri Hastalıklarında Deri Testleri*. I.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015.p. 41-91.
15. Rance F, Dutau G. *Food Allergies*. 1st ed. Paris, Expansion Formation et Editions, 2008.p.15-72.
16. Macchia D, Melioli G, Pravettoni V, Nucera E, Piantanida M, Caminati M et al. Guidelines for the use and interpretation of diagnostic methods in adult food allergy. *Clin Mol Allergy* 2015;13:27.
17. Sussman G, Sussman A, Sussman D. Oral allergy syndrome. *CMAJ* 2010; 182: 1210-1211.
18. Wang J, Sampson HA. Food allergy. *J Clin Invest* 2011; 212: 827-835.
19. Wüthrich B. Food-induced cutaneous adverse reactions. *Allergy* 1998; 53 (suppl 46): 131-135.
20. Abrams EM, Sicherer SH. Diagnosis and management of food allergy. *CMAJ* 2016; 188: 1087-1093.
21. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69: 70-86.
22. Manea I, Ailenei E, Deleanu D. Overview of food allergy diagnosis. *Clujul Medical* 2016; 89: 5-10.
23. Kattan JD, Sicherer SH. Optimizing the diagnosis of food allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015; 35: 61-76.
24. Begin P, Roches AD, Nguyen M, Masse MS, Paradis J, Paradis L. Freezing does not alter antigenic properties of fresh fruits for skin testing in patients with birch tree pollen-induced oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1624-1626.
25. Hoffmann-Sommergruber K, Pfeifer S, Bublin M. Applications of molecular diagnostic testing in food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15:56.
26. Treudler R, Simon JC. Overview of component resolved diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 110-117.
27. Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann AP. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1: 22-28.
28. Worm M. Atopic dermatitis and food allergy: when and how to test ? *Clin Transl Allergy* 2011; 1 (Suppl 1): S25.
29. Vester L, Thyssen JP, Menne T, Johansen JD. Occupational food-related hand dermatoses seen over a 10 year period. *Contact Dermatitis* 2012;66:264-270.
30. Marks JG, De Leo VA. *Contact Urticaria. Contact & Occupational Dermatology*. 2nd ed. St.Louis, Mosby-Year Book Inc., 1997: 353-364.
31. Inomata N, Magashima M, Hakuta A, Aihara M. Food allergy preceded by contact urticaria due to the same food: Involvement of epicutaneous sensitization in food allergy. *Allergol Int* 2015; 64:73-78.
32. Taşkapan O, Harmanyeri Y, Doğan B. The Oral allergy syndrome. *T Klin Dermatoloji* 2002;12: 102-103.
33. Price A, Ramachandran S, Smith GP, Stevenson ML, Pomeranz MK, Cohen DE. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis* 2015; 26: 78-88.
34. Carlson G, Coop C. Pollen food allergy syndrome (PFAS): A review of current available literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123: 359-365.

35. Kong N, Kim S, Lee SC, Park KH, Hyun Lee J, Won Park J. Subcutaneous immunotherapy in patients with fagales pollen-induced oral allergy syndrome. *Yonsei Med J* 2019; 60: 389-394.
36. Bergmann KC, Wolf H, Schnitker J. Effect of pollen-specific sublingual immunotherapy on oral allergy syndrome. An observational study. *WAO Journal* 2008; 1: 79-84.
37. Brancaccio RR, Alvarez MS. Contact allergy to food. *Dermatol Ther* 2004; 17: 302-313.
38. Vester L, Thyssen JP, Menne T, Johansen JD. Consequences of occupational food-related hand dermatoses with a focus on protein contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2012; 67: 328-333.
39. Tham EH, Leung DYM. Mechanisms by which atopic dermatitis predisposes to food allergy and the atopic march. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11: 4-15.
40. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:1.
41. Eigenmann PA, Beyer K, Lack G, Muraro A, Ong PY, Sicherer SH, Sampson HA. Are avoidance diets still warranted in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31: 19-26.
42. Tham EH, Rajakulendran M, Lee BW, Van Bever HPS. Epicutaneous sensitization to food allergens in atopic dermatitis: What do we know ? *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31: 7-18.
43. Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Lawson K, Sever ML, Bahnson HT et al. Allergen specificity of early peanut consumption and effect on development of allergic disease in the Learning Early About Peanut Allergy study cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1343-1353.
44. Taşkapan O. Besin alerjileri ve atopik dermatit. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 32-40.
45. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, Du Toit G, Till S et al. Does atopic dermatitis cause food allergy ? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1071-1078.
46. Suh KY. Food allergy and atopic dermatitis: separating the fact from fiction. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29: 72-78.
47. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children:part I. *JEADV* 2018; 32: 657-682.
48. Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10228):962-972.
49. Skjerven HO, Rehbinder EM, Vettukattil R, et al. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2020;395(10228):951-961.
50. Taşkapan O. Atopik dermatitte deri testlerinin yeri. *Türk J Dermatol* 2013; 7:236-241.
51. Kutlu A, Aydın E, Karabacak E, Öztürk S, Aydınöz S, Taşkapan O ve ark. Besinlerle yapılan atopi yama testinin SCORAD ile ilişkisi. *Türkderm* 2013;47: 99-102.
52. Lim NR, Lohman ME, Lio PA. The role of elimination diets in atopic dermatitis-a comprehensive review. *Pediatr Dermatol* 2017;34: 516-527.
53. Werfel T, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M, Kleine-Tebbe J, Lepp U et al. Approach to suspected food allergy in atopic dermatitis. *JDDG* 2009; 7: 265-271.



12

Lateks Alerjisi

Evren ODYAKMAZ DEMİRSOY



Lateks; Tayland, Endonezya, Malezya ve Hindistan gibi tropikal ülkelerde yetişen *Hevea brasiliensis* (*Hev b*) isimli kauçuk ağacının süte benzer özütüdür. Soyulan ağaç kabuğundan sızan süt kıvamındaki sıvı toplanır ve çeşitli akselatör, aktivatör, antioksidan ve vulkanizan görevi görebilecek kimyasal ajanlarla etkileşime sokularak katılışp esnek hale gelmesi sağlanır. Elde edilen son ürün muayene eldivenleri, kateterler, turnike, emzik, balon gibi günlük yaşamda çeşitli alanlarda kullandığımız birçok malzemenin yapısına katılır (Tablo 1).^{1,2}

LATEKS ALERJENLERİ

Hev b ağacından toplanan lateks, polimerik hidrokarbon yapıdadır ve içeriğinin %1-2'sini proteinler oluşturur. Lateks ile ortaya çıkan alerjik reaksiyonlardan bu proteinler sorumludur.^{2,3} Doğal lateks yapısında bilinen 250'den fazla farklı polipeptid olmasına rağmen, Uluslararası Alerjen İsimlendirme Komitesi tarafından 15 temel lateks alerjeni (*Hev b* 1-15) tanımlanmıştır. Bu alerjenlerin bir kısmı lateksin biyosentezi ile ilişkiliyken (*Hev b* 1, 3, 6, 7), bir kısmı koruyucu (*Hev b* 2, 4, 6.01, 6.02, 7, 11, 12, 13), bir kısmı ise yapısındaki enzim ve proteinler (*Hev b* 5, 8, 9) ile ilişkilidir (Tablo 2). Bu alerjenlerin lateks ürünlerdeki miktarı lateksin toplandığı ağaçtan üretim aşamasına kadar birçok faktörden etkilenmektedir. Ortaya çıkan klinik reaksiyonun şiddetiyle alerjen arasındaki ilişki tam olarak net değildir. Ancak farklı risk gruplarında farklı alerjenik moleküller daha çok önem kazanmaktadır. Örneğin spina bifidalı hastalarda lateks duyarlılığındaki temel alerjen *Hev b* 1 ve *Hev b* 3 iken sağlık çalışanlarında *Hev b* 5 ve *Hev b* 6 dır.^{4,5,6} Lateks alerjenlerinden bazıları meyve ve sebzelerdeki proteinlerle ortak dizilime sahiptir. Profilinler, patatin ve lipit transfer protein gibi lateks yapısındaki çapraz reaktif moleküllerin lateks alerjisi olan hastaların yaklaşık %30-50'sinde özellikle meyveler olmak üzere bazı bitki kaynaklı gıdaların tüketimi sonrasında görülen alerjik reaksiyonun temel sebebi olduğu düşünülmektedir. Lateks alerjenlerinden *Hev b*2, *Hev b* 6.02, *Hev b*7, *Hev b* 8, *Hev b* 12 çapraz reaktif peptid zincirlerini yapısında bulundurur.^{3,5,6}

Tablo 1. Lateks içeren malzemelere örnekler

Medikal malzemeler	Günlük yaşamda kullanılan malzemeler
Eldiven	Balon
Kateter	Kondom
Elastik bandaj	Emzik
Kompresyon çorabı	Lastik ayakkabı/bot/çizme
Maske	Elastik bantlar
Enjektör	Sıcak su torbası
Nazogastrik tüp	
Stetoskop	

Tablo 2. Doğal lateks alerjenleri

Alerjenik molekül	Biyokimyasal ismi	Hastalar arasındaki sıklığı
<i>Hev b 1</i>	Lastik uzama faktörü	SB'de major alerjen
<i>Hev b 2</i>	Beta 1-3-Glukonaz	Belirsiz
<i>Hev b 3</i>	Küçük lastik partikül proteini	SB'de major alerjen
<i>Hev b 4</i>	Lesitinaz homologu	Minör alerjen
<i>Hev b 5</i>	Asidik yapısal protein	SÇ'de major alerjen SB'de önemli bir alerjen
<i>Hev b 6.01-6.02</i>	Prohevein (Hevein prekürsörü)	SÇ'de major alerjen
<i>Hev b 7</i>	Patatin benzeri protein	Minör alerjen
<i>Hev b 8</i>	Aktin bağlayan protein	Minör alerjen
<i>Hev b 9</i>	Enolaz	Minör alerjen
<i>Hev b 10</i>	Mangan süperoksit dismutaz	Minör alerjen
<i>Hev b 11</i>	Sınıf-1 kitinaz	Minör alerjen
<i>Hev b 12</i>	Nonspesifik lipid transfer protein tip-1	Minör alerjen
<i>Hev b 13</i>	Esteraz	Belirsiz
<i>Hev b 14</i>	Hevamin	Minör alerjen
<i>Hev b 15</i>	Serin proteaz inhibitörü	Minör alerjen

Hev b: Hevea brasiliensis, SB: spina bifida, SÇ: sağlık çalışanları.

RİSK FAKTÖRLERİ

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar coğrafi bölgelere göre sıklığı değişmekle birlikte lateks alerjisinin genel popülasyondaki sıklığının %0-2,3 arasında olduğunu düşündürmektedir. Lateks alerjisi 1980'li yılların sonu ve 1990'lı yılların başında özellikle hastane çalışanları arasında önemli bir mesleğe bağlı sağlık problemi olmuştur.⁷ Lateks alerjisinin en olası nedeni, yine bu tarihlerde sağlık kuruluşlarında AIDS gibi bulaşıcı hastalıklardan korunmak için lateks eldiven kullanımının yaygınlaşmasıdır. Ayrıca eldivenlerdeki pudra lateks alerjenleri için taşıyıcı görevi görür. Eldiveni çıkarma sırasında pudra ile birlikte lateks proteinleri de havaya saçılarak lateksin bir solunum yolu alerjeni olmasına neden olmaktadır. Lateks nedeniyle oluşan astma, rinit ve konjunktivit reaksiyonlarından havaya karışan lateks alerjenleri sorumlu tutulmaktadır. Günümüzde de lateks alerjileri için en önemli risk grubu halen sağlık çalışanlarıdır.^{2,6,7} Yapılan çalışmalarda sağlık çalışanlarında lateks du-

yarlılığı sıklığının %0-30 arasında olduğu bildirilmiştir.⁴ Sağlık çalışanlarında lateks duyarlılığı için en büyük risk faktörü iritan el dermatitinin varlığı ve atopik yapının eşlik etmesidir. Sadece sağlık kuruluşlarında çalışanlar değil, lateks eldivene uzun süre maruz kalan tüm meslek grupları (kuaför, aşçı, temizlik personeli vs.) duyarlanma açısından risk altındadır.⁸⁻¹⁰

Meslek nedenli yatkınlık dışında topluma bakıldığında lateks duyarlılığı için diğer bir riskli grup spina bifidalı hastalardır. Yapılan çalışmalarda bu hasta grubundaki lateks duyarlılığı sıklığı %25-72 arasında değişmektedir. Spina bifidalı hastaların %70'inden fazlasında lateks duyarlılığının gösterildiği bir çalışmada; atopi varlığı, çok sayıda cerrahi işlem, lateks eldivenler ile rektal mukozanın sık teması ve bazı taze gıdalarla yapılan deri testlerine pozitif reaktivitesi olan hastaların duyarlılık açısından riskli olduğu görülmüştür.¹¹

Küçük yaşta operasyon ve çok sayıda cerrahi işlem lateks duyarlılığı için belirlenmiş diğer risk faktörleridir.¹² Lateks duyarlılığı için risk faktörleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

KLİNİK

Lateksle ilgili alerjik reaksiyonlar çoğunlukla Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonları ise nadir de olsa görülebilir. Bu reaksiyonlar lateks proteinlerine kutanöz, inhaler, mukozal ya da paranteral yolla maruz kalma sonucu ortaya çıkabilir. Ortaya çıkan bulgular hafif lokal reaksiyonlardan anafilaksi gibi hayatı tehlikeye sokan reaksiyonlara kadar farklı klinik yelpazede görülebilir. Tüm temas yolları anafilaksi riski taşısa da özellikle mukozal ve parenteral yol ile maruziyette anafilaksi riski daha yüksektir.¹³ Maruziyet yoluyla ilişkili olarak sağlık çalışanlarında latekse bağlı kontakt ürtiker ve solunum yolu bulguları daha sık görülürken, spina bifidalı hastalarda daha çok ürtiker ve/veya anjioödem görülür.²

Alerjik kontakt dermatit: Lateks eldiven kullanımı nedeniyle ortaya çıkan el dermatiti sıklıkla iritan kontakt dermatittir. Sık el yıkama, eldivenlerin içinde sıklıkla bulunan pudra, beraberinde kullanılan el dezenfektanları ve uzun süre eldivenin yaptığı okluziv etkiyle ortaya çıkan terleme iritan kontakt dermatit oluşması

Tablo 3. Lateks duyarlılığı için risk faktörleri

Sağlık çalışanları
Ellerin uzun süre lateks eldiven içinde kaldığı meslekler
Atopik yapı
İritan el dermatiti
Spina bifida
Küçük yaşta cerrahi işlem
Çok sayıda cerrahi işlem

için kolaylaştırıcı faktörlerdir.¹⁴ Alerjik kontakt dermatit çoğunlukla iritan kontakt dermatit zemininde ortaya çıkar. Sorumlu alerjen lateks alerjenlerinden ziyade eldivenin üretimi sırasında latekse katılan tiuram, karbamatlar, benzotiazoller, tioure ya da aminler gibi yardımcı lastik alerjenleridir.¹⁵

Kontakt ürtiker: Lateks eldiven kullanan sağlık personelinde latekse bağlı en sık görülen alerjik reaksiyon kontakt ürtikerdir.¹⁶ Diğer taraftan mesleğe bağlı kontakt ürtikerin en sık nedeni ise latekstir.¹⁷ Kontakt ürtiker lateks ile temastan sonra 10-15 dakika içinde oluşan eritem, ödem ve kaşıntı ile karakterizedir. İritan kontakt dermatit lateks proteinlerinin deri bariyerini geçmesini kolaylaştırarak kontakt ürtiker için zemin hazırlar.

Alerjik rinit / konjunktivit / astma: Lateks alerjenlerinin inhale edilmesiyle ortaya çıkan, çoğunlukla meslek nedeniyle alerjik reaksiyonlardır. Lateks partiküllerinin inhalasyonu en sık pudralı eldiven kullanılması nedeniyle olur. Pudra, lateksten serbestleşen proteinler için taşıyıcı görevi görür. Lateks, eldiveni takıp çıkarma sırasında havaya pudra ile birlikte karışarak bir aeroalerjen özelliği kazanır. Havaya karışan alerjenler konjunktivit, rinit ve astma gibi mukozal reaksiyonlara ya da anafilaksi gibi sistemik reaksiyona yol açabilir.¹⁸⁻²⁰

Sistemik reaksiyonlar: Lateks, operasyon sırasında ortaya çıkan anafilaksilerin önemli nedenlerinden biridir.²¹ Lateks proteinleri yiyeceklerin hazırlanması sırasında kullanılan eldivenlerle yiyecek maddelerine de bulaşarak lateks duyarlılığı olan bireylerde anafilaksiye neden olabilir. Lateks eldiven ile hazırlanmış yemekler gizli bir lateks kaynağıdır.²²⁻²⁴

Lateks-meyve sendromu: Lateks alerjenlerinden bazılarının latekse spesifik olduğu bilinirken bazılarının bitkisel gıdalarla benzer IgE epitopları taşıdığı gösterilmiştir. Lateks duyarlılığı olan hastalarda lateks proteinleriyle benzer antijenik yapıları içeren meyve ve sebzelerin tüketilmesi alerjik reaksiyona neden olabilir. Bu tablo lateks-meyve sendromu olarak adlandırılmaktadır. Sıklığı farklı çalışmalarda değişken olmakla birlikte doğal lateks duyarlılığı olan hastaların %30-50 kadarında gıda alerjisi de görülmektedir. Lateksin alerjenik molekülleriyle benzer dizilime sahip birçok sebze ve meyve olduğu bilinmesine rağmen hepsi aynı sıklıkla alerjik semptomlara yol açmamaktadır. En sık çapraz reaksiyon bildirilen gıdalar avokado, muz, kestane, kivi, patates, papaya ve mangodur.²⁵ Ortaya çıkan alerjik reaksiyonlar oral alerji sendromu, rinit, konjunktivit gibi lokal semptomlar şeklinde görülebileceği gibi ürtiker, anjioödem veya anafilaksi şeklinde de görülebilir.⁵ Muz, avokado, kestane ve kivi anafilaksi ile en çok ilişkilendirilen meyvelerdir. Patates ile ise daha çok lokal reaksiyonlar bildirilmiştir.² Lateks ile gıdalar arasında görülen serolojik benzerlik aeroalerjenler ile lateks arasında da görülebilir (Lateks-polen sendromu).²⁶

LATEKS DUYARLILIĞINDA TANI

Tüm alerjik hastalıkların tanısında olduğu gibi lateks alerjilerinde de tanının ilk basamağı ayrıntılı hikayedir. Lateks duyarlılığından şüphelendirecek hikaye, hastanın şikayetlerinin lateks ile maruziyet sonrası ortaya çıkmasıdır. Ortaya çıkan klinik bulguların ve bu bulgulara sebep olan lateks kaynağının değişken olabilmesi

hastaların alerjik semptomlarını lateks ile ilişkilendirmesini zorlaştırabilir. Bu nedenle uygun sorularla anamnez alınması lateks duyarlılığına yönlendirebilecek ilk basamaktır. Hastanın el dermatitinin olması, atopi öyküsü, mesleği, lateks eldiven kullanıp kullanmadığı, operasyon ya da medikal işlem geçirip geçirmediği ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır. Lateks ile çapraz reaksiyon verebilecek taze meyve/sebzelerin tüketimi sonrası sınırlı klinik bulgular ya da daha ciddi alerjik reaksiyonlar geçirip geçirmediği bilgisi yine anamnez ile elde edilebilir. Hikaye ile lateks alerjisinden şüphelenilen bir hastada sonraki adım testlerle lateks duyarlılığını göstermeye çalışmaktır. Bu basamakta kullanılacak tanısal testler deri testleri veya serum lateks spesifik IgE düzeyidir. Hangi testin yapılacağına hastanın öyküsüne göre karar verilmelidir. Tanıda altın standart olarak kabul edilen testler ise provokasyon testleridir.^{2,27} Son zamanlarda kullanılan ve duyarlılık konusunda moleküler düzeyde bilgi veren “moleküler alerji testleri” ise az miktarda hasta kanıyla hızlı sonuç veren testlerdir. Fakat pahalı olması kullanımlarını kısıtlamaktadır.

DERİ TESTLERİ

Prick (delme) test: Lateks ile anafilaksi hikayesi tanımlamayan bir hastada uygulanabilecek ilk basamak tanı testidir. Standardize edilmiş ekstre ile yapılan *prick* testin lateks için sensitivitesi %93, spesifitesi %100'dür.²

Patch (yama) test: Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu lateksin kendisinden çok üretimi sırasında yapısına katılan tiuram, karbamat ya da benzotiazol gibi kimyasallara karşı ortaya çıkar. Lateksin kendisine bağlı geç tip duyarlılık nadiren bildirilmiştir. Bu nedenle yapılacak yama testinde lateksin kendisi dışında mutlaka diğer lastik alerjenlerini de test etmek gerekir.^{2,28}

LABORATUVAR TESTLERİ

Serum spesifik IgE: Klinik hikayesi lateks duyarlılığını düşündüren bir hastada yapıldığında sensitivitesi oldukça yüksek (%97-100), spesifitesi yapılan test yöntemi ile ilgili olarak oldukça değişken bir tanı yöntemidir. Delme testinin riskli olabileceği hasta grubunda ilk tanı testi olarak kullanılabilir.^{2,27}

Moleküler alerji testleri: *Component-resolved diagnostics* moleküler düzeyde lateks duyarlılığı konusunda bilgi veren testlerdir. Serum IgE test sonucu negatif olan bir hastada klinik olarak lateks alerjisi şüphesi varsa moleküler alerji testleri yapılabilir. Lateks alerjenlerinden özellikle *Hev b 5'*in yanlış negatif serum spesifik IgE test sonuçlarına neden olduğu görülmüştür.²⁹ Moleküler alerji testleri ile *Hev b 5'*e karşı duyarlılığın gösterilmesi lateks alerjisi tanısını doğrular.³⁰ Ayrıca klinikle uyumlu olmayan pozitif serum spesifik IgE test sonuçlarında moleküler alerji testleri, IgE'yi klinik önemi olmayan gliko epitoplarnın mı yoksa klinik önemi olan protein epitoplarnın mı bağladığı konusunda bilgi vererek klinik ile uyum konusunda daha doğru yorum yapmayı sağlar.^{30,31}

Akım sitometri: Sensitivitesi ve spesifitesi yüksek fakat pahalı bir testtir.

PROVOKASYON TESTLERİ

Klinik bulguları lateks alerjisi ile uyumlu olan bir hastada yapılan testler ile lateks duyarlılığı gösterilmiş ise hastaya lateks alerjisi tanısı konur. Fakat hikaye uyumlu olsa bile bu testler ile duyarlılık gösterilememişse ya da testler ile duyarlılığı olan bir hastada klinik ile uyum şüpheli ise provokasyon testlerine başvurulabilir. Provokasyon testleri anafilaksi riskine karşı hazırlıklı bir ortamda yapılmalıdır. Provokasyon testlerinin hastanın klinik bulgularının ağırlıklı olduğu organa göre seçilmesi daha doğru sonuca ulaştırır. Kontakt ürtikeri olan bir hastada provokasyon, lateks içeren eldivenlerin kullanılmasıyla yapılır. Eldiven kullanım testinde pudralı lateks eldiven önce ıslatılmış işaret parmağına giydirilir. Eldivenin parmakta kalacağı süre konusunda bir fikir birliği olmasa da en az 15 dakika tutulur. Eritem, kaşıntı ya da respiratuvar semptomlar ortaya çıkmadıysa tüm eldiven giydirilir. Kontrol olarak diğer ele vinil ya da nitril eldiven giydirilir. Semptomların oluşup oluşmadığı gözlenir. Kör olarak uygulanması zor olan testte yanlış pozitiflik görülebileceği gibi hastanın eldiveni yeterince elinde tutamaması gibi nedenlerle yanlış negatiflik de görülebilir. Provokasyon testi bronşiyal, konjunktival ya da nazal yol ile de yapılabilir.^{2,27}

LATEKS DUYARLILIĞINDA TEDAVİ

Lateks alerjisi için riskli gruplarda (spina bifidalı hastalar, uzun süre lateks eldiven kullanan meslek grupları ve atopik yapı vb.) bazı önlemler almak (primer koruyucu önlemler) lateks duyarlılığı gelişmesini engelleyebilir.³³ Riskli gruplarda sağlık ünitelerinde yapılan işlemler sırasında lateks alternatifi olan tıbbi malzemelerin kullanılması, pudrasız ve lateks protein miktarı az olan eldiven kullanılması primer koruyucu önlemler arasındadır.²⁹ Pudrasız eldiven kullanımı lateks alerjenlerinin çevreye saçılma olasılığını azaltmasının yanı sıra lateks duyarlılığına zemin hazırlayan mekanik iritasyon olasılığını da azaltabilir.³³ Yapılan bir çalışmada spina bifidalı hastaların doğumdan itibaren lateks içeren malzemelerden uzak tutulması ile bu hasta grubundaki %37 olan lateks alerjisi sıklığının %1'e düştüğü gösterilmiştir.³⁴ Bu nedenle özellikle spina bifidalı çocuklar doğumlarından itibaren lateks maruziyetinden uzak tutulmalıdır.² Sağlık çalışanlarında pudrasız eldiven kullanımı, düşük lateks proteini içeren eldiven kullanımı gibi primer koruyucu önlemler ile lateks alerji sıklığının azaldığı gösterilmiştir.³⁵

LATEKSTEN KAÇINMA

Günümüzde lateks alerjilerinin tedavisinde halen en iyi yöntem lateksten kaçınmadır. Günlük yaşamda kullandığımız çok sayıda malzeme içinde bulunan lateksten tamamen arınmış bir çevre oluşturmak mümkün olmasa da, lateks alerjisi olan hasta için güvenilir bir ortam oluşturmak alınacak önlemlerle mümkün olabilmektedir. Lateks alerjisi olan tüm hastalar lateksin nelerin içerisinde olabileceği, hangi yollar-

la lateks alerjenlerine maruz kalabilecekleri konularında bilgilendirilmelidir.² Steril ve steril olmayan muayene eldivenlerinde olduğu gibi birçok medikal ürünün lateks içermeyen alternatifi mevcuttur. Neopren, polivinil klorür, silikon, poliüretan ve vinil lateks alternatifi olabilecek maddelerdir. Lateks eldivenlerle hazırlanan yiyeceklerin lateks ile kontaminasyonu, alerjisi olan hastalarda reaksiyona yol açabileceğinden hastalar bu konuda uyarılmalıdır. Lateks ile çapraz reaksiyon veren gıdalar konusunda da hasta bilgilendirilmelidir.³⁶

İMMÜNÖTERAPİ

Lateks alerjenlerinin hastalara subkutan ya da sublingual yol ile verilerek ortaya çıkan antikor cevabını IgA ve IgG yönüne kaydırma prensibine dayanan tedavi yöntemidir. Subkutan immünoterapi ilk uygulanan ve oldukça etkili bulunmuş bir desensitizasyon yöntemi olmasına rağmen yüksek oranda anafilaksi riskinden dolayı uygulanması dikkat gerektiren bir tedavi yöntemidir. Sublingual immünoterapinin subkutan yola göre daha az anafilaksi riski oluşturması nedeniyle son zamanlarda desensitizasyon için daha çok tercih edilen yol olmuştur. Etkinliğinin alerjik rinit, konjunktivit ve astmada değerlendirildiği ve semptomları baskılamada başarılı olduğu az sayıda çalışma mevcuttur.^{6,37} Fakat tedavi süresinin uzun olması ve anafilaksi riski taşıması nedeniyle sık tercih edilen bir tedavi yöntemi değildir.²⁷ Rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen lateks alerjenleriyle ya da alerjenin T hücre dominantı gösteren epitoplalarının sentetik peptidleriyle uygulanan immünoterapinin gelecekte lateks alerjisi tedavisinde sistemik reaksiyon riskini en aza indirecek bir immünoterapi yöntemi olacağı düşünülmektedir.^{6,37}

Kaynaklar

1. Jacob JL, d'Auzac J, Prevôt JC. The composition of natural latex from *Hevea brasiliensis*. *Clin Rev Allergy* 1993;11: 325-37.
2. Cabanes N, Igea JM, de la Hoz B, Agustin P, Blanco C, Dominguez J, et al. Latex allergy: position paper. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22: 313-30.
3. Raulf M. Latex allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27: 165-70.
4. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27 Suppl 23: 1-250.
5. Vandenas O, Raulf M. Occupational Latex Allergy: the Current State of Affairs. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17: 14.
6. Rolland JM, O'Hehir RE. Latex allergy: a model for therapy. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 898-912.
7. Ownby DR. A history of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: S27-32.
8. Carrillo T, Blanco C, Quirarte J, Castillo R, Cuevas M, Rodriguez de Castro F. Prevalence of latex allergy among greenhouse workers. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 699-701.
9. Conde-Salazar L, Gatica ME, Barco L, Iglesias C, Cuevas M, Valks R. Latex allergy among construction workers. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 154-6.
10. Nettis E, Dambra P, Soccio AL, Ferrannini A, Tursi A. Latex hypersensitivity: relationship with positive prick test and patch test responses among hairdressers. *Allergy* 2003; 58: 57-61.
11. Kelly KJ, Kurup V, Zacharisen M, Resnick A, Fink JN. Skin and serologic testing in the diagnosis of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 1140-5.

12. Degenhardt P, Golla S, Wahn F, Niggemann B. Latex allergy in pediatric surgery is dependent on repeated operations in the first year of life. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1535-1539.
13. Taylor JS, Erkek E. Latex allergy: diagnosis and management. *Dermatol Ther* 2004; 17: 289-301.
14. Boxer M. Hand dermatitis: a risk factor for latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 855-6.
15. Brehler R, Voss W, Müller S. Glove powder affects skin roughness: one parameter of skin irritation. *Contact Dermatitis* 1998;39: 227-230.
16. Williams JD, Lee AY, Matheson MC, Frowen KE, Noonan AM, Nixon RL. Occupational contact urticaria: Australian data. *Br J Dermatol* 2008;159: 125-31.
17. Doutre MS. Occupational contact urticaria and protein contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2005;15: 419-24.
18. Jaeger D, Kleinhans D, Czuppon AB, Baur X. Latex specific proteins causing immediate type cutaneous, nasal, bronchial and systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:759-768.
19. Baur X. Allergic reactions to airborne latex allergens. *Allergologie* 1995;18: 568-571.
20. Marcos C, Lazaro M, Fraj J. Occupational asthma due to latex surgical gloves. *Ann Allergy* 1991;67: 319-323.
21. Mertes PM, Ebo DG, Garcez T, Rose M, Sabato V, Takazawa T, Cooke PJ, et al. Comparative epidemiology of suspected perioperative hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth* 2019;123: e16-e28.
22. Bernardini R, Novembre E, Lombardi E, Pucci N, Vierucci A. Anaphylaxis to latex after ingestion of a cream-filled doughnut contaminated with latex. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:534-5.
23. Beezhold D, Reschke J, Kostyal D. Latex Protein: a "hidden" food allergen? *Allergy and Asthma Proc* 2000;21: 301-6.
24. Ylitalo L, Mäkinen-Kiljunen S, Turjanmaa K, Palosuo T, Reunala T. Cow's milk casein, a hidden allergen in natural rubber latex gloves. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104: 177-180.
25. Posch A, Wheeler CH, Chen Z, et al. Class I endochinase containing a hevein domain is the causative allergen in latex-associated avocado allergy. *Clin Exp Allergy* 1999;29: 667.
26. Yagami T. Allergies to Cross-Reactive Plant Proteins Latex-Fruit Syndrome Is Comparable with Pollen-Food Allergy Syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128: 271-279.
27. Kelly KJ, Kelly BT. Latex allergy. In: Szefer SJ, Bonilla FA, Akdis CA, Sampson H, eds. *Pediatric Allergy: Principles and Practice* 3th ed. Elsevier; 2016, p.505-512.
28. Özkaya E. Test alerjenleri. *Alerjik Deri Hastalıklarında Tanı Testleri*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016, p.32-35
29. Chen Z, Rihs HP, Slater JE, Paupore EJ, Schneider EM, Baur X. The absence of Hev b 5 in capture antigen may cause false-negative results in serologic assays for latex-specific IgE antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105: S8.
30. Raulf M. The latex story. *Chem Immunol Allergy* 2014;100: 248-55.
31. Ebo DG, Hagendorens MM, De Knop KJ, Verweij MM, Bridts CH, De Clerck LS et al. Component resolved diagnosis from latex allergy by microarray. *Clin Exp Allergy* 2010;40: 348-58.
32. LaMontagne AD, Radi S, Elder DS, Abramson MJ, Sim M. Primary prevention of latex related sensitisation and occupational asthma: a systematic review. *Occup Environ Med* 2006;63: 359-64. A meta-analysis of the effects of prevention policies.
33. Kahn SL, Podjasek JO, Dimitropoulos VA, Brown CW. Natural rubber latex allergy. *Dis Mon* 2016; 62: 5-17.
34. Blumchen K, Bayer P, Buck D, Michael T, Cremer R, Fricke C, et al. Effects of latex avoidance on latex sensitization, atopic status and allergic diseases in patients with spina bifida. *Allergy* 2010;65: 1585-1593.
35. Allmers H, Schmengler J, Skudlik C. Primary prevention of natural rubber latex allergy in the German health care system through education and intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110: 318-323.
36. Schwartz HJ. Latex: a potential hidden "food" allergen in fast food restaurants. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 139-140.
37. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Sublingual immunotherapy in patients with latex allergy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Dermatolog Treat* 2017; 28: 600-605.



13

Böcek Alerjileri

Ayşe Anıl KARABULUT



Böcek alerjileri; genel popülasyonda hemen her bireyin sıkça deneyimlediği; çoğunlukla lokal kutanöz reaksiyonlara yol açarak dermatoloji poliklinik başvurularına neden olan yaygın bir sağlık problemidir (Resim.1). Böcek alerjileri için en önemli risk faktörü böcek ile karşılaşmadır.¹ Bu karşılaşma; böcek sokması veya böcek ısırığı şeklinde deri, solunum sistemi veya sindirim sistemi (yiyecek olarak istemli veya kaza ile istemsiz karşılaşma) yoluyla gerçekleşebilir.¹ Karşılaşmayı takiben alerjik reaksiyonun hangi morfolojide ortaya çıkacağı ve hangi şiddette ilerleyeceğini belirleyen faktör konakçının immünitesidir.² Böcek alerjileri denildiğinde ilk akla gelen etken, *Hymenoptera*'lardır. *Hymenoptera* sokmaları ile gelişen venom alerjisi anafilaksi gibi yaşamı tehdit eden sistemik reaksiyonlara ilerleyebildiğinden öncelikli öneme sahiptir.^{2,3} Bu bölümde yaşamsal önemi ve Tip I alerjik reaksiyonların prototipi olduğundan *Hymenoptera*'lara (Zar kanatlılara) karşı gelişen alerjiler üzerinde durulacak, hematofajik böcek türlerine ait alerjik reaksiyonlardan da kısaca bahsedilecektir. Daha nadir alerjik reaksiyon etkeni olup ağırlıklı olarak toksik etkileriyle böcek reaksiyonuna neden olan türlere (*Arachnida* spp) ise yer verilmeyecektir.

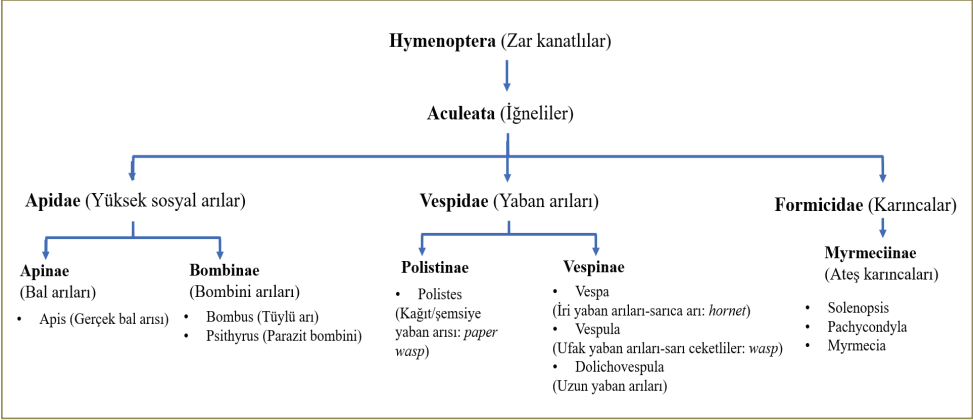
BÖCEK SOKMALARI SONUCU GELİŞEN BÖCEK ALERJİLERİ

Böcek Türleri ve Patogenez

Dünya genelinde 100.000'in üzerinde türü olan *Hymenoptera* takımının belirli üyeleri, kendileri ve yuvaları için tehdit algıladıklarında, savunma içgüdüleri ile canlıları iğneleri aracılığıyla sokar, venomun deri içine girişine yol açar (Şekil-1).^{1,3-6} Genel popülasyonda yaşam boyu en az bir kez *Hymenoptera* tarafından sokulma oranı









Resim 1. Dermatoloji poliklinik başvurularına neden olan olağan böcek reaksiyonu örnekleri: A. Arı sokmasına bağlı; sağ elde büyük lokal reaksiyonla uyumlu, ağrılı, eritemli, şiddetli ödem ve sağ bilekte punktum (◄ kırmızı üçgen ile işaretli), B. Sivrisinek ısırığına bağlı şiddetli kaşıntılı, yaklaşık 10 adet, eritemli, ekskoriye papül, C. Tahtakurusu ısırığına bağlı çok sayıda, kaşıntılı, eritemli, ödemli, ekskoriye papüller ve "Kahvaltı-Öğle yemeği-Akşam yemeği" görünümü: ardışık dizimli lezyonlar (kırmızı oklar), D. Tırtıl dermatitine bağlı yanma hissi veren, multipl, eritemli papüloveziküler lezyonlar. (Dr. Ayşe Anıl Karabulut arşivinden).



Şekil 1. İnsanlarda en sık alerjik reaksiyona neden olan sokucu özellikteki iğneli böceklerin (*Aculeata*) başlıcaları aşağıda sınıflandırılmıştır. Bunlar, taksonomik olarak hayvanlar aleminin (*Animalia*), eklem bacaklılar (*Arthropoda*) şubesi, böcekler (*Insecta*) sınıfının, zar kanatlılar (*Hymenoptera*) takımının bir bölümünü oluştururlar.^{1,3-5}

%56-94'dür.⁷ Venom ile karşılaşma, ani başlangıçlı, lokal/sistemik toksik etkilerin yanı sıra venom spesifik-IgE'lerin açığa çıkmasına ve tekrarlayan karşılaşmada Tip I erken duyarlılık reaksiyonu gelişimine neden olur. Ulusal entomoloji kaynakları sınırlı olmakla birlikte, ülkemizde bulunduğu bilinen ve dünya genelinde alerjik reaksiyonlardan sorumlu tutulan başlıca *Hymenoptera* (Zar kanatlı) türleri: bal arıları (*Apis spp.*); seracılıkta polenleme için kullanılan tüylü arılar (*Bombus spp.*); yaban arılarından: iri yaban arıları (*Vespa spp.*), sarı ceketli arılar (*Vespula spp.*); kağıt yaban arısı (*Polistes spp.*) ile doğal habitatı Güney Amerika iken ülkemize de taşındığı bildirilen ateş karıncasıdır (*Solenopsis spp.*). (Şekil-2)¹⁻⁵ Arılar arasında en sık sokan tür küçük yaban arıları (~ %70), ikinci en sık tür ise bal arılarıdır (~ %30). Saldırgan karakterli olan küçük yaban arılarının, özellikle yaz-sonbahar döneminde popülasyonları artar. Bitkilerin yanı sıra et ile beslendiğinden piknik alanları ve çöplerin çevresinde karşılaşma sık yaşanır. Bal arısı yıl boyu hayatta kalabilir

					
Bal arısı	Tüylü arı	Kağıt yaban arısı	İri yaban arısı	Ufak yaban arısı	Ateş karıncası
«honeybee» <i>Apis spp.</i>	«bumble bee» <i>Bombus spp.</i>	«paper wasp» <i>Polistes spp.</i>	«hornet» <i>Vespa spp.</i>	«wasp» <i>Vespula spp.</i>	«fire ant» <i>Solenopsis spp.</i>
Ülkemizde yaygın	Ülkemizde yaygın	Ülkemizde yaygın	Ülkemizde yaygın	Ülkemizde yaygın	Bölgesel bildirilmiş

Şekil 2. Ülkemizde de bulunan böcek sokmasına bağlı alerjilerinden sorumlu başlıca *Hymenoptera*'lar (zar kanatlılar). (Çizimler Dr. Ayşe Anıl Karabulut'a aittir)

ve sadece bitki nektarı ile beslenir. Bal arısının diğer türlerden farkı iğnesinde bulunan dikensi çıkıntılardır. Bu nedenle soktuktan sonra iğnesi deride saplı kalır ve deri içine venom akışı yaklaşık bir dakika daha devam eder. İğnesi venom kesesi ile birlikte bedeninden ayrılan bal arısı sokmayı takiben ölür.^{3,8} İstisnai olgular dışında diğer arı türleri düz iğnelerini sokma sonrası deriden çıkarabilir ve birden çok kez sokabilirler. İri yaban arıları agresif ve leşçildir. Soktuklarında venom içeriğindeki asetilkolin nedeniyle çok daha fazla ağrıya neden olurlar.⁹ Ender sokan barışçıl *Bombuslar* (Tüylü arılar) ise sera çalışanları için tehdit oluşturur. *Hymenoptera*'ların yuva özelliklerini bilmek ve yuvaları tanımak karşılaşmaların önlenmesi açısından önemlidir.⁹

Epidemioloji

Hymenoptera'lara bağlı venom alerjisi herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Çok sık yaşandığından olağan lokal reaksiyonlara ait veriler yetersizdir. Genel popülasyonda büyük lokal reaksiyon %2-26 sıklıkta görülür.^{3,7} Balarısı ve ufak yaban arısı sokmasına bağlı sistemik reaksiyon erişkinlerde %0.3-7,5; çocuklarda %3,4'e varan prevalansta bildirilmiştir.¹ Avrupa Anafilaksi Kayıt Ağı (*Network for Online-Registration of Anaphylaxis: NORA*) verilerine göre erişkinlerde %48,2 sıklık ile anafilaksiye neden olan etkenlerin başında böcek venomu yer almaktadır.¹⁰ Anafilaksi gelişme riski çocuklarda %20,2'dir. Anafilaksiye bağlı ölümlerin %25'i venom alerjisine bağlıdır.¹¹ Sokmalara bağlı ölümler yılda 0,03-0,45/milyon nüfus olarak rapor edilmiştir.¹ Buna ek olarak, nedeni saptanamamış anafilaksi ile şüpheli ölümlerin bir kısmının böcek sokması kaynaklı olduğu ve verilerin gerçek sıklığı yansıtmadığı düşünülmektedir.^{1,3}

Hymenoptera venomu: Hem direkt toksik etki hem de immün sistemin uyarılmasından sorumlu olan venom, düşük molekül ağırlıklı maddeler ile çoğu enzimatik özellik taşıyan peptid ve proteinleri içerir.³ Çoklu böcek sokmaları venomun jeneralize toksik etkisi ile duyarlanmış olmayan hastalarda bile ölümcül seyredebilir.¹² Arı sokmasından aylar sonra olguların %20'sinde pozitif serum ve deri testleri ile ortaya konan venoma karşı asemptomatik sensitizasyon bildirilmiştir.⁹ Bu olguların %5-15'inde sonraki arı sokması ile sistemik belirtiler gelişirken, büyük kısmında sensitivite zamanla kaybolur.⁹ Sistemik reaksiyon geçiren bir hastada bir sonraki arı sokması sonrası tekrar sistemik reaksiyon gelişme riski %50 iken büyük lokal reaksiyon gelişen hastalarda bu risk %4-10; anafilaksi gelişme riski ise %5'in altındadır.⁹ Spesifik venom testleri asemptomatik erişkin ve çocuk hastalarda tarama amaçlı kullanılamaz.¹⁷ Sokmalar IgG sınıfı antikor üretimini de tetikleyebilir.⁹ Venom içeriğindeki alerjenler, türe özgü olabildiği gibi farklı böcek türleri ile çapraz reaksiyonlara da neden olabilir.² Venomların kompozisyonu hakkında günümüzde giderek daha fazla bilgi ortaya konulması korunma yollarına ışık tutarken, spesifik venom immünoterapisinin (VİT) başarısını da arttırmaktadır.¹¹ Bal arısı venomunun majör antijenleri; fosfolipaz A2, hyaluronidaz, asit fosfataz ve serin proteinazdır. *Vespula spp.* venomunun majör antijenleri; fosfolipaz A1, hyaluronidaz, ve antijen-5'tir.^{3,12,13} Bal arısı sokmasında 50-140µg venom ve küçük yaban

arısı sokmalarında 3µg venom deriye aktarılır.³ Bal arısı ve ufak yaban arısı venomları arasında temel farklar olmakla birlikte Hymenoptera venom anafilaksisi olan olguların %50'den fazlasında hem bal arısı hem de ufak yaban arısı venomlarına karşı "çift-pozitif" hipersensitivite vardır.³ Bu durum: iki arı türünde ortak venom alerjisi olan hyaluronidaza veya Çapraz-reaktif karbohidrat determinantlarına (*Cross-reactive Carbohydrate Determinant: CCD*'lere) karşı gelişen duyarlanmanın sonucu olabilir.^{1,3,7} CCD epitoplari hayvan ve bitki türlerinde rastlanan yaygın epitoplar olup, birden fazla venomda bulunabilen "pan-alerjenler"dir.⁷ CCD duyarlılığında, polen ve besin alerjenleri ile çapraz-reaktivite görülebilir.³ Bunun dışında, *Vespula*, *Dolichovespula* ve *Vespa* türleri arasında venom çapraz-reaktivitesi kayda değer düzeydedir. Hymenoptera venom içeriği ve alerjenleri ile ilgili detaylı bilgi için *WHO/IUIS Alerjen Nomenklaturü* kurumsal güncel veri tabanına (<http://www.allergen.org>) başvurulabilir.¹

Klinik Bulgular

Lokal veya sistemik reaksiyonlar şeklinde görülür.

a. Lokal reaksiyonlar: (i) Komplike olmayan olağan lokal reaksiyon: Venomun toksik etkisine bağlı gelişir. Arı sokmalarında sokulan bölgede eritem, ağrı, yanma veya kaşıntı vardır. Boyutu 10 cm'yi aşmayan (çoğunlukla 1-5 cm çaplı) ödem ile karakterizedir. Merkezinde iğne giriş yeri görülebilir. Bal arısı sokmalarında deri üzerinde iğne ve venom kesesine ait kalıntı ipucu olabilir. Reaksiyon dakikalar içinde ortaya çıkar ve birkaç saat içinde geriler. Nadiren ödem 1-2 güne uzayabilir.³ Ateş karıncası sokmalarında önce ürtikeryal bir papül oluşur, 12-24 saatte püstülle dönüşür ve 1-3 günde epidermal soyulma gerçekleşir. Ateş karıncaları aksları etrafında dönme eğiliminde olduğundan tekrarlayan sokmaların anüler dizilimli püstüller oluşturması karakteristiktir.^{1,8} (ii) *Büyük lokal reaksiyon:* 10 cm çapı aşan, en az 24 saat süren, genellikle 48. saatte pik yapan ve 5-10 günde gerileyen, eritemli ödemle karakterizedir.¹⁴ Bu tipteki reaksiyonlar her zaman IgE-aracılı olmayıp hücre-bağımlı mekanizmalar ile de oluşabilir.^{3,15} Büyük lokal reaksiyon genellikle tehlikesiz olsa da nadiren bazı anatomik bölgelerde kompartman sendromuna yol açabilir veya orofarinkste lokalize olduğunda (örnek; içeceğin pipetle veya kutudan içilmesi sırasında gerçekleşen sokmalarda) havayolu ödemeine bağlı solunum yolu tıkanmasına neden olabilir.^{2,3} Bal arısı alerjenleri ile aerojenik karşılaşma solunum yolu semptomlarına neden olabilir.³

b. Sistemik reaksiyonlar (Jeneralize reaksiyonlar): Terim olarak sokma bölgesine sınırlı lokal reaksiyonun dışında kalan tüm reaksiyon tiplerini kapsar. (i) *Sistemik alerjik semptomlar ve anafilaksi:* Alerjik bir bireyde tek bir böcek sokması ile ciddi veya fatal reaksiyon gelişebilir. Bal arısı ve sarı arı sokmasına bağlı sistemik reaksiyonlarının prevalansı erişkinlerde %0,3-7,5; çocuklarda %3,4'e varan sıklıkta bildirilmiştir.^{1,16} Sistemik reaksiyonlar hafif (ürtiker-anjiödem), orta şiddetli (dispne, gastrointestinal semptomlar, baş dönmesi, sersemlik) veya şiddetli (bilinç kaybı, şok, respiratuvar veya kardiyak arrest, *Kounis* sendromu) formda olabilir. Anafilaksi, *Hymenoptera* ile gelişebilecek en hayati reaksiyondur.^{1,2} Belirli venom

komponentine karşı gelişen spesifik-IgE aracılı Tip-I aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Çoğunlukla 30 dakika içinde, bazen de daha geç başlayabilir. Anafilaksi belirti ve şiddet derecelendirmesi için Tablo 1'e bakınız.¹⁶ Nadiren IgE'den bağımsız farklı immünolojik/nonimmünolojik (psödoalerjik) mekanizmalarla benzer semptomlar ortaya çıkabilir. Baş-boyun bölgesindeki sokmalarda daha dramatik ürtiker/anjiödem tablosu sık yaşansa da, bu lokalizasyonun sistemik alerjik reaksiyon riski üzerinde etkisi yoktur.¹⁷ Deri bulguları anafilakside en sık karşılaşılan belirtiler olmakla beraber, olguların %20'sinde görülmeyebilir. Sokulmayı takip eden kısa sürede (altı dakika içinde) sistemik semptomların ortaya çıkması reaksiyonun şiddetli olacağını göstergesidir.^{9,16} Hasta yaşı (40-45yaş üzeri) ve bazal triptaz düzeyi, mastositoz ve diğer mast hücre yükü ile anafilaksinin klinik şiddeti arasında kuvvetli ilişki vardır.^{3,9,18} Şiddetli anafilaktik reaksiyon geçiren olguların %2'sinde klonal mast hücre hastalığı saptanmıştır.^{9,15,18} Antihipertansif ilaç (beta-bloker, ACE inhibitörü) kullanımının böcek sokmasına bağlı anafilaksinin şiddetli seyretmesine katkı sağlamadığını ileri süren çalışmalar olmakla birlikte bu konu tartışmalıdır. Genellikle ilk böcek sokması reaksiyonu şiddetli yaşanmış ise sonraki reaksiyonların da şiddetli seyredebilir. Ancak her sokma sonrası gelişen sistemik reaksiyon farklı şiddette olabilir.⁹ Sadece bilinç kaybı yaşayan anafilaksi olgularında tanı konulması güçtür. Sonraki sokmalarda şiddetli sistemik reaksiyon yaşama korkusu, venom hipersensitivitesi olan hastaların yaşam kalitesinde belirgin bozulmaya neden olur.¹¹ (ii) *Olağan dışı sistemik reaksiyonlar*: Böcek sokmaları olgularında gelişen patogenezi

Tablo 1. Anafilaksi belirtileri ve şiddet derecelendirmesi

Anafilaksi belirtileri ve şiddet derecelendirmesi					
Şiddet	Kutanöz	Respiratuvar	Kardiyovasküler	Gastrointestinal	Nörolojik
I (Hafif)	Jeneralize pruritus, flaşing, ürtiker ve anjiödem	Göğüs veya boğazda daralma/sıkışma hissi	Taşikardi	Bulantı, hafif karın ağrısı	Ölüm korkusu, anksiyete
II (Orta şiddetli)	Yukarıdaki belirtilerden herhangi biri	Disfoni ve hırıltılı solunum, derin öksürük ve hışıltılı solunum	Hipotansiyon	Kusma, kramp tarzı karın ağrısı	Baş dönmesi sersemlik, konfüzyon, görmede bozulma
III (Şiddetli)	Yukarıdaki belirtilerden herhangi biri	Stridor, siyanoz, respiratuvar arest	Şok, kardiyak arest	Sfinkter kontrolü kaybı	Senkop (bilinç kaybı)

Tablo 2. Böcek sokmalarına karşı gelişen olağan dışı sistemik reaksiyonlar^{9,19,20}

Sistem	Böcek sokmalarına karşı gelişen olağandışı reaksiyonlar
Nörolojik	Nöbet, akut dissemine ensefalomyelit, myasteni gravis, periferal nörit, demiyelinizasyon, serebral infarkt, <i>Guillain-Barré</i> sendromu
Renal	Akut renal yetmezlik (rabdomiyolize bağlı), interstisiyel nefrit/tübüler nekroz, nefrotik sendrom
Kardiyak	Miyokard infarktı (sessiz), kardiyak aritmi
Pulmoner	Alveoler hemoraji
Oküler	Korneal dekompanasyon, katarakt, konjunktivit, korneal infiltratlar, lens absesi
Diğerleri	Hemoraji-metroraji, trombositopenik purpura, <i>Henoch-Schönlein</i> purpurası, vaskülit, soğuk ürtikeri ve soğukla indüklenen anafilaksi

net olmayan nörolojik, renal, kardiyovasküler, pulmoner, hematolojik, oküler belirtileri içerir (Tablo 2).^{9,19,20}

Tanı

Venom spesifik-tip-1 hipersensitivitenin tanısı; klinik öykü, serumda radyoallergoadsorban test (RAST) ile venom-spesifik IgE saptanması ve/veya deri testleri ve ancak sınırlı merkezde uygulanabilen “*Canlı Sokma Denemesi*” ile konulabilir.¹² Bazofil aktivasyon testi (BAT) gibi hücrel testler tanısı kesinleşmemiş olgular için gerekli olan rutin dışı uygulamalardır.^{9,21} Avrupa Kılavuzlarında deri testlerinin sıra ile yapılması önerilmektedir. Son böcek sokmasından 2 haftalık refraktör periyod sonrası; önce prick testi, ardından negatif ise intradermal test gerçekleştirilir.. Tanıda altın standart intradermal testtir.²² Genellikle düşük konsantrasyondan yüksek konsantrasyona aralıklı alerjen uygulaması daha çok tercih edilen ve güvenli olduğu düşünülen yöntemdir. Çalışmalar, deri testlerinin bir arada yapılmasının daha az güvenli olmadığını ve zaman kaybını önlediğini ortaya koymuştur.^{9,21,22} Son yıllarda iyi tanımlanmış, uygun şekilde karakterize edilmiş, saflaştırılmış doğal veya rekombinat formdaki bazı majör alerjenlerin ticari olarak üretilmesi “*component-resolved diagnosis*: bileşen-çözümlü tanı” (CRD) olarak adlandırılan sensitivitesi yüksek moleküler tanı testlerinin geliştirilmesine olanak vermiştir. CRD’nin özellikle konvansiyonel yöntemlerle çift venom hipersensitivitesi saptanan olgularda duyarlanma ile gerçek alerjinin ayrımını yaparak, klinik şiddet ve direnç durumlarının tahmini ile doğru antijenin ayırt edilmesi ile daha etkin VİT planlanmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.²³⁻²⁶ Anafilaksi tanısı için plazma mast hücresi triptaz konsantrasyonundaki yükselme (pik: 0,5-1,5saatte; sonlanma: 6-8 saatte) değerlendirilir. Bazal triptaz düzeyi normal popülasyonda 5µg/L iken, 11,4µg/L üzerindeki değerler popülasyonun %95’i için yüksektir; ek olarak 20µg/L ve üstü kalıcı yükseklik sistemik mastositoz kriteridir.¹⁶ Unutulmamalıdır ki tüm testlerde

yalancı pozitif/negatif sonuç olabilir.³ Dikkatli bir değerlendirme ve gerekirse test tekrarı yapılmalıdır.

Tedavi

Venomun etkisini azaltmak için arının iğnesi kesesi ezilmeden derhal çıkartılmalıdır. Soğuk kompres, ağrı kesiciler ve ekstremitelere elevasyonu basit lokal reaksiyonlar için yeterli semptomatik etkinlik sağlar.¹³ *Hymenoptera* sokmaları tetanoz açısından “temiz” olarak kabul edildiğinden hasarlı alanın toprak ile kontaminasyonu söz konusu değil ise tetanoz aşılması gerekli değildir. Sekonder bakteriyel enfeksiyon nadir olup, 3-5 gün sonra gerilemeyen ödemde düşünülmalıdır. Özellikle yaban arıları çürümüş etlerle beslenebildiklerinden sokma alanında enfeksiyon oluşabilir. Masif lokal reaksiyonlarda H1 antihistamin, nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar ve kısa süreli oral kortikosteroid (40-60mg/gün prednizolon, 1-5 gün) gerekli olabilir.¹⁵ Sistemik anafilaktik reaksiyonda adrenalin (epinefrin) kullanılmalıdır. Adrenalin (1/1000 ampul) anterolateral uyluk bölgesine kas içine uygulanır. Doz; erişkinler için 0,3-0,5 ml ve çocuklar için 0,01mg/kg'dır. Bronkokonstriksiyon varlığında β_2 reseptör agonisti (örnek: salbutamol) verilmelidir. Kortikosteroidlerin ve histamin (H1) blokerlerinin (örnek: klorfeniramin melet, erişkin dozu 10mg; çocuk dozu 0,2mg/kg) anafilaksideki rolü kesin değildir.¹² Bifazik reaksiyonlar açısından hasta izlemi sürdürülmelidir. Sistemik reaksiyon gelişen olgular, tekrar böcek sokmasına karşı eğitim almalı, epinefrin otoenjeksiyonu (en az 2 doz) taşınabilir ve gerekli durumlarda kullanabilmelidir. Hastaların serum bazal triptaz düzeyi değerlendirilmeli, hangi etkenle duyarlandığı saptanmalı ve alerji-immünoloji bölümlerinin görüşü alınarak VİT başlanmalıdır. Tüm hastalara medikal kimlik hazırlanmalıdır.^{9,14,15} VİT süresi genellikle 3-5 yıl olup, bazı olgularda tedavi ömür boyu sürebilir.²⁵

Önlemler: Hymenoptera allerjilerinden korunmak için en önemli yaklaşım karşılaşmaları en aza indirgeyecek önlemler almaktır (Tablo 3).²¹ Sistemik anafilaksi öyküsü olan hastalar venom allerjisi yönünden araştırılmalı ve duyarlılık saptanan olgular desensitize edilmelidir. Yaklaşık 2-5 yıl sürdürülen idame desensitizasyon sonrası olguların %90'ından fazlası tedavi kesildikten sonra da sistemik reaksiyonlardan korunabilmektedir.²¹ Desensitizasyon sırasında olguların büyük kısmında önemsiz lokal reaksiyonlar görülürken, %5-15 kadarında anafilaksiyi de içeren sistemik reaksiyonlar oluşabilmektedir.²¹

BÖCEK ISIRIKLARI SONUCU GELİŞEN BÖCEK ALERJİLERİ VE DİĞERLERİ

Böcek Türleri ve Patogenez

Böcek ısırması sonrası gelişen allerjik reaksiyonlara böcek sokması reaksiyonlarına göre daha az rastlanır.²⁷ Bu gruptaki başlıca etkenler: sivrisinekler-pireler (*Culici-*

Tablo 3. Böcek sokmasını engellemek için önlemler²¹

- Açık havada yiyecek tüketilmemesi, mangal vb. etkinlikler yapılmaması
- Açık havada şişe/teneke kutulardan ve pipetle içecek tüketilmemesi, şeffaf servis ürünlerinin kullanılması
- Yere düşen yiyeceklerin uzaklaştırılması, artan yiyeceklerin piknik alanlarından uzak tutulması
- Evcil hayvan dışkılarının ortamdaki temizlenmesi
- Çöp kutusu kapaklarının kapalı tutulması, çöplerden uzak kalınması
- Bitkiler/toprak/çalılar arasındaki yuvaların saptanması, profesyonel yardım alınarak temizlenmesi
- Açık havada uzun kollu giysi, pantolon, çorap, kapalı ayakkabı, koruyucu şapka, iş eldiveni kullanılması; çıplak ayak ile dolaşılması
- Zorunlu ise belirli mesafeye kadar insektisit kullanılarak böceklerin bölgede yaşamalarına izin verilmemesi
- Parfümlerin kullanılmaması
- Kolların sallanması, koşmak
- Böcek kovucuların kullanılması
- Çiçekli/parlak renkli giysilerin giyilmemesi

dae), at sinekleri (*Tabanidae*), tahtakurusu (*Cimex lectularius*) kınkanatlılar (*Coleoptera*), öpenböcek (*Triatoma*) gibi ısırın ve bir kısmı kan ile beslenen hematofajik böceklerdir. Son yıllarda titrer sinek/çeçe sineği (*Glossonidae*), uğur böceği, tırtıl ve kokan böceğin istenmeyen lokal alerjik kutanöz reaksiyonların yanı sıra astım ve anafilaksiye neden olduğu ortaya konmuştur.¹ Reaksiyonun nasıl gelişeceğini konakçının immün yanıtı belirler. Hem humoral (IgE aracılı, Tip I hipersensitivite) hem de hücrel (Tip IV hipersensitivite) immün aracılı reaksiyonlara neden olurlar. İlk ısırıklara karşı reaksiyon görülmezken birkaç haftalık latent dönemi takiben duyarlanmanın tamamlanması ile sonraki ısırıklarda şiddetli, bazen büllöz reaksiyonlar ortaya çıkar.²⁸ Bununla birlikte tekrarlayan ısırıklar çoğu olguda desensitizasyona neden olur.²⁸

Epidemiyoloji

Böcek ısırıkları her cinsiyet, ırk ve yaşta insanı sık olarak etkiler. Yaş ile artan orandaki desensitizasyon nedeniyle çocuklarda reaksiyonlar, erişkinden daha şiddetli seyreder ve ailenin dikkatini çeker. Aile fertlerinden bazen sadece birinin sıklıkla da evin çocuğunun böcek alerjisi tanısı alması, aynı ortamdaki diğer kişilerin etkilenmemesi (ısırılmış olmasına karşın desensitize olduğu için reaksiyon vermemesi) hasta ve yakınlarının tanıya itirazı ile sonuçlanır. Oysa beden sıcaklığı ve beden kokusu, parfümler, karbondioksit salınımı ile ilişkili olarak belirli kişiler böcek

ısırığına daha çok maruz kalmaktadır. Bununla birlikte bu koşullara ait prevalans bilinmemektedir.²⁸ Prevalansı en iyi belirlenmiş sivrisinek sokmalarının %75'inin IgE-aracılı erken reaksiyon, %50'sinin ise gecikmiş tip reaksiyon ve bir kısmının da kombine reaksiyona neden olduğu bilinmektedir. Finlandiya'da yürütülen bir çalışmada sivrisinek ısırığı ile karşılaşan bireylerin %10'unda duyarlanmanın geliştiği bildirilmiştir. Hematofajik böceklerin (at sineği, sivrisinek ve öpüşen böcek vb.) ısırıklarına karşı sistemik reaksiyonlar ise çok enderdir ve bu durum ısırık sırasında inoküle olan alerjenin çok küçük miktarda olması ile açıklanmaktadır.¹

Klinik Bulgular

Hematofajik böcekler genellikle lokal kutanöz reaksiyonlara neden olurlar. Alerjik reaksiyon; spesifik-IgE antikoru aracılı Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu formunda ani gelişen kaşıntılı ürtikeryal lezyonlarla ayırt edilir. Alerjen spesifik T-hücre aracılı gecikmiş reaksiyon formunda ise kaşıntılı, eritemli, endüre papüllerle karakterizedir.¹ Lezyonlar genellikle açık deri alanlarında, birden çok sayıda, sıklıkla grup halinde veya lineer dağılım gösterir. Papüller üzerinde vezikül, büll gelişebilir. Çoğunlukla bacaklarda yerleşen pire ısırıklarında sıklıkla vezikül eşlik eder. Tahtakurusu ısırıkları tekrarlayan karşılaşmalardan sonra çok kaşıntılı, hemorajik, büllöz lokal reaksiyonlara neden olur.^{2,28} Tahtakurusu; sistemik alerjik reaksiyona çok ender neden olur. Ancak *Chagas* hastalığı için vektör olabilir.² Isırırken ağrıya neden olmayan Triatomlar, öpen böcek ismiyle anılır ve sıklıkla ağız çevresinde bölgesel kaşıntı, eritem ve ödem oluşturur.²⁹ *Chagas* hastalığı taşıyıcısı olabilen Triatom; gastrokolik refleks nedeniyle ısırma sırasında defekasyon yapar. Tripanozomlarla enfekte feçesi kaşınma sırasında konjunktivaya bulaşır ise *Romana* belirtisi gelişir.²⁹ Triatom kaynaklı anafilaksilerin büyük oranda gözden kaçtığı düşünülmektedir.² Sivrisinekler ve at sineği ısırığı ile ortaya çıkan az sayıda anafilaksi bildirimi bulunmaktadır.³ Böcek ısırıklarına bağlı büyük lokal reaksiyonlar veya Tip II veya Tip III aşırı duyarlılık ile *Arthus* tipi reaksiyonlar da gelişebilir.¹ Sivrisinek ısırığı sonrası gelişen büyük lokal reaksiyon ve ateş ile seyreden klinik tabloya *sivrisinek sendromu* adı verilmiştir.²

Lepidopterizm: Güve, kelebekler ve tırtıllar (*Lepidoptera*) tarafından iritan, toksik veya alerjik etki ile deri; göz, inhalasyon ve sindirim kanalı aracılı gelişen her türlü hastalık için kullanılan genel bir terimdir.² Tırtıllar (*Thaumetopoea*- çam kese böceği) daha çok yüzeylerindeki tüyler ve dikenlerin protein içeriğine karşı kontakt ürtiker ve papüler lezyonlarla kendini gösteren iritan dermatite neden olur. Bununla birlikte olguların bir kısmında spesifik IgE antikoru saptandığından, reaksiyonun alerjik kökenli olabileceği üzerinde durulmaktadır. Özellikle tırtıl antijenleriyle deri dışında, inhalasyon veya sindirim kanalı aracılığıyla karşılaşılması olasıdır.²

Hematolojik malignite tanılı hastalarda (Kronik lenfositik lösemi-KLL, *Mantle* hücreli lenfoma, *NK*-hücreli lenfoma gibi) böcek ısırıklarının inatçı ve şiddetli papülonodüler, vezikülobüllöz veya nekrotik lezyonlarla karakterize klinik sergilemesi tipiktir. Hematolojik malignitesi olan hastalarda böcek sokması ispatlanmış olsun veya olmasın tariflenen özellikteki lezyonlar için "Hematolojik Malignitenin

Eozinofilik Dermatozu” (HMED) ortak terimi kullanılmaktadır.^{28,30} HMED varlığı; KLL olgularının %20’sinde bildirilmiştir.²⁸

Tanı, Alerjen Kaynağı ve Molekülleri

Tüm hemotofajik böcekler kan emme işlemi sırasında bir miktar tükürüklerini deriye aktarırlar. Böcek tükürüğü; pek çoğu alerjen olarak rol oynayan antikoagülanlar, vazodilatörler, antimikrobiyal peptidler ve sindirim enzimleri içerir.¹ Bu konu ile ilgili bilgiler sınırlı olmakla birlikte tanımlanmış antijenler listesine “<http://allergen.org>” veri tabanından ulaşılabilir.¹ Böcek ısırığı alerjisinin tanısında klinik öykü çok önemli olup spesifik tetkikler yetersizdir.² Standart olmayan böcek ekstraktları ile sınırlı sayıdaki tür için (sivrisinek, at sineği, öpüşen böcek gibi) deri testi ve serolojik tetkik yapılabilirse de çapraz reaksiyon sıktır, Bu nedenle sonuçların klinik önemi net değildir.¹

Profilaksi ve Tedavi

Alerjik kişiler için korunma ve profilaksi en önemli çözümdür. Uygun giysiler, cibnlik ve sinek teli kullanılmalıdır. Böcek kovucu ürünler: etkinlik, maliyet, uygunluk, koku, potansiyel iritasyon etkisi, bölgesel artropod türleri, günün hangi saati olduğu, maruziyet süresi ve ortamı dikkate alınarak, konvansiyonel böcek kovucular (*DEET*: N,N-dietil-3metilbenzamid; pikardidin) ve daha güvenli ama etkinlikleri düşük biyopestisidler (IR3535; p-metan-3,8-diol; botanik ürünler: soya fasulyesi, sitronella, neem yağı, rezene yağı, geraniol vb.) arasında tercih yapılarak uygulanmalıdır.^{1,29} Şiddetli reaksiyon öyküsü olan hastalarda oral premedikasyon amacıyla H1 antihistaminler semptomların hafif geçirilmesi için kullanılabilir. Ancak topikal antihistamin kullanımı çoğunlukla etkisizdir ve kontakt duyarlanma oluşturabilir. Topikal ve sistemik kortikosteroidler tedavide etkindir. Günümüzde ısiran böcek reaksiyonları için standardize edilmiş bir spesifik immünoterapi bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Bircher AJ. Systemic immediate allergic reactions to arthropod stings and bites. *Dermatology* 2005; 210: 119-27.
2. Pali-Schöll I, Blank S, Verhoeckx K, Mueller RS, Janda J, Marti E, et al. EAACI position paper: Comparing insect hypersensitivity induced by bite, sting, inhalation or ingestion in human beings and animals. *Allergy* 2019; 74: 874-7.
3. Golden DBK, Demain J, Freeman T, Graft D, Tankersley M, Tracy J, et al. Stinging insect hypersensitivity A practical parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118: 28-54.
4. Reisman RE. Unusual reactions to insect stings. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 355-8.
5. Warrell DA. Venomous bites, stings, and poisoning: An update. *Infect Dis N Am* 2019; 33: 17-38.
6. Wong CC, Borici-Mazi R. Delayed-onset cold anaphylaxis after Hymenoptera sting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 77-8.
7. Przybilla B, Rueff F. Hymenoptera venom allergy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 114-29.
8. Karaman C, Kiran K. 2018. New Tramp Ant Species for Turkey: *Tetramorium lanuginosum* Mayr (Hymenoptera: Formicidae). *Trakya Univ J Nat Sci*, 19(1): 51-4.

9. Kılınçer N, Gençer HV. İnsanlarda alerjiye neden olan sokucu iğneli böcekler. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics* 2008; 1(1): 5-14.
10. Steen CJ, Janniger CK, Schultzer SE, Schwartz RA. Insect sting reactions to bees, wasps, and ants. *Int J Dermatol* 20015; 44: 91-4.
11. King TP, Spangfort MD. Structure and biology of stinging insect venom allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123: 99-106.
12. Freeman T. Bee, yellow jacket, wasp, and other Hymenoptera stings: Reaction types and acute management. UptoDate 2019. <https://www.uptodate.com/contents/bee-yellow-jacket-wasp-and-other-hymenoptera-stings-reaction-types-and-acute-management> Erişim: 01.06.2019
13. Dhama S, Zaman H, Varga E-M, Sturm GJ, Muraro A, Akdis CA, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72(3): 342-65.
14. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 2014; 69(10): 1397-404.
15. Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: Cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 698-704.
16. Arzt L, Bokanovic D, Schwarz I, Schrautzer C, Massone C, Horn M, Aberer W, Sturm G. Hymenoptera stings in the head region induce impressive, but not severe sting reactions. *Allergy* 2016; 71: 1632-4.
17. Sturm G, Kranzelbinder B, Schuster C, Sturm EM, Bokanovic D, Vollmann J, et al. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1635-43.
18. Mascaro Jr JM. Ch:33 Other vesiculobullous diseases. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology* 4th. ed. (e-book) Mosby, 2018, p. 554-561.e1.
19. Nittner-Marszalska M, Cichocka-Jarosz E. Insect sting allergy in adults: key messages for clinicians. *Pol Arch Med Wewn* 2015; 125(12): 929-37.
20. Tracy JM. Insect Allergy. *Mt Sinai J Med* 2011; 78: 773-83.
21. Golden DBK, Moffitt J, Niklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 852-4.
22. Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Mauro M, Novembre E, Quercia O, Cilia M, Cortellini G, Costantino MT, Cremonte L, Lodi Rizzini F, Macchia L, Marengo F, Murzilli F, Patella V, Reccardini F, Ricciardi L, Ridolo E, Romano A, Savi E, Schiavino D, Severino M, Pastorello EA. Hymenoptera venom allergy: Management of children and adults in clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2019; 29(3): 180-205.
23. Engin A, Oktelik FB, Gelinçik A, Sin A, Sin BA, Dursun BA, Beyaz Ş, Görgülü B, Çetin E, Deniz G. The role of component-resolved diagnosis in Hymenoptera venom allergy in clinical practice. *Allergy Asthma Proc.* 2021; 42(4): 350-6.
24. Antolin-Amerigo D, Ruiz-Leon B, Boni E, Alfaya-Arias T, Alvarez-Mon M, BarBarroja-Escudero J, Gonzalez-de-Olano D, Moreno-Aguliar C, Rodriguea-Rodriguez M, Sanchez-Gonzalez MJ, Sanchez-Morillas L, Vega-Castro. Component-resolved diagnosis in Hymenoptera allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2018; 46(3): 253-62.
25. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdiş CA, Antolin-Amerigo D, Cichocka-Jarosz, Gawlik R, Jacob T, Kosnik M, Lange J, Mingomataj E, Mitsias DI, Ollert M, Oude Elberink JNG, Pfaar O, Pitsisos C, Pravettoni V, Rueff F, Sin BA, Agache I, Angier E, Arasi S, Calderon MA, Fernandes-Rivas M, Halken S, Jutel M, Lau S, Pajno GB, van Ree R, Ryan D, Spranger O, van Wijk RG, Dhama S, Zaman H, Sheikh A, Muraro A. EACCI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018; 73: 744-64.
26. Bilò MB, Ollert M, Blank S. The role of component-resolved diagnosis in Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19: 614-22.
27. Golden DBK, Carter MC. Insect sting anaphylaxis or mastocytosis or something else? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1117-23.
28. Butzmann CM, Kern JS, Stanislawski G, Meiss F. Insect bite-like reaction in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12(8):734-7.
29. Elston DM. Ch:85 Bites and stings In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology* 4th. ed. (e-book) Mosby, 2018, p. 1516-35.
30. Hoffman DR. Biting-insect allergens. *Clin Allergy Immunol* 2004; 18: 355-68.



14

Mastositoz

Ayşe AKMAN KARAKAŞ, Ayşe Serap KARADAĞ



GİRİŞ

Mastositozlar mast hücrelerinin deri, kemik iliği ve diğer organlarda patolojik düzeyde birikmesiyle oluşan heterojen bir grup hastalıktır. Hastalığın (mast hücrelerindeki mast hücre büyüme faktörünün tirozin kinaz reseptörü olan) *C-kit* reseptöründeki 816 kodon mutasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir.¹ Olguların çoğunda bu mutasyon ailesel olmayıp somatik mutasyon şeklindedir.² Anormal çoğalan mast hücrelerinin aktivasyonu degranülasyona ve çok sayıda mediyatör salınımına yol açmaktadır. Bu mediyatörler pruritus, *flushing*, diyare, başağrısı, anafilaksi gibi çok sayıda sistemik bulguya yol açabilmektedir.²

Mastositozda etkilenen organ tutulumuna göre iki ana form bulunmaktadır. Sadece derinin etkilenmesi durumuna “kutanöz mastositoz”, deri tutulumu olsun veya olmasın ekstrakutanöz organlarda mast hücre infiltrasyonu olmasına ise “sistemik mastositoz” adı verilmektedir.³

Hastalık sıklıkla pediatrik dönemde başlamasına rağmen erişkin dönemde de ortaya çıkabilmektedir. Çocukluk çağı mastositozu daha sık görülmekte ve genellikle hayatın ilk altı ayında başlamaktadır. Pediatrik başlangıçlı olgularda seyir genellikle benign olup, sistemik tutulumu yol açmamakta ve puberte sonrası kendiliğinden gerileyebilmektedir. Olguların %50-70’inin adolesan dönemde gerilediği belirtilmektedir.³ Erişkinde çeşitli deri bulguları görülse de sıklıkla ekstrakutanöz bulgularla birlikte seyretmekte, hayat boyu devam ederek agresif seyir geliştirebilmektedir.^{2,4} Tedavi hastalığın şiddetine ve sistemik tutulumuna göre planlanmaktadır. Mast hücre degranülasyonunu önleyen tedavilerden tirozin kinaz inhibitörleri ve sitodestruktif ajanlara kadar çeşitli tedavi yaklaşımları söz konusudur.¹

TARİHÇE

Nettleship ve *Tay* 1869’da iki yaşında ürtiker benzeri lezyonları olan ve iyileşirken kahverengi pigmentasyon bırakan kronik ürtikerli bir olguyu tanımlamışlardır. Bu olgunun literatürdeki ilk ürtikerya pigmentoza (ÜP) olgusu olduğu düşünülmektedir.^{5,6} Mast hücreleri ilk olarak 1877 yılında *Paul Ehrlich* tarafından tanımlanmıştır.⁷ *Sangster* 1878 yılında ÜP ismini önermiş, *Unna* da mastositoz hastalarında deri bulgularına yol açan etkenin mast hücreleri olduğunu göstermiştir.^{1,8,9} Mastositoz terimi ilk olarak 1936’da *Sezary* ve ark. tarafından kullanılmıştır.¹⁰ 20. yüzyılın ortalarında mastositozun sistemik tutulumu kutanöz mastositozu olan bir hastanın otopsisinde iç organlardaki mast hücre infiltrasyonunun saptanmasıyla tarif edilmiştir.¹¹

EPİDEMİYOLOJİ

Mastositozun prevalansı hakkında farklı veriler bulunmakta, gerçek prevalansı ve insidansı bilinmemektedir. Çocukluk çağı prevalansı 2-5/1000’dir. Erişkinler-

de yapılan bir çalışmada ise bu oranın 1/10.000 olduğu gösterilmiştir. Amerika'da 1/60.000 olduğu kabul edilmektedir.² Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı benzerdir, tüm ırklarda görülebilir. Olguların %70'inde ilk altı ayda, %90'ında ise ilk iki yılda ortaya çıkmaktadır.¹²

PATOGENEZ

Mastositozda dokularda mast hücrelerinin toplanmasına, mast hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ve apoptoz defekti neden olmaktadır.⁴ Kemik iliğinde CD34+, *c-Kit* + (CD117) pluripotent hücrelerden köken alan mast hücreleri, deride ve çok sayıda dokuda bulunur. Sitoplazmik granülleri kazanarak dokularda olgunlaşmış farklılaşırlar. Mast hücreleri endotelial ve mukozal yüzeylerde bol miktarda bulunurlar. Hem doğal hem de kazanılmış immün sistemde görev alırlar. İmmünmodulasyonda, alerjik ve hipersensitif olaylarda rol oynarlar.^{2,13} Hem IgE aracılı hem de IgE aracılı olmayan yollarla aktive olan mast hücrelerinden salınan çok sayıda mediyatör aracılığıyla çeşitli klinik semptomlara neden olurlar. Damarlar, sinirler ve deri ekleri çevresinde yoğun olarak yerleşen derideki mast hücreleri tüm deri hücrelerinin %5'inden daha azını oluştururlar.

Mast hücrelerini diğer hücrelerden ayıran en önemli özellik, sitoplazmalarında çok sayıda granül bulundurmaları ve hücre membranlarında farklı hücrelerle etkileşime girebilecekleri reseptörlerin varlığıdır. Bu granüller *Toluidin* mavisi, *Alcian* mavisi ve *Azure A* boyasıyla metakromatik olarak boyanmaktadır.¹³

Mast hücrelerinin büyüme, farklılaşma ve yaşamlarının devamı için üzerlerindeki *c-kit* reseptörlerinin aktivasyonu gereklidir.^{12,13} Mastositozda *c-kit* mutasyonları önemli rol oynamaktadır. *c-Kit*'in 816. kodonunun somatik mutasyonları amino asitlerin yer değişikliğine yol açar (D816V, D816Y, D816F, D816I ve D816H) ve *c-Kit*'nin temel aktivasyonuna neden olur, bu da sürekli mast hücre büyümesi ve çoğalmasıyla sonuçlanır. Kodon mutasyonları en sık erişkinlerdeki mastositozlarda görülse de, çocukluk çağında da görülebilir.¹²

KUTANÖZ MASTOSİTOZ

Mastositozda en sık etkilenen organ deri olup, çocukların tamamında erişkinlerin ise yaklaşık %80'inde deri tutulumuna rastlanmaktadır.⁶ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kutanöz mastositozu üç gruba ayırmaktadır, bunlar makulopapüler kutanöz mastositoz (MPKM) veya ÜP, difüz kutanöz mastositoz (DKM) ve mastositomdur.¹⁴ Güncel uluslararası uzlaşma raporu soliter mastositom yerine mastositom, ÜP yerine MPKM terimlerinin kullanılmasını önermiş ve telanjiektazy makülaris eruptiva perstans'ı (TMEP) kutanöz mastositoz sınıflamasından çıkarmıştır.¹⁵

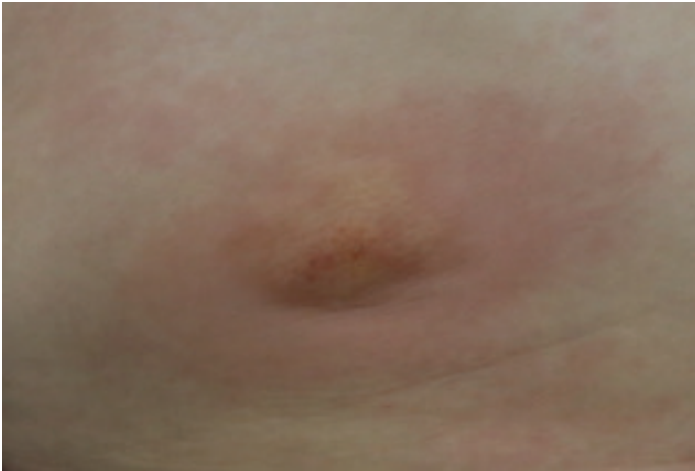
Mastositomda lezyon tek veya birkaç adet (≤ 3) olup hastaların %15-50'sinde görülmektedir. MPKM'de multipl lezyonlar (10-100 arası) bulunmaktadır ve hastaların %45-75'inde görülen, en sık mastositoz tipidir. DKM ise hastaların %5-10'unda görülen MKMP'ye göre lezyonların daha yaygın olduğu formudur.¹

Kutanöz mastositozda çok sayıda deri bulgusu ve semptom görülmektedir. Bu semptomlar mast hücrelerinden mediyatör salınımına bağlı gelişmektedir. En sık görülen semptom kaşıntı olup sıklıkla (ekzersiz, alerjen, bakteri, parazit, travma, sıcaklık ve UV gibi) tetikleyicilerle aktive olan mast hücre granüllerinden çok sayıda mediyatör salınımına bağlı meydana gelmektedir. İlaçlar (alkol, narkotikler, salisilat, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAEİ), polimiksin, antikolinergikler, anestezikler) atakları tetikleyebilmekte ve nadiren anafilaksiye neden olabilmektedir.¹ *Flushing*, ürtiker ve bül oluşumu da görülebilmektedir.³ Bül oluşumu DKM ve MPKM'de görülebilir, hemorajik olabilir. Spontan olabileceği gibi tetikleyiciler sonrası da ortaya çıkabilir. Özellikle yenidoğanda olduğu zaman diğer büllü hastalıklarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Mastositozda deri bulgularının tanısında “*Darier* belirtisi” kullanılmaktadır. Deri lezyonlarının kaşınması ve irite edilmesi sonrası ilk beş dakika içerisinde lokalize ürtiker ve eritem oluşumu, *Darier* belirtisinin pozitifliğini gösterir (Resim 1). Mast hücre mediyatörlerinin salınımı sonrası tüm formlarda nadiren sistemik semptomlar da ortaya çıkabilir.^{1,3} Pediatrik grupta ve nodüler lezyonlarda lezyonel mast hücre yoğunluğuna bağlı olarak daha sık görülmektedir, erişkin formlarda daha nadirdir. Pediatrik grupta bazen tutulmamış deride de *Darier* belirtisi bulunabilir.¹

Makulopapüler Kutanöz Mastositoz

Ürtikerya pigmentoza adıyla da bilinen bu tipte, lezyonlar genellikle alt ve üst ekstremitelerde ve gövdede yerleşme eğiliminde olan, 1-2,5 cm, deri renginde ya da kahverengimsi, papül ve nadiren maküllerdir.¹⁵ Erişkinde yüz, saçlı deri ve palmoplantar bölge korunmuşken çocuklarda yüz ve saçlı deride de lezyon gelişimi olabilir.



Resim 1. Travma sonrası kabaran ve eritemli bir hale gelen mastositoz lezyonu (*Darier* belirtisi).

mektedir.³ Lezyonlarda genellikle çevresel tetikleyiciler (ekzersiz, sıcak banyo, lokal friksiyon, sıcak içecekler, baharatlı gıdalar, alkol, emosyonel stres ve bazı ilaçlar) sonrası kaşıntı meydana gelir.³ Monomorfik varyant, polimorfik varyant, plak ve nodüler form denilen alt varyantları bulunmaktadır.^{3,6} Monomorfik varyant, homojen, çok sayıda, deri renginde ya da pembemsi-kahverengimsi, küçük ve genellikle sentrifugal yayılan ve gövdede yerleşen makülopapüler lezyonları içerir (Resim 2, 3, 4). Bu lezyonlar genellikle erişkin başlangıçlı mastositozda görülür. Persiste



Resim 2. Ürtikerya pigmentoza.



Resim 3. Sırtta yaygın makülopapüler mastositoz lezyonları (ürtikerya pigmentoza).



Resim 4. Soliter mastositom.

olmaya eğilimlidir. Yakından bakınca ince telanjiektazi ve değişen derecelerde hiperpigmentasyon görülebilir.¹ Bu lezyonlar sıklıkla indolent sistemik mastositozla birlikte. Polimorfik varyant ise farklı boyutlarda ve şekillerde heterojen bir grup lezyondur, genellikle çocukluk çağında başlayan mastositozda görülür ve adolesan döneme kadar kendiliğinden gerileme eğilimindedir.^{3,6}

Difüz Kutanöz Mastositoz

Dermiste difüz mast hücre infiltrasyonu sonrası meydana gelir. Tüm derinin hiperpigmente lezyonlar olmaksızın jeneralize olarak kalınlaşmasıdır. Derinin makroskobik görünümü *peau d'orange* (portakal kabuğu görünümü), timsah benzeri pakidermi veya fil derisi olarak adlandırılmaktadır.⁶ Deri normal renkte olabileceği gibi, sarımsı-kahverengimsi de olabilir. Sarımsı-deri rengindeki papüller, ksantalezmoidal mastositoz olarak isimlendirilmektedir.^{1,12} Sıklıkla hayatın ilk birkaç ayı içerisinde ortaya çıkar, tüm deriyi kalınlaştırıp hiperpigmente görünüme yol açabilir. Çocuklarda genellikle sistemik hastalık olmayıp spontan olarak gerileme eğilimindedir.¹ Yine çocuklarda rekürren bül atakları ortaya çıkabilir ve *flushing* ve gastrointestinal semptomlar gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir. Nadiren anafilaksiye varan şiddetli reaksiyonlar gelişebilmektedir. Hastalığın erken döneminde serum triptaz seviyeleri oldukça yüksek olabilir, ancak zamanla azalma göstermektedir. Bu hastalarda deride yoğun mast hücre infiltrasyonu olduğu için *Darier* belirtisine bakılması önerilmemektedir. Hastalık yıllar içerisinde gerileme eğiliminde olup, erişkin dönemde *cutis laxa* benzeri görüntüye neden olabilmektedir. Ancak, bazı hastalarda gerilemeden devam edebilir.^{1,6} Mast hücrelerinde V560G c-kit mutasyonu olan erişkin mastositoz olgularında tümör benzeri büyümeler olabilmektedir.¹²

Mastositom

Deri renginde ya da sarımsı-kahverengi nodül veya plak görünümündedir (Resim 5, 6). Lezyon sayısı 1-3 arasındadır, dörtten fazlaysa MPKM grubuna dahil edilmektedir. Konjenital veya infantil dönemde ortaya çıkabilir, erişkinde nadirdir. Genellikle MPKM lezyonlarına göre daha büyüktür. Çocuklarda %10-35 oranında ortaya çıkar ve sıklıkla distal ekstremitelerde oluşur. Kaşıntı, bül ve *flushing* ortaya çıkabilir (büllöz mastositom) (Resim 7, 8). Lezyonların doğal bir seyri vardır, öncelikle büyür, nodül haline gelir, sonra papüle döner ve ardından zaman içinde geriler. Bu tipik görünümünden dolayı çoğu olguda biyopsi alınması gerekmemektedir.⁶ Bu olgularda mast hücre infiltrasyonu dermise kadar uzanmaktadır.

Mastositomda mast hücre konsantrasyonu normal deriye göre 150 kat, çocukluk çağı MPKM olgularında ise 40 kat daha fazladır. Erişkin mastositozda ise normal deriye göre mast hücre içeriği 8 kat daha fazladır. Mastositom lezyonlarında mast hücre yoğunluğu çok fazla olduğu için *Darier* belirtisi çok şiddetli olabilmekte ve *flushing* ve hipotansiyon gibi sistemik bulgular da gelişebilmektedir, bu nedenle



Resim 5. Soliter mastositomda portakal kabuğu görünümü.



Resim 6. Büllöz mastositoz.



Resim 7. Mastositomda *Darier* belirtisi ve erode olmuş büllöz lezyon.



Resim 8. Telenjektazia makülaris eruptiva perstans.

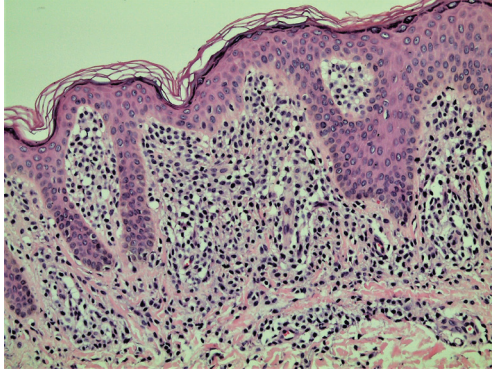
bazı kaynaklarda, özellikle geniş soliter mastositom olgularında da *Darier* belirtisi-
ne bakılması önerilmemektedir.^{6,12}

Telenjektazya Makülaris Eruptiva Perstans

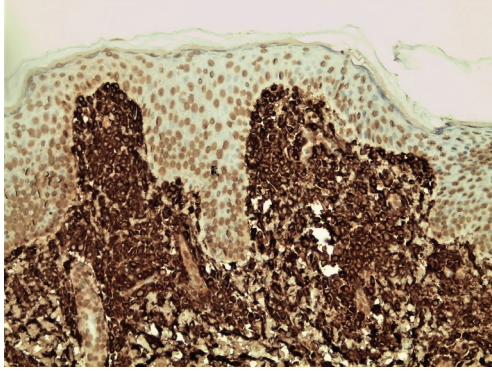
Hastaların %1'inden daha azında görülen oldukça nadir bir formdur. Hiperpigmen-
tasyon olmaksızın telanjektazinin eşlik ettiği makül ve yamalarla karakterizedir.¹
DSÖ sınıflamasında yer almamaktadır. Kaşıntı ve büll olmayıp nadiren sistemik
septomlar eşlik eder.³ *Darier* bulgusu değişkendir.

TETİKLEYİCİLER

Hastalarda atakları başlatabilen çok sayıda tetikleyici bulunmaktadır. Hastalar tetik-
leyiciler açısından ayrıntılı olarak sorgulanmalı ve kaçınmaları önerilmelidir. Fiziksel
faktörler (ekzersiz, deriye yapılan masaj, friksiyon, sıcaklık artışı, ani sıcaklık deği-



Resim 9. Dermal papillada yoğun mast hücre infiltrasyonu, H&E x200.



Resim 10. Dermal papillada yoğun mast hücre infiltrasyonu, mast hücre triptaz x200.

şiklikleri, acılı baharatlı gıdalar, çok sıcak içecekler), girişimsel işlemler (operasyon, endoskopi, kolonoskopi, biyopsi vb.) alkol alımı, enfeksiyonlar ve enfestasyonlar, emosyonel stres, ilaçlar (narkotikler, salisilat, opioidler, NSAEL, iyotlu radyokontrast ajanlar, vankomisin, polimiksin-B, antikolinergikler ve kas gevşeticiler), toksin maruziyeti ve aşılarda tetikleyici olabilmektedir. Özellikle DKM'li çocukların aşılama öncesi antihistamin (AH) ve asetaminofenle premedikasyonu önerilmektedir.^{1,3,12}

SİSTEMİK MASTOSİTOZ

Mastositoz, deri ve çeşitli organlarda mast hücrelerinin klonal olarak çoğalması ve birikmesi ile oluşan heterojen bir grup olup 2017'de DSÖ'nün revize sınıflamasında klinik ve patolojik özellikleri ile miyeloproliferatif hastalıklar arasında ayrı bir hastalık grubu olarak değerlendirilmiştir (Tablo 1).¹⁶ Kutanoz grubu daha çok çocuklarda görülmekte iken sistemik mastositoz genellikle erişkinlerde tanı almaktadır.

Tablo 1. Mastositoz Sınıflaması

<p>Kutanöz Mastositozlar</p> <ul style="list-style-type: none"> · Makulopapüler kutanöz mastositoz · Difüz kutanöz mastositoz · Mastositom · Telenjektazia makülaris eruptiva perstans
<p>Sistemik Mastositozlar</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Indolent</i> sistemik mastositoz · <i>Smoldering</i> sistemik mastositoz · Agresif sistemik mastositoz · Hematolojik neoplazmlarla ilişkili sistemik mastositoz · Mast hücreli lösemi
<p>Mast Hücreli Sarkom</p>

Sistemik grup bir veya daha fazla ekstrakutanöz tutulum ile karakterize olup deri tutulumu olmaksızın da görülebilir. Mast hücreli sarkom ise son derece nadir görülmekte olup soliter destrüktif kitle oluşturan malign mast hücreli bir neoplazmdır.¹⁷

Sistemik mastositoz (SM), 2017 revize DSÖ kriterlerine göre mast hücre yükü, organ tutulumu, sistemik mastositoz ilişkili organ hasarına dayalı olarak *indolent* SM, *smoldering* SM, *aggressive* SM, hematolojik neoplazmlarla ilişkili SM ve mast hücreli lösemi olmak üzere beş alt tipe ayrılmıştır.¹⁶ Bu alt tiplerin validasyonları ile ilgili çalışmalar için *NCNN*'nin (*National Comprehensive Cancer Network*) algoritmik olarak tanı kriterlerine yaklaşım bölümüne bakılabilir.¹⁷⁻²⁰ İyi diferansiye SM ise ayrı bir alt tip olarak sınıflamada yer almasa da, *indolent* SM ile ilerlemiş SM'ler arasında yer alan nadir bir varyant olup CD25 ekspresyonu olmayan veya az olan, *KIT D816V* mutasyonunun olmadığı, içsiden çok, yuvarlak mast hücrelerinin kemik iliği infiltrasyonu ile karakterizedir.²¹ DSÖ tanı kriterlerine göre SM tanısı için bir majör ve en az bir minör veya en az üç minör kriter varlığı gerekmektedir.^{16,22}

Majör Kriter

- Kemik iliği veya ekstrakutanöz organlarda biyopsi kesitinde mast hücre agregatlarının 15 ve üzerinde olduğu multifokal ve yoğun infiltrasyon varlığı

Minör Kriterler

- Lezyonlu dokuda atipik mast hücreleri varlığı
- *KIT D816V* mutasyonu varlığı
- Neoplastik mast hücrelerinde CD2 ile birlikte veya olmadan anormal CD25 ekspresyonu
- Sürekli yüksek düzeyde (> 20 ng/ml) serum triptaz seviyesinin saptanması

HİSTOPATOLOJİ VE TANI

Tanı öykü, tipik klinik bulgular, sistemik belirtiler, dermografizm, *Darier* bulgusunun varlığı ile konulmakta ve biyopsi ile doğrulanmaktadır. Laboratuvar tetkikler ve radyolojik incelemeler ile sistemik tutulum araştırılmalıdır.^{16,22,23} Sitogenetik ve moleküler incelemeler hastalığın nedenini anlamak ve prognozunu saptamak için yapılabilir.²⁴⁻²⁶ Transmembran düzeyinde saptanan bir mutasyon, hastalığın imatibine duyarlı olacağını düşündürmektedir.^{24,27}

Kutanöz mastositozlarda deri biyopsisinde epidermiste melanin miktarında artış, dermiste perivasküler hiperkromatik nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı, metakromatik granüller içeren mast hücre infiltrasyonu saptanabilmektedir. *Giemsa*, *Toluidin* mavisini, triptaz boyaları tanıda kullanılmaktadır. Geç başlangıçlı MPKM'li, tekrarlayan *flushing* ve hipotansiyonun eşlik ettiği, karın ağrıları, açıklanamayan osteoporozu, hematolojik hastalığı olanlarda ve anormal kan sayımı, lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali gibi ek durumların varlığında sistemik hastalık açısından kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmaktadır.^{23,28}

AYIRICI TANI

Makulopapüler mastositozun ayırıcı tanısında, histiyositoz grubu, neoplastik infiltrasyon ile giden hastalıklardan kutanöz lösemi, selim tümörlerden leiomyom, madde birikimi ile seyreden erüptif ksantom düşünülmalıdır.

İzole mastositoz ise juvenil ksantogranülom, *Spitz* nevüs ve konjenital nevüsler ile karışabilmektedir. Özellikle yaygın deri lezyonlarında muayene sırasında *Darier* belirtisi sonrası anafilaksi riski olabileceği akılda tutulmalıdır. Öyküde abdominal ağrı, diyare, kaşıntı, *flushing* ve baş ağrısı varlığı sorgulanmalıdır. Bu bulguların varlığında karsinoid sendrom da ayırıcı tanıda akla gelmelidir.^{17,23}

Eritem ve büllerin varlığında ise emmeye bağlı bül, büllöz pemfigoid, epidermolizis büllöza ilk akla gelen ayırıcı tanılar arasındadır. DKM'de eritrodermik görünüm, infiltrate deri, *Darier* belirtisinin pozitif olması, triptaz seviyesinin yüksek olması tanıda önemli bulgulardır.²⁵

Ayrıcı tanıda düşünülmesi gereken tanı algoritmasında da adı geçen diğer nadir durumlar ise mast hücre aktivasyon sendromu ile herediter α -triptazemidir. Mast hücre aktivasyon sendromu, mast hücre mediyatörlerinin salınımına bağlı aralıklı bulgularla seyreden bir grup hastalıktan oluşmaktadır. Primer, sekonder ve idiyopatik olmak üzere üç şekilde görülmektedir.²⁹⁻³¹

Herediter α -triptazemi ise α triptaz geninde (TPSAB1) duplikasyon ve triplikasyon, serum triptaz düzeyinde yükseklik ve *flushing*, pruritus, disotonomi, gastrointestinal sistem bulguları, kronik ağrı, eklem hipermobilitelerini de içeren bağ doku bulguları ile karakterize birçok sistemi etkileyen bir hastalıktır.³²

TEDAVİ

Mastositozlu hastaların tedavisi dermatolog, hematolog, gastroenterolog, patoloğ, alerji ve immünoloji uzmanlarının dahil olduğu multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. *KIT D816V* mutasyonun tanımlanması ve yeni geliştirilen hedef tedaviler sistemik mastositozun tanı ve tedavisindeki önemli gelişmelerdir. *NCCN* kılavuzunda sistemik mastositozun tanı ve tedavisi için önemli öneriler yer almaktadır. Tablo 2' de tedavi başlıkları özetlenmiştir. Hasta ve yakınları tetikleyici etmenler konusunda bilgilendirilmelidir.^{16,17,33} Bunun için Türkiye'de de hastalara yönelik rehberler bulunmaktadır.³⁴ Hastalar mast hücre degranülasyonu yapan ajanlardan, arı sokmasından, artropod ısırığından, aşırı soğuk veya sıcak suya girmekten kaçınmalıdır. Genel anestezi, cerrahi işlemler ve radyolojik incelemeler de risk yaratabilir. Hastalar anafilaksi ve hipotansiyon riski nedeniyle yanlarında adrenalini bulundurmalıdır.

Mastositozun tüm kategorilerinde tedavinin esas amacı semptomların kontrol edilmesidir.^{17, 24,35} Anti-medyatör ilaç tedavisi tüm sistemik mastositoz alt tiplerinde önerilmektedir. H1 ve H2-AH'ler deri, gastrointestinal sistem, nörolojik, kardiyovasküler, pulmoner ve nazooküler bulguları kontrol altına alabilmektedir. Kromolin sodyum deri, gastrointestinal ve nörolojik bulguların tedavisinde kullanılabilir.³⁶⁻³⁸ Aspirin, kortikosteroidler ve lökotrien reseptör antagonistlerinden ise diğer tedavilere dirençli durumlarda yararlanılabilir.³⁷⁻³⁹ Kortikosteroidler ve kromolin sodyum topikal olarak da kullanılabilir.⁴⁰ Deriyi friksiyondan korumak, derinin kuru olmasına engel olmak için nemli tutmak, çinko sülfat kullanmak, friksiyon veya travmaya açık yerleşimli soliter lezyonun total eksizyonu da önerilmektedir. Lökotrien antagonistleri özellikle deri ve gastrointestinal sistem bulgularında diğer tedavilere yanıt alınmadıysa kullanılabilir. Aspirinin kendisinin de mast hücresini uyarabileceği unutulmamalıdır. Omalizumab klasik tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda özellikle tekrarlayan anafilaksi ve deri bulgularının tedavisinde kullanılmaktadır. Anafilaksidede önleyici tedavide omalizumabın yanısıra, *Hymenoptera*-spesifik IgE ve/ veya deri testleri pozitif ise venom immünoterapisi yapılabilir.^{17,41-43} Osteopeni ve osteoporoz durumunda ihtiyaca göre kalsiyum ve D vitamini, bifosfonatlar, PEG-interferon- α ve anti-RANKL monoklonal antikoru olan (*anti-receptor activator of nuclear factor-kap-*

Tablo 2. Tedavi yaklaşımları

- Tetikleyici bilgilendirilmesi, deri bakımı
- Anti-medyatör ilaç tedavisi
- Anafilaksi önleyici tedavi ve akut tedavisi
- Osteopeni ve osteoporoz tedavisi
- Sitoredüktif tedavi, toksisite tedavisi
- Hamilelik, süt verme durumlarında tedavi

pa B ligand antibody) denosumab kullanılmaktadır. Kırıklara bağlı inatçı ağrılarda vertebroplasti ve kifoplasti önerilebilir.^{17,44}

Mast hücre sayılarını azaltmaya yönelik sitoredüktif tedavi yalnızca kötü prognozlu ileri dönem sistemik mastositozlu hastalarda gündeme gelmektedir. Sitoredüktif tedaviler arasında midostaurin, kladribin, interferonlar ve imatinib yer almaktadır. Allojenik hematopoietik hücre transplantasyonu ise ileri dönemde kullanılabilir bir diğer tedavi yöntemidir.^{17,33}

Cerrahi ve radyolojik inceleme yapılacak durumlar, hamilelik ve laktasyon multidisipliner yaklaşım gerektiren durumlara örnek oluşturur. Tetikleycilerden kaçınmak ve profilaktik anti-medyatör ilaç tedavileri hamilelikte ve postpartum erken dönemde standart tedavi yaklaşımıdır. İnterferon- α 'nın ise hamilelerde klasik tedavi yaklaşımına yanıt alınamayan durumlarda verilebileceği bildirilmektedir.^{17,24}

Kaynaklar

1. Tharp MD, Sofen BD. Mastocytosis. In: Bologna J, Schaffer JV, eds. Dermatology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2018. p.2102-11.
2. Abid A, Malone MA, Curci K. Mastocytosis. Prim Care 2016;43(3):505-18.
3. Castells MC, Akin C. Mastocytosis (cutaneous and systemic) in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. Literature review current through: Jul 2021. <https://www.uptodate.com>.
4. Tamay Z, Özçeker D. Current approach to cutaneous mastocytosis in childhood. Turk Pediatri Ars 2016;51(3):123-7.
5. Nettleship E, Tay W. Rare forms of urticaria. Br Med J 1869;2:323-30.
6. Matito A, Azana JM, Torrel A, Alvarez-Twose I. Cutaneous mastocytosis in adults and children new classification and prognostic factors. Immunol Allergy Clin North Am 2018;38(3):351-63.
7. Ehrlich P. Beitrge zur Theorie und Praxis der histologischen Frbung. Leipzig University; 1878.
8. Sangster A. An anomalous mottled rash, accompanied by pruritus, factitious urticaria and pigmentation, "urticaria pigmentosa"? Trans Med Soc Lond 1878;11:161-3.
9. Unna P. Beitrage zur anatomic und pathogenese der urticaria simplex und pigmentosa. Mscch Prakt Dermatol Suppl Dermatol Stud 1887;3:9.
10. Sezary A, Levy-Coblentz G, Chauvillon P. Dermographisme et mastocytose. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 1936;43:359-61.
11. Ellis JM. Urticaria pigmentosa: a report of a case with autopsy. Arch Pathol 1949;48:426-35.
12. Tharp MD. Mastocytosis. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AE, Margolis DJ, McMichael AJ, et al, eds. Fitzpatrick's Dermatology, 9th ed. New York: Mc Graw Hill, 2019. p.710-22.
13. Bayramgürler D, Odyakmaz Demirsoy E. Mast hücreleri ve aktivasyonu. Türkderm 2013;47:Özel Sayı 1:37-40.
14. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127(20):2391-405.
15. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol 2016;137(1):35-45.
16. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). International Agency for Research on Cancer; Lyon, France; 2017.

17. Gotlib J, Gerds A, Bose P, Castells MC, Deininger MW, Gojo I, et al. Systemic Mastocytosis, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(12):1500-37.
18. Escribano L, Alvarez-Twose I, Sanchez-Munoz L, Garcia-Montero A, Núñez R, Almeida J, et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:514-21.
19. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009;113(13):5727-36.
20. Pardananani A, Lim KH, Lasho TL, Finke CM, McClure RF, Li CY, et al. WHO subvariants of indolent mastocytosis: clinical details and prognostic evaluation in 159 consecutive adults. *Blood* 2010;115(1):150-1.
21. Alvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, Morgado JM, García-Montero A, Sánchez-Muñoz L, Teodósio C, et al. Clinical, immunophenotypic, and molecular characteristics of well-differentiated systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(1):168-78.e161.
22. Coltoff A, Mascarenhas J. Relevant updates in systemic mastocytosis. *Leuk Res.* 2019;81:10-8.
23. Baykal C, Yazganoglu KD. Mastositozlar. *Turkiye Klinikleri J Peditr Sci* 2005;1(4):74-8.
24. Le M, Miedzybrodzki B, Olynych T, Chapdelaine H, Ben-Shoshan M. Natural history and treatment of cutaneous and systemic mastocytosis. *Postgrad Med* 2017;129(8):896-901.
25. Jenkinson HA, Lundgren AD, Carter MC, Diaz LZ, Levy ML. Management of a neonate with diffuse cutaneous mastocytosis: Case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 2019;36(4):486-9.
26. Akoglu G, Erkin G, Cakir B, Boztepe G, Sahin S, Karaduman A, et al. Cutaneous mastocytosis: demographic aspects and clinical features of 55 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(8):969-73.
27. Chan EC, Bai U, Kirshenbaum AS, Fischer ER, Simakova O, Bandara G, et al. Mastocytosis associated with a rare germline KIT K509I mutation displays a well-differentiated mast cell phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(1):178-87.
28. Scherber RM, Borate U.. How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults. *Br J Haematol* 2018;180(1):11-23.
29. Frieri M. Mast cell activation syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54(3):353-65.
30. Pardananani A, Chen D, Abdelrahman RA, Reichard KK, Zblewski D, Wood AJ, et al. Clonal mast cell disease not meeting WHO criteria for diagnosis of mastocytosis: clinicopathologic features and comparison with indolent mastocytosis. *Leukemia* 2013;27(10):2091-4.
31. Akin C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:349-55.
32. Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, Le QT, Jamil A, Bai Y, et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet* 2016;48(12):1564-9.
33. Fletcher L, Borate U. Novel Approaches for systemic mastocytosis. *Curr Opin Hematol* 2019;26(2):112-8.
34. Türk Hematoloji Derneği. Sistemik mastositoz hasta kılavuzu. www.thd.org.tr
35. Cardet JC, Akin C, Lee MJ. Mastocytosis: update on pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(15):2033-45.
36. Castells M, Butterfield J. Mast cell activation syndrome and mastocytosis: Initial treatment options and long-term management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(4):1097-106.
37. Tolar J, Tope WD, Neglia JP. Leukotriene-receptor inhibition for the treatment of systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 2004;350(7):735-6.
38. Turner PJ, Kemp AS, Rogers M, Mehr S. Refractory symptoms successfully treated with leukotriene inhibition in a child with systemic mastocytosis. *Pediatr Dermatol* 2012;29(2):222-3.
39. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol* 2011;12(4):259-70.
40. Broesby-Olsen S, Vestergaard H, Mortz CG, Jensen B, Havelund T, Hermann AP, et al. Omalizumab prevents anaphylaxis and improves symptoms in systemic mastocytosis: efficacy and safety observations. *Allergy* 2018;73(1):230-8.

41. Slapnicar C, Trinkaus M, Hicks L, Vadas P. Efficacy of Omalizumab in Indolent Systemic Mastocytosis. *Case Rep Hematol* 2019;16:3787586.
42. Jendoubi F, Gaudenzio N, Gallini A, Negretto M, Paul C, Bulai Livideanu C. Omalizumab in the treatment of adult patients with mastocytosis: A systematic review. *Clin Exp Allergy* 2020;50(6):654-661.
43. Rossini M, Zanotti R, Orsolini G, Tripi G, Viapiana O, Idolazzi L, et al. Prevalence, pathogenesis, and treatment options for mastocytosis-related osteoporosis. *Osteoporos Int* 2016;27(8):2411–21.

15

Alerjik Deri Hastalıklarında Tanısal Testler

15.1 Delme Testi.....	461
15.2 Yama Testi.....	475
15.3 Atopi Yama Testi	495
15.4 Fotoyama Testi.....	503

15.1

Delme Testi

Esen ÖZKAYA

TANIM

Delme testi (*prick test*) ilk kez 1924 yılında tanımlanan, *Gell* ve *Coombs* sınıflamasına göre erken tipte, yani etkenle temastan sonraki birkaç dakika-bir saat içinde meydana gelen, immünoglobülin E (IgE) aracılı Tip I immünolojik reaksiyonların tanı testidir. Uygulaması kolay, 15 dakikada sonuç veren ve maliyeti düşük bir tanı testi olarak günümüzde sıklıkla uygulanmaktadır. Bu deri testi, büyük molekül ağırlıklı alerjenlere karşı gelişmiş, mast hücre yüzeyinde bağlı spesifik IgE varlığını göstermektedir.

ENDİKASYONLAR

Delme testinin dermatolojik endikasyonları atopik deri hastalığı, serum total IgE yüksekliği, bazı ürtiker tipleri ve protein kontakt dermatit gibidir (Tablo 1). Delme testi atopik dermatitin tanı testi değildir; ancak klinikle uyumlu olmayan

Tablo 1. Delme testinin dermatolojik endikasyonları

Endikasyon	İlişkili Alerjen
Atopi Atopik dermatit/atopik deri yapısı (<i>atopic skin diathesis</i>) Serum total IgE yüksekliği	<i>Airborne</i> alerjenler: ev tozu akarı, polenler, evcil hayvan epitelleri, hamamböceği
Ürtiker Akut ürtiker/epizodik kronik ürtiker İmmünolojik kontakt ürtiker (mesleksi sık)	Besinler/ilaçlar/lateks/arı zehiri /diğer Lateks / hayvansal ve bitkisel proteinler / diğer
Protein kontakt dermatit: Tip I + IV (mesleksi sık)	Hayvansal ve bitkisel proteinler

IgE: Immünoglobülin E.

nonspesifik pozitif reaksiyonların atopik deri yapısıyla ilişkili olabilmesi nedeniyle atopik dermatit ya da atopik deri yapısı şüpheli hastalarda uygulanma endikasyonu vardır.

Öte yandan, delme testinin dermatoloji alanı dışında en önemli endikasyonlarını oluşturan alerjik rinokonjunktivit ve alerjik bronşiyal astma, saf mukozal atopik hastalık şeklinde görülebileceği gibi bazı olgularda atopik dermatite eşlik de eder. Atopik hastalıklarla ilişkili olarak en sık test edilen alerjenler polenler, ev tozu akarları, hayvan epitelleri, küf mantarları gibi aeroalerjenlerdir.

Kronik ürtikerli hastalara, eşlik eden solunumsal alerji şüphesi yoksa aeroalerjenlerle delme testi uygulanmasına gerek yoktur. Kronik ürtikerde besinlerle delme testi de ancak seçilmiş olgulara uygulanmalıdır. Besinlerle delme testinin pozitif kestirim değeri düşüktür ve bu nedenle klinikle uyumu araştırmadan pozitif test reaksiyonlarını doğrudan kronik ürtikerin nedeni gibi yorumlamak ve ilgili besinleri kısıtlamak doğru değildir. Kronik ürtikerli hastalara besinlerle delme testi yapılmasının en büyük yararı, negatif bulunan besinleri rahat yiyebilecekleri konusunda yol gösterici olmasıdır. Bu durum, gereğinde sistemik provokasyon testleriyle doğrulanabilir.

KONTRENDİKASYONLAR

Delme testi öncesinde, özellikle histamin reaksiyonunu baskılayan ilaç kullanımına yönelik ayrıntılı ilaç anamnezi alınmalıdır. Delme testini baskılayan ilaç ve ilaç dışı etkenler ve baskılama süreleri Tablo 2'de görülmektedir.¹⁻³ Ketotifen bir mast hücre stabilizatörü olduğu için histamin reaksiyonunu baskılamadan delme testi reaksiyonlarını baskılar.⁴ Genellikle bir haftadan kısa süreli ve 20 mg/gün prednizolon veya eşdeğerinin altındaki dozlarda kullanılan sistemik kortikosteroidlerin delme testi reaksiyonunu baskılamadığı kabul edilir.^{1,5}

Beta-bloker ilaçlar ve monoaminooksidaz inhibitörleri adrenalini etkisini azaltmaları için delme testi sırasında oluşabilecek olası bir anafilaktik reaksiyonu tedavi etmek amacıyla verilecek adrenalini etkisiz kalmasına yol açabilirler.^{2,6-8} Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör antagonistleri de anjiödem riskini artırabildikleri için delme testi öncesinde kullanımlarına ara verilmesi uygun olur.

Bunun dışında, dermografizm, test alanında lezyon, yaygın ürtiker, anjiödem, larinks ödemi, şiddetli bronşiyal astma, anafilaksi hikâyesi varlığında ve medikolegal yönden hamilelikte test yapılmaması gerekir.

Kromolin sodyum, lökotrien antagonistleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, siklosporin A, proton pompa inhibitörleri, selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve selektif norepinefrin geri alım inhibitörleri ile delme testi reaksiyonlarının baskılanmadığı bildirilmiştir.⁹⁻¹¹

Erken bebeklik döneminden itibaren delme testinde pozitif reaksiyonlar saptanabilmekle birlikte, genel olarak beş yaş altında ve 50 yaş üzerinde histamin reaktivitesinin daha düşük olduğu ve oluşan urtika reaksiyonunun çapının daha küçük olduğu gösterilmiştir.¹²

Tablo 2. Delme testini baskılayan etkenler ve baskılama süreleri

Delme Testini Baskılayan Etken	Baskılama Süresi
Sistemik İlaç	
H1-Antihistaminler	1 hafta (en az 3 gün)
H2-Antihistaminler	1 gün
Trisiklik antidepresanlar (imipramin, doksepin vb.)	1-2 hafta
Nöroleptikler (prometazin, klorpromazin gibi fenotiazinler)	1 hafta (en az 5 gün)
Ketotifen	1 hafta (en az 3 gün)
Kortikosteroid <1 hafta <20 mg/gün prednizolon eşdeğeri ≥1 hafta ≥20-50 mg/gün prednizolon eşdeğeri	Baskılamaz 1-3 hafta
Omalizumab	4 hafta
Beta-adrenerjikler	1 gün
Topikal İlaç	
Kortikosteroid/takrolimus/pimekrolimus (test bölgesine) 1-3 hafta ≥3 hafta	1 hafta 2-3 hafta
Ultraviyole Işını	
Özellikle Psoralen + UVA (PUVA) ya da test bölgesine UVB	Birkaç hafta

UV: Ultraviyole

TEST ALERJENLERİ

Delme testi alerjenlerinin standart serisi olmasa da aeroalerjenler, besinler, bazı ilaçlar, lateks ve arı zehiri için hazır delme testi alerjen ekstreleri vardır. En sık test edilen aeroalerjenler bir araya getirilerek bir Avrupa standart delme testi serisi önerilmiştir (Tablo 3).^{2,13}

Alerjen ekstreleri genellikle %50 gliserin içinde bulunurlar. Aeroalerjen ekstreleri buzdolabında 2-8 °C'de yaklaşık iki yıl saklanabilirler, besin alerjenleri için bu süre daha azdır.

Besin alerjenleri için de standart test serisi yoktur. Anamneze göre seçilerek test edilirler. İnek sütü, tavuk yumurtası beyazı, soya, buğday, yer fıstığı, ağaç fıstıkları, balık ve deniz ürünleri besin alerjilerinin yaklaşık %90'undan sorumludur.¹⁴ Erken tipte besin alerjileri bebek ve çocuklarda en sık süt, yumurta, soya, buğday ve yer fıstığı ile; erişkinlerde ise yer fıstığı, ağaç fıstıkları, balık ve deniz ürünleri ile meydana gelir.¹⁵ Çoğu labil proteinler içeren pişmemiş taze sebze ve meyvelerle oluşan "oral alerji sendromu" tanısı için besinlerle doğrudan test daha değerlidir.

Tablo 3. Avrupa standart delme testi serisi önerisi^{2,13}

Delme Testi Alerjenleri	Etki Zamanı
Çayır-çimen polenleri karışımı	Mevsimlik (ilkbahar-yaz)
Pelin otu poleni (<i>Artemisia vulgaris</i>)	Mevsimlik (yaz-sonbahar)
Yapışkan otu poleni (<i>Parietaria officinalis</i>)	Mevsimlik (yaz-sonbahar)
Üzümotu poleni (<i>Ambrosia artemisifolia</i>)	Mevsimlik (yaz-sonbahar)
Huş ağacı poleni (<i>Betula verrucosa</i>)	Mevsimlik (ilkbahar başı)
Findık ağacı poleni (<i>Corylus avellana</i>)	Mevsimlik (ilkbahar başı)
Kızılğaç poleni (<i>Alnus glutinosa</i>)	Mevsimlik (ilkbahar başı)
Zeytin ağacı poleni (<i>Olea europea</i>)	Mevsimlik (ilkbahar sonu-yaz başı)
Servi ağacı poleni (<i>Cupressus sempervirens</i>)	Mevsimlik (ilkbahar sonu-yaz başı)
Çınar ağacı poleni (<i>Platanus orientalis</i>)	Mevsimlik (ilkbahar sonu-yaz başı)
Kedi epiteli	Yıllık
Köpek epiteli	Yıllık
Ev tozu akarı 1 (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>)	Yıllık
Ev tozu akarı 2 (<i>Dermatophagoides farinae</i>)	Yıllık
Küf mantarı 1 (<i>Alternaria alternata</i>)	Yıllık
Küf mantarı 2 (<i>Cladosporium herbarum</i>)	Yıllık
Küf mantarı 3 (<i>Aspergillus fumigatus</i>)	Yıllık
Hamamböceği (<i>Blatella germanica</i>)	Yıllık

İlaçlar için de standart test serisi yoktur. Test edilecek ilaçlar anamneze göre seçilir ve her hasta için özel hazırlanır. İlaçlarla erken tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısına yönelik testlere delme testi ile başlanması riskli olabilir. Önce *in vitro* testler ve açık test gibi az riskli alternatif deri testleri uygulanmalıdır. Penisilinlerle *in vivo* ve *in vitro* spesifik IgE testleri negatifken bile klinik alerji oluşabilir.

Lateks alerjisi, kontakt ürtikerden anafilaksiye kadar uzanan bir spektrumda deri, mukoza veya sistemik tutulumla ait çeşitli Tip I immünolojik reaksiyonlar şeklinde görülür. Lateks ekstresi ile doğrudan delme testinin riskli olabileceği durumlarda serum spesifik IgE ölçümüne ve açık test gibi alternatif deri testlerine öncelik verilmelidir.

TESTİN UYGULANMASI

Uygulama, delme testinin en standart basamağıdır, ancak uygulama tekniğı açısından uygulayıcılar arasında bazı farklılıklar olabilmektedir. En sık tekli delme testi yöntemi kullanılmaktadır.

Test malzemeleri: Bu test için gerekli malzemeler, damlalıklı şişelerde çoğunlukla %50 gliserol içinde çözünmüş ekstreler halinde bulunan test alerjenleri, pozitif kontrol (histamin), negatif kontrol (serum fizyolojik ya da alerjen ekstresinin içinde çözündürüldüğü sıvı), delme testi lansetleri, deri işaretleme kalemi gibidir. Delme derinliğı ayarlı özel delme testi lansetleri nontravmatik test imkânı sağlar. Alerjenlerin sıcaktan ve ışıktan korumak için buzdolabında +2-8°C'de saklanması uygun olur. Alternatif olarak, çoklu lanset içeren özel aplikatörler de vardır. Pratik olması nedeniyle özellikle çocuklarda tercih edilebilir, ancak hem daha pahalıdır hem de daha fazla acı veren bir işlemdir. Bu malzemelerin yanı sıra, acil ilaç çantası ve gereğinde oksijen tüpü ve entübasyon seti de hazır olmalıdır. Klinik belirtilerin deri ve mukozalara sınırlı kalmadığı sistemik alerjik reaksiyon varlığında, testin reanimasyon şartlarının sağlanabileceğı bir ortamda yapılması gerekmektedir.

Uygulama yeri: Delme testi standart olarak ön kol iç yüzlere uygulanır. Alternatif olarak, sırt derisi de test için uygundur. Test alanındaki deri tamamen lezyonsuz ve sağlam olmalıdır. Ürtiker tipi lezyonların varlığı yanlış pozitif, ekzema tipi lezyonların varlığı da yanlış negatif reaksiyonlara yol açabilir. Ön kol iç yüzde antekübital büklüm yeri reaktivitenin en yüksek, bilek ise en düşük olduğu bölgeler olarak belirlenmiştir; bu nedenle delme testinin bu bölgelere uygulanmaması daha doğru olur.

Uygulama basamakları: Delme testi hastane şartlarında uygulanmalı, testten önce mutlaka aydınlatılmış onam formu doldurulmalıdır. Delme testinin standart uygulama bölgesi olan ön kol iç yüz için uygulama basamakları Tablo 4'te verilmiştir (Resim 1).

Uygulama hataları: Baskılayıcı ilaç kullanımı gibi hastanın teste uygunluğunu kontrol etmemek, dermografizm varlığında delme testi uygulamak, yetersiz test aralığı bırakmak, tek lanset kullanmak ve lanseti az ya da çok batırmak, en sık yapılan delme testi uygulama hatalarıdır.

TESTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Histamin reaksiyonu 8-10 dakika sonra, test alerjenleri ise genellikle 15-20 dakika sonra tepe değerlerine ulaştıklarından 15-20 dakika bekleme süresinden sonra test yerleri değerlendirilir. Bu aşamada pozitif ve negatif test reaksiyonları belirlenir. Pozitif reaksiyonlar doğrudan klinik alerji göstergesi olarak kabul edilemeyeceğı gibi, negatif reaksiyonlar da alerji varlığını dışlamak için yeterli değildir.

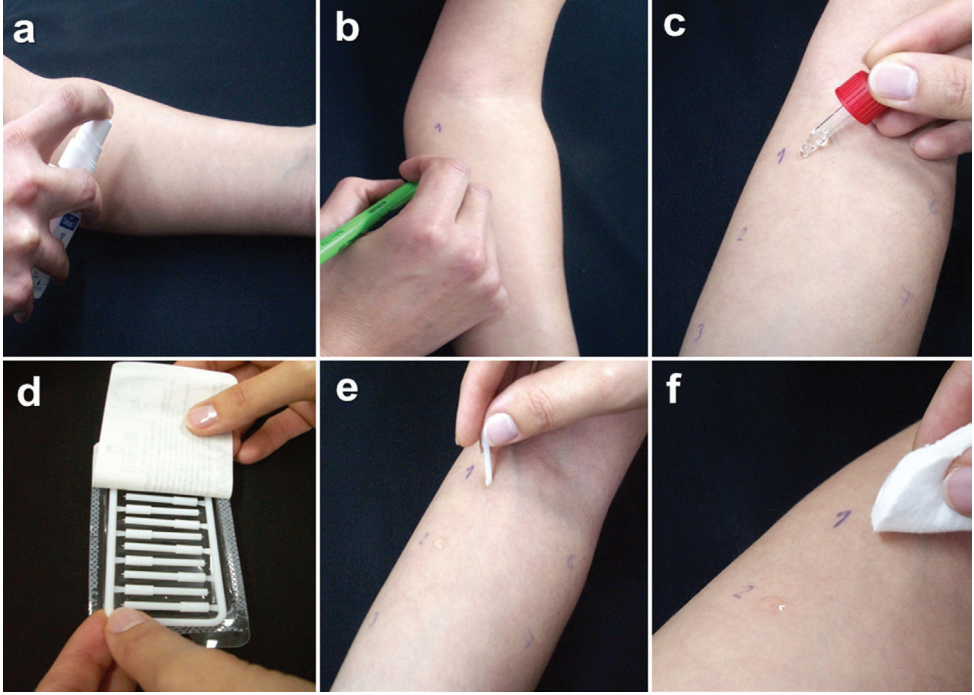
Delme testi sonuçlarının değerlendirilmesi için önerilen standart kriterler olmakla birlikte, ölçüm tekniğı açısından farklılıklar olabilmektedir. Teknik bilgi ve beceri gerektiren bu işlemin de bu konuda deneyim kazanmış ve uzmanlaşmış bir

Tablo 4. Delme testi uygulama basamakları

No	Uygulama Basamağı
1	Test bölgesinin (ön kol iç yüz) teste uygunluğu kontrol edilir · Kuru-temiz-lezyonsuz-tüysüz olmalı · Kolda takı, saat vb. varsa çıkartılmalı
2	Ön kol iç yüz yukarıda kalacak şekilde kol düz bir zemine uzatılır · 15 dakika rahat ve sabit kalabilmeli
3	Test bölgesi temizlenir · Alkollü pamukla test bölgesi silinir
4	Test bölgesinin kuruması için beklenir
5	Test yerleri test edilecek alerjen sayısına göre numaralandırılır · Numaralar dış kenarlara yakın yazılmalı · Proksimalden distale alt alta, gerekirse yana 2. sıra · Aralarda en az 2'şer cm boşluk / dirsek bükümü ve bilek kıvrımı boş bırakılır
6	Alerjenler ve pozitif/negatif kontrol maddeleri numaraların birkaç mm iç yanına damlatılır
7	Steril lanset delici kısmına dokunmadan kutusundan çıkarılır
8	Damlaların ortasından deri 1 saniye süreyle ve 90° açıyla delinir · Yüzeysel damarların üzerine gelmemeli · Delme izi görülmeli / kanama olmamalı · Her damlaya ayrı lanset kullanılmalı
9	Damlaların fazlası deriden uzaklaştırılır · Kuru bir peçete test alanına yayılarak damlalar birbirine karışmadan fazlalıkları emdirilir
10	15-20 dakika beklenir
11	Kontrol ve test yerleri değerlendirilir

teknik asistan tarafından yapılması, değerlendiricilerin sık değişmemesi daha uygun olur. Değerlendirme ilkeleri şöyle özetlenebilir:

- Önce negatif ve pozitif kontrol yerleri değerlendirilir. Negatif kontrol yerinde negatif reaksiyon (reaksiyon yok veya <3 mm çaplı urtika), pozitif kontrol yerinde pozitif reaksiyon (negatif kontrol yerindekinden en az 3 mm daha büyük çaplı urtika) olmalıdır.¹
- Pozitif kontrol yerinde reaksiyon yok veya 3 mm'den küçük ise histaminin baskı altında olduğu, negatif kontrol yerinde reaksiyon 3 mm'den büyük ise dermografizm olduğu düşünülmeli ve test uygun zamana ertelenmelidir.
- Pozitif test yerinde oluşması beklenen reaksiyon bir urtika reaksiyonudur. Çevredeki eritemli alan dikkate alınmadan, oluşan ödemli kabarıklığın büyüklüğü ölçülür.³ Oluşan urtika reaksiyonunun ölçülmesi için farklı teknikler vardır. En



Resim 1. Delme testi uygulama basamakları: Test bölgesi temizlenir (a), test yerleri numaralandırılır (b), alerjenler numaraların birkaç mm iç yanına damlatılır (c), steril lanset delici kısmına dokunmadan kutusundan çıkarılır (d), damlaların ortasından deri 1 saniye süreyle ve 90° açıyla delinir (e), damlaların fazlalıkları deriden uzaklaştırılır (f). (Özkaya E. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri kitabı 2015, ISBN 978-605-335-126-9 izniyle)

sık kullanılan yöntem cetvelle ölçüm veya histamin reaksiyonu ile kıyaslamalı ölçümdür. Bilgisayar destekli bir programla planimetrik ölçüm de yapılabilir.

- Cetvelle ölçmede urtika reaksiyonu dairesel biçimliyse çapı, oval biçimliyse en uzun birbirine dik köşegenlerin toplamının aritmetik ortalaması hesaplanır.¹⁶ Psödopod varlığında bu uzantılar da ölçme alanına dâhil edilebilir.
- Test yerlerinde negatif kontrol yerindekinden en az 3 mm daha büyük çaplı bir urtika reaksiyonu oluşmuşsa test sonucu pozitif kabul edilir.¹ Delme testi reaksiyonlarının 1+ ile 4+ arasında derecelendirmesi subjektif farklılıklara yol açtığı için artık çok önerilmemektedir.¹
- Planimetrik ölçmede, test yerlerinde oluşan urtika reaksiyonunun alanı mm² cinsinden ölçülmekte ve bu şekilde daha objektif sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir. Özel yazılım programları (*Prick-Film*[®]-Software, *SigmaScan*[®] gibi) gerektiren, bilgisayar destekli, masraflı bir yöntemdir.^{17,18}
- Histamin ve pozitif test yeri reaksiyonları kısa süre içinde kendiliğinden geriler, herhangi bir tedaviye gerek yoktur. Reaksiyonları geriletmek için topikal kortikosteroid uygulaması etkili bulunmamıştır.¹⁹ Bunun yerine soğuk uygulama (buz, jel vb.) önerilebilir.

- Test sonunda, pozitif ve negatif kontrol yeri reaksiyonlarını da içeren delme testi sonuç belgesi hazırlanır.
- **Değerlendirme hataları:** Test sonuçlarının geç değerlendirilmesi, pozitif ve negatif kontrol yerlerine dikkat edilmeyerek dermografizmin pozitif reaksiyon olarak değerlendirilmesi ya da histamin reaksiyonunun baskılanmış olduğunun farkedilmemesi, sonuç belgesinde kontrol yeri reaksiyonlarının belirtilmemesi en sık yapılan değerlendirme hatalarıdır. 15-20 dakikadan sonraki geç değerlendirmeler yanıltıcı olabileceğinden dikkate alınmamalıdır. Dermografizmin dışlandığının göstergesi olarak, delme testi sonuç belgesinde, negatif kontrol yeri reaksiyonunun negatif olduğunun belirtilmesi özellikle önemlidir.

TESTİN YORUMLANMASI

Test pozitifliği klinik alerji göstergesi değildir. Delme testinin yorumlama basamağı, pozitif ve negatif test sonuçlarının klinikle uyumunun (relevans) irdelendiği ve klinikle güncel uyum durumuna göre alerji varlığı veya yokluğunun belirlendiği karar basamağıdır. Alerji tanısı için etkenle klinik tablo arasında güncel sebep-sonuç ilişkisi saptanabilmiş olmalıdır.²⁰ Etkenle klinik tablo arasında sebep-sonuç ilişkisi araştırılırken dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır:

Anamnez ve klinik muayene: Test edilecek alerjenleri seçerken de klinikle uyum kararını verirken de en önemli kriter anamnez ve klinik muayene bulgularıdır. Ev tozu akarı alerjisinde hapşırık, burun akıntısı, göz yaşarması, öksürük gibi klinik belirtilerin sabah uyanır uyanmaz ya da gece yatağa girdikten sonra başlaması karakteristiktir. Öte yandan, toz, koku gibi spesifik olmayan uyaranlarla oluşabilecek mukoza iritabilitesinin de alerjik reaksiyonlara benzer semptomlar verebileceği, bazen de eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Gerekirse hastanın şikâyet günlüğü tutulması istenir.

Test pozitiflik derecesi: Delme testi pozitiflik derecesi ile duyarlanma şiddetinin ilişkili olduğu kabul edilir.²¹ Delme testinde saptanan pozitif reaksiyon ne kadar büyükse, klinikle uyumlu olma olasılığı da o kadar artar.

Çapraz reaksiyonlar: Delme testinde çoklu pozitif reaksiyonların varlığında öncelikle çapraz reaksiyonlar akla gelmelidir. Aynı aileden çeşitli polenler ve aynı türden çeşitli besinler arasında olabildiği gibi, polenler ve lateks ile çeşitli besinler arasında da homolog alerjenik yapılar (epitoplar) nedeniyle sıklıkla çapraz reaksiyonlar görülebilmektedir. Öte yandan, deri testi ve serolojik testlerde saptanan çapraz reaksiyonlar her zaman klinik belirti vermeyebilir.

Gizli alerjen kaynakları: Alerjenlerle farkına varılmadan ve beklenmedik şekilde temas edilmesi de mümkündür. Bu açıdan, varsa ürün içerik bilgileri çok iyi incelenmelidir. Örneğin, besinlerde katkı maddesi olarak bulunabilen yumurta, süt, yer fıstığı ve balık proteinleri gizli alerjen kaynağı olabilir ve sistemik alerjik reaksiyonlara yol açabilirler.^{22,23} Ev tozu akarı bulaşmış unla hazırlanan yiyecekler ev tozu akarı alerjisi olanlarda anafilaksiye yol açabilir.²⁴⁻²⁶ Hijyenik olması amacıyla lateks eldivenle hazırlanan yiyeceklerle bulaşan lateks alerjenleri lateks alerjisi olanlarda reaksiyona neden olabilir.²⁷⁻²⁹

Serum spesifik IgE ölçümü: Delme testi serum spesifik IgE sonuçlarıyla desteklenmeli ve tüm sonuçlar klinikle birlikte değerlendirilmelidir. Genel olarak, delme testinin duyarlılığı, serum spesifik IgE testlerinin ise özgüllüğü daha yüksek bulunmuştur. Son yıllarda geliştirilen moleküler alerji testleriyle daha kesin sonuçlar alınması mümkün olacaktır.

Eliminasyon-provokasyon testleri: Eliminasyon-provokasyon testlerinde etkenle temas kesilince şikâyetlerin gerilemesi, yeni temasa şiddetlenmesi beklenir. Eliminasyon testleri kolaylıkla uygulanabilir ancak sistemik provokasyon testleri riskli olabilir; bu nedenle, şiddetli sistemik reaksiyon olasılığı yüksekse yapılmamalıdır.

Klinikle güncel uyumlu olmayan pozitif test reaksiyonlarının en önemli nedenleri atopik deri yapısı,⁶ klinikle geçmiş uyum olarak da adlandırılabilen iyileşmiş alerji,² klinikle gelecek uyum olarak da adlandırılabilen latent alerji,^{2,30} klinik belirti vermeyen çapraz reaksiyonlar, besin ve ilaçlarla yanlış pozitif test reaksiyonları gibidir. Besinlerle delme testinin pozitif kestirim değeri %50'den az, negatif kestirim değeri ise %90'dan fazladır.

Belirlenen alerjiler hem alerji bilgi kartı ile belgelenmeli, hem de acil durumlar için uyarıcı ve tedavi edici önlemler alınmalıdır.

Yorumlama hataları: Yanlış ve gerçek pozitif / negatif reaksiyon ayırımını yapamamak ve klinikle uyumu araştırmamak en önemli yorumlama hatalarıdır. Pozitif delme testi reaksiyonları doğrudan klinik alerji göstergesi olarak yorumlanmamalıdır.

Kronik ürtikerle ilgili sık yapılan hatalar: Eşlik eden solunumsal alerji şüphesi yokken aeroalerjenlerle rutin delme testi yapılması, delme testinde pozitif bulunan alerjenlerle immünoterapi yapılması, besinlerle delme testi yapıp pozitif bulunan besinlerin doğrudan kısıtlanması kronik ürtikerde sık yapılan hatalardır.

STANDART OLMAYAN MADDELERLE TEST

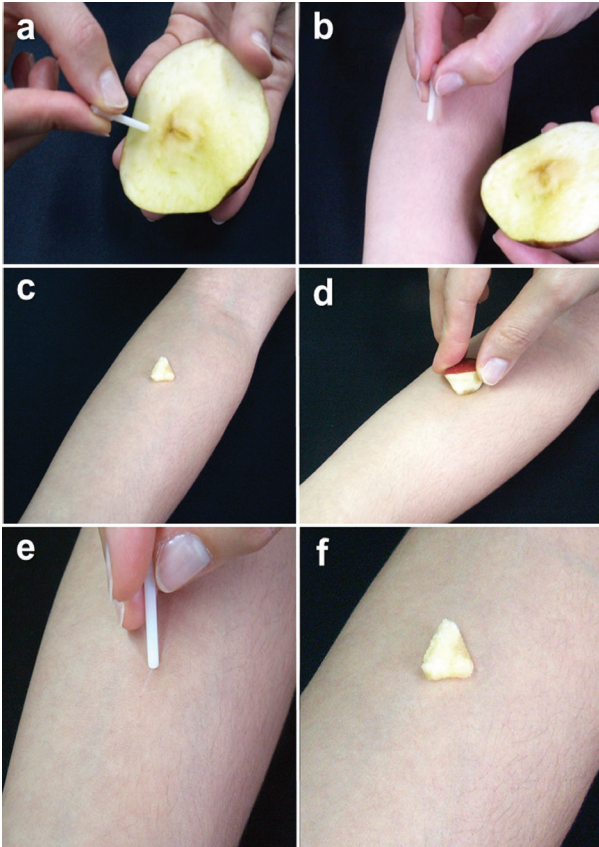
Standart delme testi kiti bulunmayan çeşitli besinler, ilaçlar, bitkiler, lateks gibi ürünlerle erken tipte duyarlanmaları araştırmak amacıyla, test edilecek maddelerin deri için toksik olmaması ve infeksiyon riski taşımaması şartıyla, delme testine alternatif deri testleri yapılabilir. Bunlar iki delmeli (*prick-to-prick*) test, açık (*open*) test, ovma (*rub*) testi, çizme (*scratch*) testi gibi açık testler ve kapalı (*chamber*) test, kapalı çizme (*scratch-chamber*) testi gibi kısa süreli kapalı testlerdir (Tablo 5).³¹ Test maddeleri ön kol iç yüz ya da sırt bölgesinde test edilir. Test yerleri 15-20 dakika sonra urtika reaksiyonu açısından değerlendirilir.

İki delmeli test: İki delmeli test, özellikle sebze, meyve gibi çiğ besinlerle testte en pratik yöntemdir.^{2,32} Aynı lanset önce test edilecek besin maddesine sonra deriye batırılır (Resim 2). Pozitif ve negatif kontrolleri delme testindeki gibi uygulanır.

Açık test / Ovma testi: Test maddesi 3x3 cm² ya da 5x5 cm²lik bir alana sürülür. Çok sayıda madde test edilecekse 1x1 cm²lik daha küçük alanlara da test yapılabilir (Resim 3). Açık testte test maddeleri deriye ovalamadan sürülürken ovma testinde, emilimi artırmak için parmakla veya pamuklu çubukla 15-20 defa yavaşça ovulur

Tablo 5. Standart olmayan maddelerle erken tip deri alerji testleri

Test Yöntemi	Hangi Durumda Seçilir?
İki Delmeli Test (<i>prick-to-prick test</i>)	Taze besinlerle testte
Açık Test / Ovma Testi (<i>open test / rub test</i>)	Şiddetli reaksiyon şüphesinde ilk seçenek
Kapalı Test (kısa süreli) (<i>chamber test</i>)	Açık/ovma testine alternatif test (kurumaması ve etrafa saçılmaması istenen maddelerle)
Çizme Testi (<i>scratch test</i>)	Standart olmayan maddelerle testte
Kapalı Çizme Testi (<i>scratch-chamber test</i>)	Tip I + Tip IV reaksiyon şüphesinde (özel endikasyon: protein kontakt dermatit)

**Resim 2.** Standart olmayan maddelerle erken tip deri alerji test örnekleri: İki delmeli test (a, b), açık test (c), ovma testi (d), çizme testi (e, f). (Özkaya E. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri kitabı 2015, ISBN 978-605-335-126-9 izniyle)



Resim 3. Çok sayıda yiyecek maddesiyle açık/ovma testi (Özkaya E. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri kitabı 2015, ISBN 978-605-335-126-9 izniyle)

(Resim 2). Ürtikeryal dermografizm varlığında yanlış pozitif reaksiyon oluşabileceği için test bölgesi dermografizm açısından kontrol edilmeli ve ovma işlemi nazikçe yapılmalıdır. Sıvı maddeler doğrudan, katı maddeler ezilip ya da ufalanıp ıslatılarak uygulanır.

Kapalı test: Test süresince kurumaması ve etrafa saçılmaması istenen test maddeleri yama testi odacığında 15-20 dakika süreyle kapalı olarak uygulanır.

Çizme testi: Önce test alanında bir lanset yardımıyla kanatmadan 5-10 mm'lik yüzeysel çizikler oluşturulur. Daha sonra çizik alanı üzerine test maddesi sürülür test süresince burada bırakılır (Resim 2). Delme testi pozitif ve negatif kontrolleri de aynı şekilde test edilir. Burada oluşan reaksiyon delme testinden farklı olarak çizgiseldir. Burada çizik alanı boyunca oluşan kabarıklık eni ölçülür. Çizme testi hem daha travmatik, hem de infeksiyon ve anafilaksiye yol açma riski daha yüksek bir deri testidir. Günümüzde özellikle besinlerle test söz konusu olduğunda, iki delmeli test çizme testine tercih edilmektedir.

Kapalı çizme testi: Test maddesi çizme testindeki gibi uygulanıp kurumaması için üzeri 20 dakika süreyle yama testi odacığı ile kapatılır. Test odacığı 15-20 dakika sonra uzaklaştırılıp test yerleri 20 dakika sonra erken tip reaksiyonlar için kontrol edilir. Kapalı çizme testinin özel endikasyonunu oluşturan protein kontakt dermatitte, hasarlı deri zemininde büyük molekül ağırlıklı proteinlere karşı önce Tip I duyarlanmaya bağlı kontakt ürtiker, sonra Tip IV duyarlanma eklenmesiyle kontakt ekzema oluşur.³³ Tanı için kapalı çizme testi uygulanıp test yerleri hem 15-20 dakikada erken tip hem de 48-72-96. saatler ve yedinci günde geç tip reaksiyonlar açısından kontrol edilir.

Atopik dermatitli olgularda ev tozu akarı, polen, besin, hayvan tüyleri, *Malassezia furfur* gibi protein yapısındaki Tip I alerjenlerle Tip IV duyarlanmalar da protein kontakt dermatit kapsamında değerlendirilir.³³ Tanı için yama testinin özel bir çeşidi olan “atopi yama testi” geliştirilmiştir. Atopi yama testinin negatif bulunduğu durumlarda kapalı çizme testi uygulanabilir.

Kontrol grubu testleri: Standart olmayan maddelerle iritan test reaksiyonlarını dışlamak amacıyla ve immünolojik-nonimmünolojik kontakt ürtiker ayırımı için testte pozitif reaksiyon veren maddelerin en az beş-on kişilik kontrol grubunda da test edilmesi gerekir. Yeni duyarlanma riskini en aza indirmek amacıyla kontrol grubunun, test edilen maddeyle hiç temas etmemiş kişilerden değil de, o maddeyi sorunsuz olarak kullanmakta olan kişilerden seçilmesi daha uygun olur.

KOMPLİKASYONLAR

Delme testi ve standart olmayan maddelerle yapılan alternatif deri testlerinin en önemli komplikasyonları anafilaksi ve infeksiyondur.

Anafilaksi: Delme testi ve alternatif testlerde genel olarak anafilaksi riski düşük olmakla birlikte, anafilaksi / şiddetli astma öyküsü olanlarda, 15 mm’yi aşan pozitif reaksiyonlarda, bebeklerde, taze besinlerle testte, deniz ürünleri ve kuruyemişlerle testte, aynı anda fazla sayıda besinle testte ve çizme testinde özellikle dikkatli olunmalıdır.^{2,8,34-36}

Genel olarak aeroalerjenlerle delme testinin riski düşük olsa da, mevsimsel alerjilerde şikâyetlerin yoğun olduğu dönemde test yapmaktan kaçınmak gerekir.³

Anafilaksi riski taşıyan maddelerle erken tipte duyarlanma testlerine, serum spesifik IgE ölçümü ve noninvaziv deri testleriyle (açık test / ovma testi) başlanmalıdır.

Test öncesi ilk yardım malzemeleri hazır bulundurulmalı, testin gerekli olduğu, ancak anafilaksi riskinin dışlanamadığı durumda test, reanimasyon şartlarının sağlanabildiği ortamda uygulanmalıdır.

Erken tipte deri testleri sonrasında en az 30 dakika süreyle gözlem gerekir. Geçikmiş erken tipte reaksiyonların ortaya çıkışı ise 12 saate kadar uzayabilir.

İnfeksiyon: Uygun şartlarda saklanan hazır delme testi solüsyonları ve steril delme testi lanseti kullanılarak yapılan testlerde infeksiyon riski yok denecek kadar azdır. Taze besinlerle yapılan testlerde böyle bir risk olabilir. Özellikle taze etlerle çizme testlerinde bu açıdan dikkatli olmak gerekir.

Kaynaklar

1. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(3 Suppl 3):S1-148.
2. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy* 2013;3(1):3.
3. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67(1):18-24.
4. Debelić M, Schiess W. Influence of ketotifen on IgE-mediated cutaneous test reactions. *Dtsch Med Wochenschr* 1981;106(50):1704-7.
5. Slott RI, Zweiman B. A controlled study of the effect of corticosteroids on immediate skin test reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1974;54(4):229-35.
6. Cox L, Williams B, Sicherer S, Oppenheimer J, Sher L, Hamilton R et al. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(6):580-92.
7. Lang DM. Anaphylactoid and anaphylactic reactions. Hazards of β -blockers, *Drug Safety* 1995;12(5):299-304.
8. Duce K, Gouldstone A. A practical guide to carrying out skin-prick allergy testing. *Nurs Times* 2006;102(48):28-9.
9. Saarinen JV, Harvima RJ, Horsmanheimo M, Harvima IT. Modulation of the immediate allergic wheal reaction in the skin by drugs inhibiting the effects of leukotriene C4 and prostaglandin D2. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57(1):1-4.
10. Kupczyk M, Kupryś I, Górski P, Kuna P. The effect of montelukast (10mg daily) and loratadine (10mg daily) on wheal, flare and itching reactions in skin prick tests. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20(1):85-9.
11. Munro CS, Higgins EM, Marks JM, Daly BM, Friedmann PS, Shuster S. Cyclosporin A in atopic dermatitis: therapeutic response is dissociated from effects on allergic reactions. *Br J Dermatol* 1991;124(1):43-8.
12. Ménardo JL, Bousquet J, Rodière M, Astruc J, Michel FB. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75(6):646-51.
13. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S et al. GA(2) LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy* 2009;64(10):1498-506.
14. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):805-19; quiz 820.
15. Groetch M. Diets and nutrition. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. *Food allergy: Adverse reactions to foods and food additives*. 4th ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2008. p.482-97.
16. Malling HJ. Methods of skin testing. *Allergy* 1993;48 (Suppl 14):55-6.
17. Molnar JA, Lew WK, Rapp DA, Gordon ES, Voignier D, Rushing S et al. Use of standardized, quantitative digital photography in a multicenter web-based study. *Eplasty* 2009;9:e4.
18. dos Santos RV, Titus RG, Lima HC. Objective evaluation of skin prick test reactions using digital photography. *Skin Res Technol* 2007;13(2):148-53.
19. Kelso JM. Application of topical corticosteroids to sites of positive immediate-type allergy skin tests to relieve itching: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98(2):182-4.
20. Özkaya E. *Delme testi. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p.5-126.
21. Zarei M, Remer CF, Kaplan MS, Staveren AM, Lin CK, Razo E et al. Optimal skin prick wheal size for diagnosis of cat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92(6):604-10.
22. Enrique E, Cistero-Bahima A, Alonso R, San Miguel MM. Egg protein: a hidden allergen in candies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84(6):636.

23. Cantani A. Hidden presence of cow's milk proteins in foods. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999;9(3):141-5.
24. Erben AM, Rodriguez JL, McCullough J, Ownby DR. Anaphylaxis after ingestion of beignets contaminated with *Dermatophagoides farinae*. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(6):846-9.
25. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Fernandez-Caldas E, Suarez-Chacon R, Caballero F, Castillo S et al. Mite-contaminated foods as a cause of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(6 Pt 1):738-43.
26. Sánchez-Borges M, Suárez-Chacon R, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Iraola V, Fernández-Caldas E. Pancake syndrome (oral mite anaphylaxis). *World Allergy Organization Journal* 2009;2(5):91-6.
27. Beezhold DH, Reschke JE, Allen JH, Kostyal DA, Sussman GL. Latex protein: a hidden "food" allergen? *Allergy Asthma Proc* 2000;21(5):301-6.
28. Franklin W, Pandolfo J. Latex as a food allergen. *N Engl J Med* 1999;341(24):1858.
29. Schwartz HJ. Latex: a potential hidden "food" allergen in fast food restaurants. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95(1 Pt 1):139-40.
30. Hagy GW, Settippane GA. Prognosis of positive allergy skin tests in an asymptomatic population. A three year follow-up of college students. *J Allergy Clin Immunol* 1971;48(4):200-11.
31. Özkaya E. Standart olmayan maddelerle test. *Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p.93-112.
32. Cantani A, Micera M. The prick by prick test is safe and reliable in 58 children with atopic dermatitis and food allergy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10(3):115-20.
33. Hernández-Bel P, de la Cuadra J, García R, Alegre V. Protein contact dermatitis: review of 27 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102(5):336-43.
34. Pitsios C, Dimitriou A, Kontou-Fili K. Allergic reactions during allergy skin testing with food allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41(4):126-8.
35. Codreanu F, Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Guénard L, Rancé F, Kanny G et al. The risk of systemic reactions to skin prick-tests using food allergens: CICBAA data and literature review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38(2):52-4.
36. Devenney I, Fälth-Magnusson K. Skin prick tests may give generalized allergic reactions in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85(6 Pt 1):457-60.

15.2

Yama Testi

Esen ÖZKAYA

TANIM

Yama testi (*patch test*, *Epikutan test*), kontakt alerjenlere karşı oluşan, *Gell* ve *Coombs* sınıflamasına göre gecikmiş tipte, yani etkenle temastan saatler-günler sonra meydana gelen, T lenfosit aracılı gecikmiş hücresel aşırı duyarlılık reaksiyonunun (Tip IV) tanı testidir. Bu deri testi, 500 daltondan küçük molekül ağırlıklı kontakt alerjenlere karşı gelişmiş olan, dokudaki spesifik T lenfosit varlığını göstermektedir. İlk kez 1895 yılında uygulanmıştır. *Josef Jadassohn* yama testinin öncüsü olarak bilinmektedir.¹

ENDİKASYONLAR

Yama testi, başta ekzematöz tipte alerjik kontakt dermatit (AKD) olmak üzere, sistemik alerjik dermatit, fotoalerjik kontakt dermatit, Tip I alerjenlerle şiddetlenen atopik dermatit, alerjik kontakt stomatit, ilaç erüpsiyonları ve nonekzematöz AKD gibi çeşitli durumlarda uygulanan, dermatoloji uzmanlık alanına özgü bir tanı testidir.^{2,3} Klasik yama testi yönteminin yanı sıra fotoyama testi, atopi yama testi, *strip*-yama testi, odak içi yama testi gibi varyasyonları vardır. Yama testi endikasyonları, ilişkili alerjenler ve seçilecek yama testi yöntemi Tablo 1'de özetlenmiştir.^{4,5}

KONTRENDİKASYONLAR

Aktif lezyon varlığı, primer iritan/toksik maddeler, test reaksiyonunu baskılayıcı ilaç ve ultraviyole (UV) ışını maruziyeti (Tablo 2) ve medikolegal yönden hamilelik/emzirme dönemleri yama testinin kontraendikasyonlarını oluşturur.

Prensip olarak aktif lezyon varlığında yama testi yapılmamalıdır. Testin lezyonlar iyileştikten 2-4 hafta sonra yapılması, eğer test bölgesinde lezyon varsa 6-8 hafta beklenmesi daha uygun olur.^{6,7} Sadece test bölgesinde değil, gövdenin herhangi bir yerinde aktif ve yaygın ekzema varken yama testi yapılırsa deri reaktivitesindeki artış (*status eczematicus*) nedeniyle test sonuçları yanlış pozitif olabilir.⁵ Test edilen

Tablo 1. Yama testinin endikasyonları, ilişkili alerjenler ve yama testi yöntemi

Endikasyon	İlişkili Alerjen	Yama Testi Yöntemi
Alerjik kontakt dermatit Ekzematöz Nonekzematöz (nadir: likenoid, eritema multiforme benzeri vb.)	Kontakt alerjenler	Klasik yama testi
Sistemik alerjik dermatit	Kontakt alerjenler (sistemik yolla alınan)	Klasik yama testi
Fotoalerjik kontakt dermatit	Fotokontakt alerjenler	Fotoyama testi
Atopik dermatit (Tip I alerjenlerle şiddetlenen)	Tip I alerjenler (ev tozu akarı, polen, besin)	
Alerjik kontakt stomatit	Kontakt alerjenler	Klasik yama testi Strip-yama testi
İlaç erüpsiyonları Makülopapüler, likenoid vb. Fotoalerjik ilaç erüpsiyonu Fiks ilaç erüpsiyonu	Sistemik ilaçlar	Klasik yama testi Fotoyama testi Odak içi yama testi

Tablo 2. Yama testini baskılayan etkenler ve baskılama süreleri

Yama Testini Baskılayan Etken	Baskılama Süresi
Sistemik İlaç	
Kortikosteroid	
<1 hafta <20 mg/gün prednizolon eşdeğeri	1 hafta
≥1 hafta ≥20 mg/gün prednizolon eşdeğeri	3-4 hafta
İmmünosüpresif ilaç (siklosporin A vb.)	3-4 hafta
Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç	1 hafta
H1-Antihistaminler (özellikle antiinflamatuvar etkili)	1 hafta (en az 3 gün)
Pentoksifilin ve TNF-α inhibitörleri	1 hafta
Topikal İlaç	
Kortikosteroid/takrolimus/pimekrolimus (test bölgesine)	
<1 hafta	1 hafta
≥1 hafta	3-4 hafta
Ultraviyole Işını	
UVA / UVB	4-6 hafta

TNF: tümör nekroz faktörü, UV: ultraviyole

anatomik bölge, yaş, cinsiyet, deri rengi, mevsim ve eşlik eden bazı hastalıklar da yama testi reaksiyonunu etkileyebilir.⁵

Anatomik bölge: Yama testi reaktivitesinin en yüksek olduğu anatomik bölgeler, sırt üst yarısı ve üst kol dış yüzleridir.

Yaş: Genellikle beş yaşa kadar ve 70 yaşın üzerinde T lenfosit cevabının yetersiz olabileceği düşünülse de, yenidoğan ve bebeklik döneminden itibaren her yaş grubunda kontakt duyarlanma görülebilmektedir ve endikasyon olduğunda yama testi yapılabilir.⁸⁻¹¹

Cinsiyet: Kadınlarda ovulatuvar fazın reaksiyonları baskılayıcı etkisi olabileceğine dair görüşler varsa da bu durum netlik kazanmamıştır.^{12,13}

Deri rengi: Koyu tenlilerde reaksiyonları, özellikle eritemi yorumlamak zor olmaktadır.

Mevsim: UV ışınlarının baskılayıcı etkisi ve terlemenin yol açtığı yetersiz oklüzyon nedeniyle, sıcak ülkelerde yaz aylarında yama testi yapılmaması uygun olur.

Eşlik eden hastalıklar: *Hodgkin* hastalığı, mikozis fungoides ve diğer neoplazilerde, sarkoidoz ve leprada T lenfosit fonksiyonunun ve kontakt duyarlanma kapasitesinin bozulduğu sanılmaktadır.¹⁴ Edinsel immün yetmezlik sendromu (*AIDS*) hastalarında ise CD8+ T lenfositlerin normal veya artmış sayıda olması nedeniyle, kontakt duyarlanma kapasitesinde bir bozukluk yoktur.^{15,16}

Yama testinin, duyarlandırma riski olan maddeleri önceden belirlemek üzere, “profilaktik” amaçla ya da tarama testi şeklinde yapılması doğru değildir ve yeni bir duyarlanmaya neden olabilecek böyle bir uygulamadan kaçınılması gerekir.⁶

TEST ALERJENLERİ

Yama testi alerjenleri kontakt alerjenler olarak adlandırılır. Bunlar düşük molekül ağırlıklı (< 500 dalton) kimyasal maddelerdir ve sağlam epidermal bariyerden geçebilirler. Günümüzde yaklaşık 5000 adet kontakt alerjen tanımlanmış olup bunların 400-500 tanesinin hazır test kiti vardır. Standardize edilmiş alerjenler standart ve ek seri alerjenleri (kozmetik, koku, ilaç ve çeşitli meslek serileri) olarak temin edilebilir.¹⁷ Bu alerjenler buzdolabında 2-8 °C’de son kullanma tarihine kadar saklanabilir. Bunlar dışında, kişilerin kendi kullandığı malzemeler de uygun şartlarda test maddesi haline getirilip test edilebilmektedir.¹⁸

En sık duyarlanmaya yol açan kontakt alerjenler standart ya da *baseline* yama testi serisinde bir araya getirilmiştir. Avrupa, Uluslararası, Kuzey Amerika ve Japonya standart serileri gibi farklı standart yama testi serileri vardır. Bir alerjenin standart seriye girebilmesi için duyarlanma oranının yüksek olması, yani test edilenler içinde pozitif reaksiyon sıklığının %0,5-1’in üzerinde olması, sık rastlanan bir alerjen olması, güvenilir ve klinikle uyumlu yama testi reaksiyonları oluşturması, iritan/toksik bir madde olmaması ve bu madde ile rutin yama testinin duyarlandırma riski taşımaması gerekir.¹⁹

Avrupa standart yama testi serisi, 2008 revizyonu sonrası Avrupa *baseline* serisi adını almış, 2015 yılı revizyonuyla da madde sayısı 30’a çıkmıştır.²⁰ 2019 yılı revizyonuyla madde sayısı değişmemiş olmakla birlikte bazı alerjenlerde değişik-

likler yapılmıştır.²¹ Benzokain yerine benzokain, dibukain ve tetrakainden oluşan kain karışımı III gelmiş, kliokinol ve primin ise seriden çıkarılmıştır. Buna karşılık, 2-hidroksietil metakrilat (2-HEMA) ve propolis seriye eklenmiştir.²¹ 2-HEMA hem metakrilat alerjisi göstergesi olarak hem de giderek artan sıklıkta kadınlarda takma tırnaklara bağlı AKD'ye yol açması nedeniyle seriye eklenirken arıların bitkilerden topladığı doğal bir reçine olan propolisin eklenme nedeni ise doğal ürünlere yönelimin artmış olmasıdır.²¹ Parafenilendiamin seriden çıkarılmamış olsa da duyarlandırma riski nedeniyle rutin olarak test edilmesi önerilmemektedir. 2019 revizyonunda 13 kontakt alerjen ilavesiyle "genişletilmiş Avrupa *baseline* serisi" de önerilmiştir.²¹ Avrupa *baseline* serisi ve genişletilmiş Avrupa *baseline* serisi alerjenleri Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3. 2019 revizyonuna göre Avrupa *baseline* yama testi serisi (No.1-30) ve genişletilmiş Avrupa *baseline* yama testi serisi (No. 1-43) alerjenleri ve ilişkili oldukları alerjen grupları

No	Yama Testi Alerjenleri	İlişkili Alerjen Grubu
1	Potasyum dikromat	Metal
2	Parafenilendiamin	Boya
3	*Tiuram karışımı	Lastik
4	Neomisin sülfat	İlaç
5	Kobalt klorür	Metal
6	Kain karışımı	İlaç
7	*Nikel sülfat	Metal
8	2-Hidroksietil metakrilat	Plastik
9	*Kolofoni	Yapıştırıcı
10	Paraben karışımı	Koruyucu
11	N-izopropil-N-fenil-4-fenilendiamin	Lastik
12	Lanolin alkolleri (yün alkolleri)	Baz madde
13	*Merkapto karışımı	Lastik
14	Epoksi reçinesi	Yapıştırıcı
15	Peru balzamu	Koku
16	p-tert-bütilfenol formaldehit reçinesi	Yapıştırıcı
17	*2-Merkaptobenzotiazol	Lastik
18	Formaldehit	Koruyucu
19	*Koku karışımı I	Koku
20	*Seskiterpen lakton karışımı	Koku
21	Kuaterniyum-15	Koruyucu
22	Propolis	Reçine
23	*Metilzotiazolinon + Metilkloroizotiazolinon	Koruyucu

Tablo 3. 2019 revizyonuna göre Avrupa baseline yama testi serisi (No.1-30) ve genişletilmiş Avrupa baseline yama testi serisi (No. 1-43) alerjenleri ve ilişkili oldukları alerjen grupları (Devamı)

No	Yama Testi Alerjenleri	İlişkili Alerjen Grubu
24	Budesonid	İlaç
25	Tiksokortol-21-pivalat	İlaç
26	Metildibromo glutaronitril	Koruyucu
27	*Koku karışımı II	Koku
28	Hidroksiizohexsil 3-sikloheksen karboksaldehit (Lyrat®)	Koku
29	Metilizotiazolinon	Koruyucu
30	Tekstil boyaları karışımı	Boya
31	Sodyum metabisülfid	Koruyucu
32	2-Bromo-2-nitropropan-1,3-diol (bronopol)	Koruyucu
33	Diazolidinil üre	Koruyucu
34	İmidazolidinil üre	Koruyucu
35	<i>Compositae</i> (papatyagiller) karışımı	Koku
36	Linalool hidroperoksitleri %1	Koku
37	Linalool hidroperoksitleri %0,5	Koku
38	Limonen hidroperoksitleri %0,3	Koku
39	Limonen hidroperoksitleri %0,2	Koku
40	Benzizotiazolinon	Koruyucu
41	2-n-Oktil-4-izotiazolinon	Koruyucu
42	Desil glikozit	Sürfaktan
43	Lauril glikozit	Sürfaktan

*Çocuklarda test edilmesi önerilen *baseline* seri alerjenleri²⁵

Alerjenlerin baz maddesi genellikle saf beyaz vazelin ya da sudur. Peru balzamu ve koku karışımı I, emülgatör olarak sorbitan seskioleat da içerdiği için bazen bu maddeyle duyarlanmalar yanlışlıkla koku alerjisi sanılabilir. Koku alerjenleriyle yanlış pozitif yama testi reaksiyonlarını ayırt edebilmek için sorbitan seskioleatın da standart seriyeye eklenmesi önerilmektedir.²²

Türkiye için önemli bir kontakt alerjen olan nitrofurazonla aynı topikal preparat içinde emülgatör olarak yer alan düşük molekül ağırlıklı polietilen glikol (PEG) ile, çoğu olguda nitrofurazonla eş zamanlı duyarlanmalar olduğu belirlenmiştir.²³ PEG duyarlanmasının nitrofurazon alerjisi için bir belirteç niteliğinde olması ve duyarlanmış kişilerin PEG içeren çok sayıda topikal preparatı da kullanamayacak olmaları nedeniyle ülkemizde PEG'in de rutin olarak test edilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır.²³

Yama testinden önce iyi bir anamnez ve klinik muayene ile etken baştan tahmin edilmeye çalışılarak test edilecek yama testi alerjenleri belirlenmelidir. AKD şüphesinde standart serinin rutin olarak test edilmesi, diğer alerjenlerin anamneze göre eklenmesi önerilir.

TESTİN UYGULANMASI

Uygulama, yama testinin en standart basamağıdır, ancak uygulama tekniği açısından uygulayıcılar arasında bazı farklılıklar olabilmektedir.

Test malzemeleri: Bu test için gerekli malzemeler, saf beyaz vazelin veya su gibi taşıyıcı bir baz içinde plastik enjektörlerde ya da damlalıklı şişelerde bulunan standardize test alerjenleri, odacıklı yama testi flasterleri, sıvı alerjenler için kurutma kağıdı, sabitleyici flaster ve deri işaretleme kalemi gibidir. Yama testinde pozitif kontrol maddesi yoktur, ancak alerjenlerle birlikte aynı firmanın üretimi olan vazelin de (taşıyıcı baz) negatif kontrol olarak test edilmelidir. Alerjenlerin sıcaktan ve ışıktan korumak için buzdolabında +4 °C'de saklanmaları uygun olur. Test flasterlerinin kare, plastik odacıklı ve kapaklı olanları tercih edilir.²⁴ Yama testi odacıklarının kare şeklinde olması, iritan-pozitif reaksiyon ayırımında kolaylık sağlar. Hidrofilik jelle emdirilmiş kontakt alerjen içeren hazır *T.R.U.E. Test** (*Thin-Layer Rapid Use Epicutaneous Test*) flasterleri de vardır, ancak kısıtlı alerjen sayısı ve pahalı olmaları kullanımını sınırlamaktadır. Kişilerin kendi kullandıkları malzemeler de standart olmayan maddelerle yama testi ilkelerine göre hazırlanıp test edilebilir.¹⁸ Örneğin, durulanmayan kozmetikler doğrudan, sistemik ilaçlar etken maddeyle %10'a, ticari preparatlarla %30'a varan konsantrasyonda hem su hem de vazelin içinde seyreltme dizisi oluşturularak, besinler fiziksel özelliklerine göre hazırlanarak, bitkiler toksik özellikte olmadıkları doğrulandıktan sonra her farklı kısımdan (sap, yaprak, çiçek gibi) örnekler alınarak, tekstil ürünleri ve ayakkabılar da her farklı kısımdan örnekler alınarak ve deri geçirgenliğini artırıcı önlemler eşliğinde test edilebilir.¹⁸

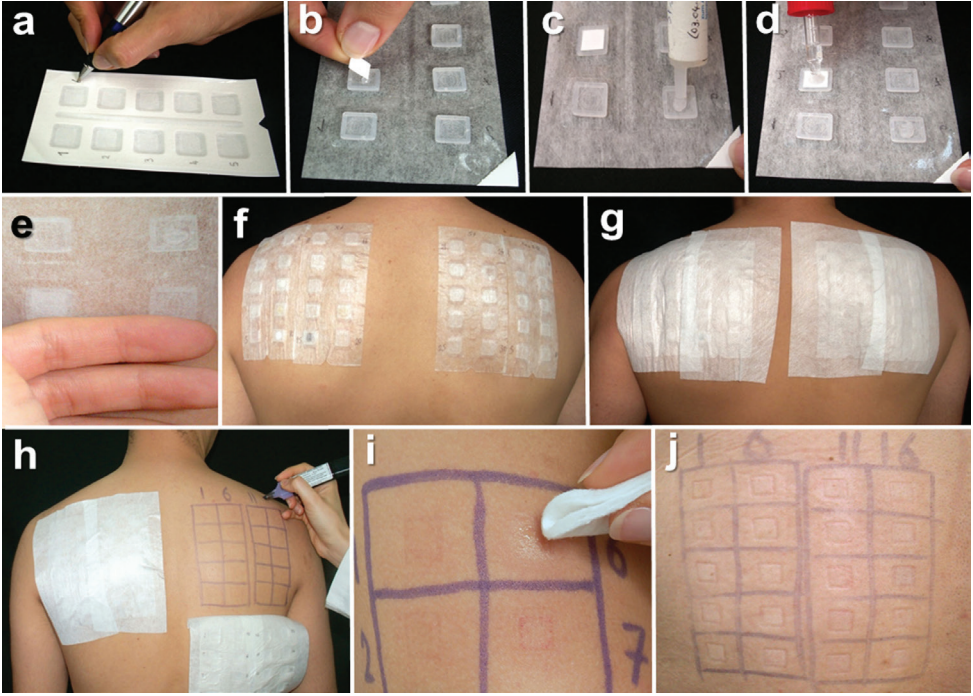
Uygulama yeri: Yama testi standart olarak sırt bölgesine (üst yarısı) uygulanır. Alternatif olarak üst kol dış yüzleri de test için uygundur. Test alanındaki deri tamamen lezyonsuz, temiz, kuru, tüsüz ve yağsız olmalıdır. Lezyonlar iyileştikten en az bir ay sonra test yapılabilir. Deri yağlıysa alkolle silinip kuruması beklenmelidir. Test alanı çok tüylüysen testten iki gün önce tıraş edilmesi gerekir.

Uygulama basamakları: Yama testi hastane şartlarında uygulanmalı, testten önce mutlaka aydınlatılmış onam formu doldurulmalıdır. Yama testinin standart uygulama bölgesi olan sırt üst yarısı için uygulama basamakları Tablo 4'te verilmiştir (Resim 1). Testin kapalı kalma süresi 48 saattir. Bu sürenin çocuklarda ve şiddetli reaksiyon şüphesinde 24 saat olması önerilmiştir.^{5,24,25}

Uygulama hataları: Test odacıklarına az ya da çok madde uygulanması ve yetersiz oklüzyon, en sık yapılan yama testi uygulama hatalarıdır.

Tablo 4. Yama testi uygulama basamakları

No	Uygulama Basamağı
1	Test flasterleri numaralandırılır.
2	Test flasterlerinin ön yüzündeki koruyucu kısım açılır.
3	Odacıklar kendinden kurutma kağıtlı değilse sıvı alerjen uygulanacak odacıklara çok az vazelin sürülüp kurutma kağıdı yerleştirilir.
4	Önce vazelin bazlı alerjenler odacığın yarısını dolduracak şekilde yerleştirilir. <ul style="list-style-type: none"> · Katalogdaki sıranın korunmasına ve kuvvetli alerjenlerin peşpeşe test edilmemesine dikkat edilir. · Lanolin gibi buzdolabında beklemekle sertleşen alerjenler önceden çıkarılıp oda sıcaklığında yumuşamaları sağlanır. · İmkan varsa 20 mg doz ayarlı enjektörler kullanılır.
5	Koruyucu kapak varsa flasterlerin üzerine kapatılır ve test zamanına kadar alerjenler 2 hafta kadar buzdolabında saklanabilir.
6	Test yapılmadan hemen önce koruyucu kapak açılır ve sıvı ya da buharlaşabilen alerjenler de kendilerine ait odacıklardaki kurutma kağıdına tam olarak emdirilir. <ul style="list-style-type: none"> · Standardizasyon açısından her odacığa mikropipet yardımıyla 15-20 µl sıvı alerjen uygulanması önerilmiştir.
7	Test bölgesinin (sırt / üst kol dış yüz) teste uygunluğu kontrol edilir. <ul style="list-style-type: none"> · Kuru-temiz-lezyonsuz-tüysüz-yağsız olmalı · Deri yağlıysa alkolle silinip kuruması beklenir · Test alanı tüylüyse 2 gün önceden tıraş edilir.
8	Hazırlanmış test flasterleri test bölgesine (hasta ayakta hazırol durumunda iken orta hattın her iki yanında 2-4 cm boşluk kalacak şekilde sırt üst yarısına / üst koldiş yüz ortasına) yapıştırılır. <ul style="list-style-type: none"> · Flasterin önce alt kenarı, daha sonra da arada hava kabarcığı kalmayacak şekilde tamamı yapıştırılır. · Flasterlerin nevus gibi kalıcı deri lezyonlarının üzerine gelmemesine dikkat edilir.
9	Test flasterlerinin üzerine sabitleyici bir flaster yapıştırılır. <ul style="list-style-type: none"> · Sabitleyici flaster test flasterinden her kenarda 2'şer cm daha geniş olmalıdır.
10	Test boyunca hastaların nelerden kaçınması gerektiği anlatılır <ul style="list-style-type: none"> · Terlemek, banyo yapmak, ultraviyole ışını teması, flasteri gevşetici hareketler, test bölgesini kaşımak, test bölgesine giysi baskısı
11	48 saat sonra flasterler açılarak test odacıklarının izleri kontrol edilir.
12	Test alanları deri işaretleme kalem ile işaretlenir ve numaralandırılır.
13	Alerjen fazlalıkları deriden uzaklaştırılır.
14	İlk değerlendirme için en az yarım saat beklenir. <ul style="list-style-type: none"> · Flaster açılır açılmaz görülebilen refleks eritemin gerilemesi için · Pozitif reaksiyonların oklüzyon baskısından kurtulması için
15	48. saatte ilk değerlendirme, 72, 96. saatler ve 7. günde ise diğer değerlendirmeler yapılır.



Resim 1. Yama testi uygulama basamakları: Test flasterleri numaralandırılır (a), sıvı alerjenler için test odacığına kurutma kağıdı yerleştirilir (b), önce katı alerjenler odacığa yerleştirilir (c), sıvı alerjenler testten hemen önce kurutma kağıdına emdirilir (d), flasterler alt uçtan başlayarak arada hava kabarcığı kalmayacak şekilde test bölgesine yapıştırılır (e), flasterler sırt üst kısmına orta hat boş kalacak şekilde yapıştırılır (f), test flasterlerinin üzerine sabitleyici bir flaster daha yapıştırılır (g), 48 saatlik test süresi sonunda flasterler açılarak test alanları numaralandırılır (h), alerjen fazlalıkları silinir (i), test odacıklarının izleri kontrol edilerek ilk değerlendirme için yarım saat beklenir (j). (Özkaya E. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri kitabı 2015, ISBN 978-605-335-126-9 izniyle)

TESTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yama testinin değerlendirilmesi sonucunda pozitif ve negatif test reaksiyonları belirlenir; henüz alerji varlığı veya yokluğu belli değildir. Pozitif reaksiyonlar doğrudan alerji göstergesi olarak kabul edilemeyeceği gibi, negatif reaksiyonlar da alerji varlığını dışlamak için yeterli değildir.

Yama testi ideal olarak 48-72-96. saatlerde ve 7. günde değerlendirilmelidir. İlk değerlendirme 48. saatte flasterler açıldıktan yarım saat sonra yapılır. Hem flasterler açılır açılmaz oluşabilecek refleks eritemin gerilemesi hem de pozitif reaksiyonların oklüzyon baskısından kurtulabilmesi için bu bekleme süresi önemlidir. Yama testi alerjenleriyle kontakt ürtiker şüphesi varsa test yerleri 20. dakikada da kontrol edilmelidir. Öte yandan, geç pozitif reaksiyonları ve olası bir yeni / aktif duyarlanmayı takip edebilmek için yedinci gün ve gerekirse sonraki günlerde de

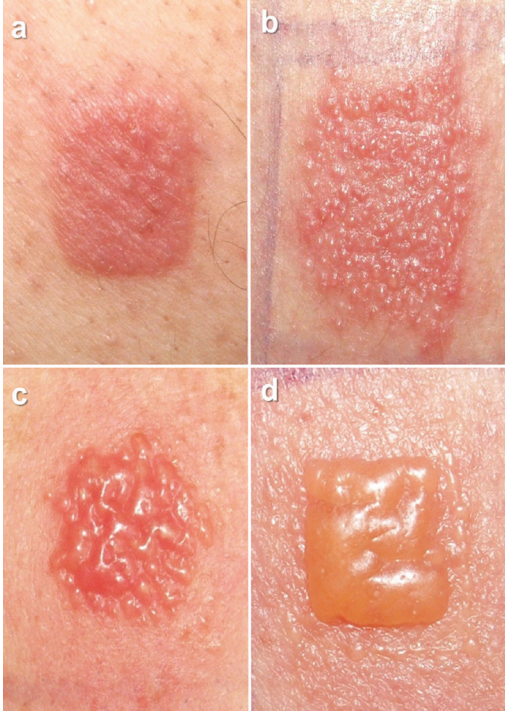
değerlendirmelere devam edilir. Özel durumlarda tek değerlendirme yapılabilecekse en uygun zaman 72. saattir.

Yama testi reaksiyonları, *ESCD (European Society of Contact Dermatitis)* kriterlerine göre²⁶ Tablo 5'teki şekilde derecelendirilir. Resim 2'de pozitif reaksiyon örnekleri görülmektedir. Değerlendirme ilkeleri şöyle özetlenebilir:²⁴

Tablo 5. Yama testi reaksiyonlarının derecelendirmesi

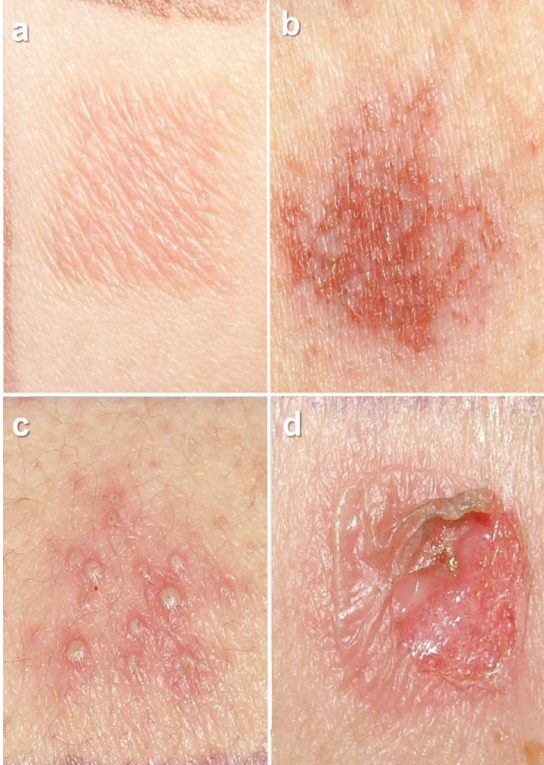
Test Yeri Reaksiyonu	Derecelendirme
Reaksiyon yok	Negatif
Sadece eritem	?+ Şüpheli pozitif
Eritem + infiltrasyon	+
Eritem + infiltrasyon + tek tek seçilen veziküller	++
Eritem + infiltrasyon + birleşen veziküller/bül	+++
Keskin sınırlı eritem/sabun efekti (Resim 3)/kenar efekti/peteşi-purpura (Resim 3)/izole foliküler papül/izole foliküler *püstül (Resim 3)/poral püstül/erozyon/doğrudan bül (Resim 3)/nekroz (kostik maddelerle)	İritan reaksiyon

*İzole foliküler püstül iritan reaksiyon lehineyken test alanında eritem ve infiltrasyon zemininde vezikülden püstül gelişimi güçlü pozitif reaksiyon ile uyumludur.



Resim 2. Yama testi değerlendirme örnekleri: eritem, infiltrasyon ve birkaç papül şeklinde + (1 pozitif) reaksiyon (a), eritem, infiltrasyon ve çok sayıda tek tek seçilebilen veziküller şeklinde ++ (2 pozitif) reaksiyon (b), eritem, infiltrasyon, birleşen veziküller şeklinde +++ (3 pozitif) reaksiyon (c), eritem, infiltrasyon, vezikülden bül oluşumu şeklinde +++ (3 pozitif) reaksiyon (Özkaya E. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri kitabı 2015, ISBN 978-605-335-126-9 izniyle)

- Değerlendirmeler gün ışığında ve yandan gelen ışıkta yapılmalıdır. Yandan gelen ışıkta infiltrasyon daha belirgindir.
- Pozitif reaksiyonlar için tanımlanan özelliklerin test alanının yarısından fazlasını kaplaması gerekmektedir, aksi takdirde bir önceki derecelendirme geçerlidir. Örneğin, test alanının yarıdan daha az bir kısmını kaplayan eritem ve infiltrasyon ya da birkaç papül varlığında reaksiyon 1 pozitif olarak değil, şüpheli pozitif olarak derecelendirilir.
- Vezikülden bül oluşumu pozitif reaksiyon lehine (Resim 2), vezikül oluşmadan doğrudan bül oluşumu ise iritan reaksiyon lehinedir (Resim 3).
- Pozitif reaksiyonu destekleyici özelliklere de dikkat etmek gerekir. Bunlar, test yerinde kaşıntı, test alanı dışına taşan ve keskin sınırlı olmayan reaksiyon, köşelerin yuvarlaklaşması (bu nedenle kare test odacıkları yuvarlak test odacıklarına tercih edilir), pozitif kenar efekti^{27,28} ekstra kenar efekti,²⁹ “*passe-partout*” efekti,³⁰ vezikülden püstül gelişimi (püstüller sterildir ve düzensiz dağılım gösterir), derecesi aynı kalan (plato) veya artan (kreşendo) reaksiyon, ilk 10-14 gün içinde olmak üzere geç başlangıç³¹ (neomisin ve kortikosteroidler için karakteristiktir) ve tekrarlanabilirlik gibidir.^{32,33}



Resim 3. Yama testi değerlendirme örnekleri: sabun efekti şeklinde iritan reaksiyon (a), purpurik iritan reaksiyon (b), izole foliküler püstüller şeklinde iritan reaksiyon (c), doğrudan bül ve erozyon şeklinde iritan reaksiyon (d) (Özkaya E. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri kitabı 2015, ISBN 978-605-335-126-9 izniyle)

- İritan yama testi reaksiyonları (Tablo 5): Standart seri alerjenlerinden formaldehit, koku karışımı, tiuram karışımı, yün alkoller (lanolin) ve kobalt, iritan yama testi reaksiyonlarına meyilli alerjenlerin başında gelir. Kobalt ile peteşi, bakır sülfat ile poral püstül, atopik deride metal tuzları ile foliküler papül / püstül şeklinde iritan yama testi reaksiyonları sık görülür. Test yerinde yanma hissi, keskin sınırlı, test alanına sınırlı reaksiyon, derecesi azalan (dekreşendo) reaksiyon, iritan yama testi reaksiyonlarını destekleyici özelliklerdir.²⁴ Resim 3'te iritan reaksiyon örnekleri görülmektedir.
- Test sonunda, test edilen alerjenlerin günlere göre değerlendirme sonuçlarını içeren yama testi sonuç belgesi hazırlanır. Avrupa'da, çeşitli merkezlerde yapılan yama testi sonuçlarını ortak bir platformda toplamak ve analiz etmek amacıyla "WinAlldat/ESSCA" adlı bir yama testi veritabanı oluşturulmuştur.³⁴
- Değerlendirme hataları: Test sonuçlarının yetersiz değerlendirilmesi, pozitif-iritan reaksiyon ayırımının yapılamaması, sonuç belgesinin eksik ya da hatalı düzenlenmesi en sık yapılan değerlendirme hatalarıdır.

TESTİN YORUMLANMASI

Test pozitifliği klinik alerji göstergesi değildir. Yama testinin yorumlama basamağı, pozitif ve negatif test sonuçlarının klinikle uyumunun (relevans) irdelendiği ve klinikle güncel uyum durumuna göre alerji varlığı veya yokluğunun belirlendiği karar basamağıdır. Alerji tanısı için etkenle klinik tablo arasında güncel sebep-sonuç ilişkisi saptanabilmiş olmalıdır. Etkenle klinik tablo arasında sebep-sonuç ilişkisi araştırılırken anamnez, klinik muayene bulguları, lezyon lokalizasyonu ve seyri, madde içerik bilgileri, test pozitiflik derecesi, alerjenin yaygınlığı, çapraz reaksiyonlar, gizli alerjen kaynakları ve eliminasyon-provokasyon testleri doğrultusunda²⁴ klinikle uyum kararı için şu 3 soruya cevap aranır:

- Saptanan alerjen kullanılmakta olan bir ürünün içinde var mı?

Bu amaçla günlük yaşam / meslek / hobi nedeniyle temas edilen maddeler, konubiyal alerji kapsamında eşlerin kullandığı ürünler (parfüm gibi) de sorgulanmalı ve ürün etiketi / madde güvenlik bilgi formu / üretici firma bilgidi / internet / kimyasal analiz yöntemleriyle ürün içinde alerjen varlığı doğrulanmalıdır.

- Saptanan alerjen bu üründen açığa çıkıyor mu?

Saptanan alerjenin kişinin kullandığı ürünün içinde bulunmasından çok yeterince serbestleşmesi gereklidir. Buna yönelik olarak terleme, oklüzyon, friksiyon ve temas süresi gibi kofaktörler sorgulanmalıdır.

- Klinik tablo bu alerjen temasıyla açıklanabiliyor mu?

Lokalizasyon ve seyir bu alerjen temasıyla uyumlu olmalı, temas kesilince lezyonlar düzelmelidir. Alerjeni içeren ürünle de ek testler yapılması yararlı olur.

Klinikle uyumu belirlemek için COADEX kodlama sistemi önerilmiştir.^{35,36}

C: Current (güncel uyum): Yama testinde pozitif bulunan alerjen güncel klinik tabloyla uyumludur. AKD tanısı sadece bu durumda konur.

O: Old (geçmiş uyum): Yama testinde pozitif bulunan alerjen geçmiş klinik tabloyla uyumludur. Her yeni temasta reaksiyon oluşması beklenir ancak güncel tablonun nedeni olmadığına karar verilmiştir. En sık nikel ile görülür.

A: Active sensitization (yeni duyarlanma): Yama testinin 10.-14. günlerinden sonra ortaya çıkan geç pozitif reaksiyonlarda akla gelmelidir. Test komplikasyonu olarak meydana gelir. Geç pozitif reaksiyondan ayırımı için test tekrarlandığında bu kez aynı alerjenle erken reaksiyon görülmesi beklenir.

D: Doubtful (belirsiz uyum): Yama testinde pozitif bulunan alerjenin güncel ya da geçmiş klinik tabloyla uyumu belirsizdir.

E: Exposed (alerjenle karşılaşmışık durumu): Yama testinde pozitif bulunan alerjenle duyarlanmaya yol açmış olabilecek bir temas öyküsü vardır. Ancak güncel ve geçmiş klinikle uyum yoktur. En sık timerosal ve altın tuzları ile görülür.

X: Cross sensitization (çapraz reaksiyon): Yama testinde pozitif bulunan alerjen klinik tabloyla doğrudan ilişkili değildir ama klinik tabloya yol açmış olan gerçek alerjenle çapraz reaksiyon göstermektedir. En sık para-amino bileşikler, aminoglikozidler ve koku alerjenleri arasında görülür.

Belirlenen alerjiler alerji bilgi kartı ile belgelenmeli, kaçınılması gereken maddeler ve mümkünse alternatif madde önerileri belirtilmelidir.

Standart yama testi serisinin duyarlılık ve özgüllük oranının %70-80 civarında olduğu bildirilmişse de³⁷ bu oran bazen çok daha düşük olabilmektedir. Etkeni bulaşmak için ek seriler ve hastanın kendi maddeleri ile de test yapmak çok önemlidir.

Yorumlama hataları: Klinikle uyumu araştırmadan pozitif yama testi reaksiyonlarını doğrudan klinik alerji göstergesi olarak yorumlamak en önemli yorumlama hatasıdır.

ÇOCUKLARDA YAMA TESTİ

İndikasyon varsa yenidoğan ve bebeklik döneminden itibaren yama testi yapılabilir. Ancak 5 yaşın altında T lenfosit cevabı yetersiz olabildiği için bu yaş grubunda şüpheli pozitif reaksiyonlar da klinikle uyumlu olabilir. Bebeklere ve çocuklara erişkinlerdeki standart seri alerjenlerinin tamamıyla değil de seçilmiş maddelerle (Tablo 3) ve az yer kaplayan flasterlerle, alerjen konsantrasyonlarını yarı yarıya azaltarak, gereğinde açık test yöntemiyle ve endikasyon yoksa parafenilendiamin gibi duyarlandırma potansiyeli yüksek alerjenleri seriden çıkartarak, 48 saat yerine 24 saat süreyle ve çok iyi oklüzyon sağlayarak yama testi yapılması önerilir.^{5,25}

DiĞER YAMA TESTLERİ

Açık (yama) testi, çok tekrarlı açık test (ÇTAT), *strip*-yama testi, atopi yama testi, fotoyama testi ve odak içi yama testi gibidir (Tablo 6).

Tablo 6. Diğer yama testleri

Test Yöntemi	Hangi Durumda Seçilir?
Açık (Yama) Testi	Bazı alerjenlerle testte ilk adım <ul style="list-style-type: none"> · Kontakt ürtiker / şiddetli reaksiyon / iritasyon / duyarlandırma riski varsa · Durulanan kozmetiklerle testte
Strip-Yama Testi	Epidermal geçişi artırmak gerektiğinde <ul style="list-style-type: none"> · Göz ilaçları / göz kozmetikleri ile testte · Alerjik kontakt stomatit tanısına yönelik testte · Standart olmayan bazı maddelerle testte (ayakkabı, giysi örnekleri gibi)
Fotoyama Testi	Fotoalerjik kontakt dermatit Fotoalerjik ilaç erüpsiyonu
Atopi Yama Testi	Tip I alerjenlerle (aeroalerjenler, besin alerjenleri) şiddetlenen atopik dermatit
Odak İçi Yama Testi	Fiks ilaç erüpsiyonu

Açık (yama) testi: Uzun süre deriyle temas etmeyen ya da durularak kullanılan malzemeler (antiseptikler, parfüm, saç boyası, şampuan gibi), iritasyon riski taşıyan malzemeler (özellikle mesleksi maddeler), kontakt ürtiker riski taşıyan malzemeler (ilaç, besin, bitki gibi), duyarlandırma potansiyeli yüksek alerjenler (parafenilendiamin gibi) ve yama testinde şiddetli reaksiyon vereceği düşünülen alerjenlerle önce açık test yapmak gerekir.¹⁸ Malzemeler kullanma konsantrasyonunda veya uygun şekilde seyreltilerek 24 saat arayla iki kez ön kol iç yüzünde 3x3 cm ya da 5x5 cm'lik bir alana uygulanır. Test alanı 20. dakikada immünolojik kontakt ürtiker, 60. dakikada nonimmünolojik kontakt ürtiker açısından değerlendirildikten sonra diğer kontroller kapalı yama testindeki kriterlere göre 48-72-96. saatler ve yedinci günde yapılır.

ÇTAT: Açık testin bir varyasyonu gibi düşünülebilecek bu test (*repeated open application test-ROAT*) ve kullanım testi, standart olmayan maddelerle iritan-pozitif yama testi reaksiyonlarının ayırımına ve bu maddelerin klinikle uyumunu belirlemeye yönelik lokal provokasyon testleridir.¹⁸ ÇTAT, dirsek bükümü / üst kol dış yüz / skapula üzerinde 5x5 cm'lik alana şüpheli maddenin günde iki kez en az yedi gün süreyle uygulanması esasına dayanır.^{38,39} Odaksal papül oluşumu pozitif reaksiyon için yeterli kabul edilir, daha nadir olarak vezikül de görülebilir. Bu nedenle, ÇTAT reaksiyonlarının değerlendirilmesi için yeni kriterler önerilmiştir.⁴⁰

Strip-yama testi: Sert maddeler, zayıf alerjenler, periorbital ekzema ve kontakt stomatit etkenleri ile yama testinde ve yanlış negatif reaksiyon şüphesinin olduğu durumlarda, stratum korneumu inceltip epidermal geçişi artırmak için *strip*-yama testi uygulanması önerilir. Bu amaçla, stratum korneumu inceltip epidermal geçişi artırmak için deriye peş peşe 8-12 kez kalın bir selobant yapıştırılıp çekilir. Ancak

bu yöntem, özellikle atopik / kuru deri yapısına sahip kişilerde iritan reaksiyon riskini artıracığı için test sonuçlarını değerlendirirken dikkatli olmak gerekir. Uygulanacak bantlı soyma işlemi sayısının, test edilecek derinin özelliğine göre kişiden kişiye farklılık göstermesi gerektiği belirtilmiş olup standardizasyon / validasyon çalışmaları sürmektedir.⁴¹⁻⁴³

Atopi yama testi, fotoyama testi, odak içi yama testi: Atopi yama testi ve fotoyama testi bu kitabın ayrı bölümlerinde anlatılmaktadır. Odak içi yama testi ise fiks ilaç erüpsiyonu tanısına yönelik bir testtir. İyileşmiş eski lezyon yerine şüpheli ilaçlarla “sistemik ilaçlarla yama testi” prensiplerine göre test yapılır.⁴⁴ Tek odak varlığında aynı odağa, en az şüpheli ilaçtan en şüpheli ilaca doğru sırayla ve birer hafta arayla test yapılabilir. Odak çok küçükse seyreltme dizisi yapılmayıp tek konsantrasyon seçilebilir. Gerekirse bir sonraki hafta, aynı ilacın daha yüksek konsantrasyonu ile teste devam edilir. Herhangi bir aşamada pozitif reaksiyon gelişirse lezyon tam olarak iyileştikten en az bir ay sonra teste devam etmek uygun olur. Bu durumda, test oldukça uzun sürmektedir. Mutlaka sağlam deriye de kontrol amaçlı test yapılmalıdır.

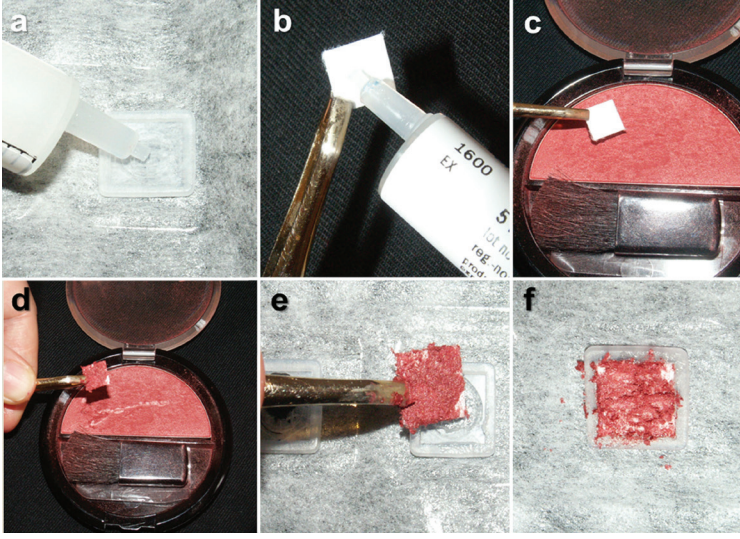
STANDART OLMAYAN MADDELERLE TEST

Standart olmayan maddelerle test için ön şart, bu maddelerin toksik ve güçlü iritan / duyarlandırıcı madde-ler olmamaları ve enfeksiyon riski taşımamalarıdır.¹⁸ Bu şartları yerine getiren maddeler, deri için iritasyon oluşturmayacak konsantrasyonda ve pH değerinde hazırlanarak bu konuda deneyimli uzmanlar tarafından test edilebilir. İçeriği bilinmeyen maddelerle test yapılmamalıdır. Normal kullanım şartlarında deriyle kısa süreli ve seyreltilerek temas eden maddeler önce açık test yöntemiyle test edilmelidir.¹⁸

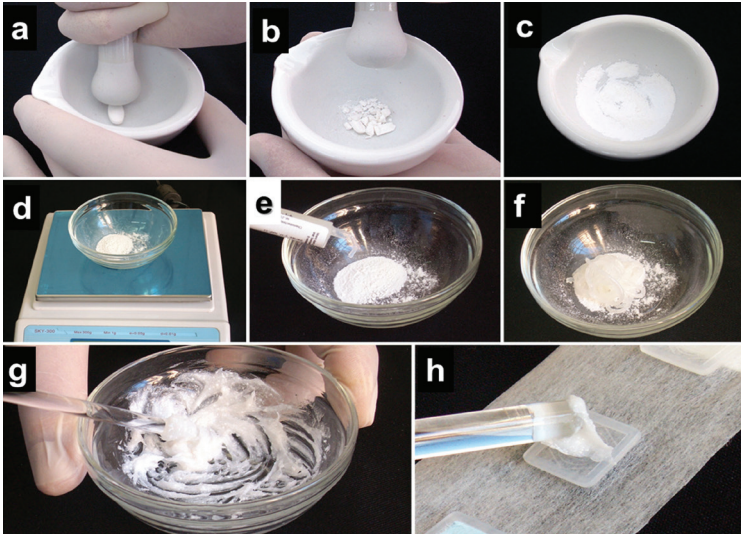
Kozmetik ürünlerle yama testi: Durulanmayan ve deriyle normal şartlarda uzun süre temas edebilen kozmetiklerle doğrudan kapalı yöntemle yama testi yapılabilir (Resim 4).⁴⁵ Rimel, oje gibi kozmetik ürünler, normal şartlarda deriye uygulanmadıkları ve ıslakken iritan özellikte oldukları için iyice kuruduktan sonra deriye temas ettirilmelidir. Tırnak cilası çıkarıcı, takma tırnak yapıştırıcı gibi iritan kozmetiklerle test yapılmamalıdır. Gerekirse bu ürünlerin alerjen nitelikteki içerikleri ile test yapılabilir. Durulanan kozmetiklerle önce seyreltilerek açık test yapmak gerekir. Açık test negatıfse kapalı yöntemle de test yapılabilir.

Topikal ilaçlarla yama testi: Topikal ilaçlarla yama testi yaparken bu ilaçların kullanım şartlarında deriyle temas özellikleri ve iritan reaksiyon potansiyelleri göz önünde bulundurulmalıdır. Deriyle uzun süre temas edebilen ilaçlar durulanmayan kozmetikler gibi doğrudan, iritan özelliklerinden dolayı kısa süre temas etmesi gereken ilaçlar ise durulanan kozmetikler gibi açık yöntemle test edilir. Topikal ilaçlarla kontakt ürtiker gibi erken tip reaksiyon oluşma riskine karşı, önce açık test yöntemiyle bu durumu dışlamakta yarar vardır.

Sistemik ilaçlarla yama testi: Sistemik ilaçlarla test maddesi her hasta için taze hazırlanmalı (Resim 5), 24 saat içinde kullanılmalı ve sıvı ilaçlar için pH kontrolü yapılmalıdır. Sistemik ilaçların en az iki farklı baz madde içinde (en sık su ve va-



Resim 4. Standart olmayan maddelerle yama testi hazırlama örnekleri: Durulanmayan kozmetiklerden toz allık ile testte önce yama testi odacığına kurutma kağıdının yapışması için biraz vazelin sürülür (a), kurutma kağıdının bir yüzüne de vazelin sürülüp (b) toz allığın bu yüzeye iyice yapışması sağlanır (c-d), kurutma kağıdının temiz tarafı önceden vazelin sürülmüş test odacığına yerleştirilir (e-f) (Özkaya E. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri kitabı 2015, ISBN 978-605-335-126-9 izniyle)



Resim 5. Standart olmayan maddelerle yama testi hazırlama örnekleri: Tablet ilaçla yama testi için önce ilaç havanda ezilerek toz haline getirilir (a-c), hassas tartıda tartılır (d) ve istenen konsantrasyonu hazırlamak için gerekli miktarda test vazelinini eklenerek (e-f) homojen bir kıvam elde edecek şekilde karıştırılır (g), oluşturulan karışım yama testi odacığına yerleştirilir (h) (Özkaya E. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri kitabı 2015, ISBN 978-605-335-126-9 izniyle)

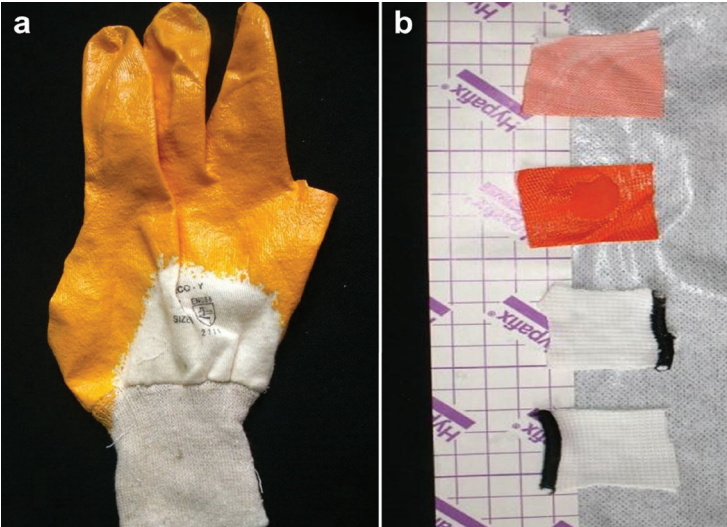
zelinde) hazırlanması önerilir. Tek test konsantrasyonu yerine seyreltme dizileri tercih edilir. Etken madde ile %10'a varan, ticari preparatla %30'a varan seyreltme dizileri hazırlanır.⁴⁶ İlaçlarla erken tip reaksiyonların oluşabileceği göz önünde bulundurularak önce açık test yöntemiyle bu durumu dışlamakta yarar vardır.

Besinlerle yama testi: İlaçlarla olduğu gibi, besinlerle testte de erken tipte reaksiyon riskine karşı önce açık test yapılır. Besinler, fiziksel özellikleri (sıvı-yumuşak katı-sert katı) göz önüne alınarak yama testi için hazırlanır.

Bitkilerle yama testi: Bitkilerle testte aktif duyarlanma ve iritan reaksiyon riski yüksek olduğu için mümkün olduğunca doğrudan testten kaçınılmalı, bunun yerine bitki alerjenleri ile test yapılmalıdır. Papatya ve kasımpatı gibi çiçeklerle test yapmak gerekirse teste önce açık test yöntemiyle başlanır.⁴⁷

Kumaş, deri, lastik, kağıt, eldiven, ayakkabı gibi malzemelerle yama testi: Bu maddelerin iç-dış yüzlerinden ve farklı yapıdaki kısımlarından alınan 3x3 cm-5x5 cm'lik örnekler ıslatılarak odaciksız flaster üzerinde, en az 72 saat süreyle kapalı yama testi yöntemiyle test edilir (Resim 6).^{18,47}

Makine yağı /madeni yağ / bor suyu / kesme sıvısı / soğutma sıvısı gibi teknik sıvılarla yama testi: Bu maddelerin pH değerinin 5-8 (4-9) arasında olmasına dikkat edilerek temiz ve kirli (kullanılmış) örnekler ayrı ayrı test edilir ve seyreltme dizileri oluşturulur. Yağda çözünenler için (makine yağı, madeni yağ vb.) temiz ve kirli örneklerden zeytinyağı içinde %50'ye varan konsantrasyonda (%12,5-%25-%50 gibi), suda çözünenler içinse (kesme sıvısı / soğutma sıvısı / bor suyu) temiz örneklerden suda %5'e varan (%1,25-%2,5-%5 gibi), kirli örneklerden ise suda %8'e varan konsantrasyonda (%2-%4-%8 gibi) seyreltme dizileri oluşturulması önerilmektedir.^{48,49}



Resim 6. Standart olmayan maddelerle yama testi hazırlama örnekleri: İş eldiveni ile yama testi için eldivenin farklı malzeme içeren kısımlarından örnekler kesilerek iç ve dış yüzleri ayrı ayrı test edilmek üzere yapışkan bir flaster üzerine alınır (a-b) (Özkaya E. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri kitabı 2015, ISBN 978-605-335-126-9 izniyle)

Kapalı yama testi yerine açık test tercih edilen durumlar: İritan reaksiyon riski taşıyan, kontakt ürtiker oluşturduğu düşünülen ve güçlü kontakt duyarlanmadan şüphelenilen maddeler önce açık test yöntemiyle test edilmelidir. Erken tip reaksiyonlar dışlandıktan sonra, test maddelerinin 24 saat arayla iki kez uygulanması 48 saatlik kapalı test yöntemine denk gelmesi açısından tercih edilir. Uygulama bölgesi genellikle ön kol iç yüzleridir. Test yerleri, 48-72-96. saatlerde ve yedinci günde ESCD kriterlerine²⁶ göre gecikmiş tip alerjik reaksiyon açısından değerlendirilir.

Strip-yama testi tercih edilen durumlar: Periorbital bölgeye uygulanan göz kozmetikleri, göz ilaçları vb. ile ve mukozaya uygulanan maddelerle *strip*-yama testi yapmak gerekir. Aksi takdirde, sırt derisinin bu bölgelere kıyasla daha kalın olmasından dolayı yanlış negatif sonuçlar oluşabilir. Bu arada, *strip*-yama testi yönteminin iritan reaksiyon riskini artırabileceği de unutulmamalıdır.

Çok tekrarlı açık test ve kullanım testi tercih edilen durumlar: Çok tekrarlı açık test ve kullanım testleri, yukarıda da belirtildiği gibi, standart olmayan maddelerle iritan-pozitif yama testi reaksiyonlarının ayırımına ve bu maddelerin klinikte uyumunu belirlemeye yönelik lokal provokasyon testleridir.

Kontrol grubu testleri: Standart olmayan maddelerle iritan test reaksiyonlarını dışlamak amacıyla, testte pozitif bulunan maddeler en az 10 kişilik kontrol grubunda da test edilmelidir.

KOMPLİKASYONLAR

Yama testinin en önemli komplikasyonları yeni duyarlanma ve kızgın sırt (*angry back*) reaksiyonudur.⁵⁰

Yeni duyarlanma: Yama testinin 10-14. günlerinden sonra başlayan pozitifleşmeler yeni duyarlanma ve geç pozitifleşme arasında ayırım yapmayı gerektirir. Yama testi tekrarında, ilk testte geç - ikinci testte erken reaksiyon gelişirse yeni duyarlanma, ilk testte geç - ikinci testte de geç reaksiyon gelişirse geç pozitifleşme düşünülür.

Kızgın sırt: Kuvvetli pozitif yama testi reaksiyonlarına komşu alanlarda tekrarlanabilir olmayan, seyirinde gerileyen (dekreşendo seyirli) ve ilk bakışta pozitif reaksiyon gibi görünen iritan reaksiyonlar oluşması durumudur.⁵¹ Aralarında kimyasal yapı benzerliği olmayan beşten fazla maddeyle reaksiyon varsa akla gelmelidir. Çapraz reaksiyon ve ortak maruziyetin de dışlanması gerekir. Şüpheli pozitif alerjenlerle test tekrarında negatif reaksiyon görülmesi tanıyı doğrular.

Diğer: Şiddetli enflamatuvar reaksiyon, derinin ve giysilerin renkli alerjenlerle boyanması, yapışkan bant reaksiyonları, seboreik deride oklüzyona bağlı folikülit, hipo-, hiperpigmentasyon şeklinde iz kalması,⁵² kostik maddelerle nekroz oluşmuşsa sikatris kalması, dermatografizmi olanlarda flasterlerin açılması sırasında yaygın, çizgisel veya odaksal dermatografizm alevlenmesi,⁵³ eski lezyonlarda alevlenme (klinikle uyum göstergesi olabilir), bazı alerjenlerle kontakt ürtiker,^{54,55} işaretleme kalem boyasına bağlı ekzema,⁵⁶ granümatöz reaksiyon,⁵⁷ ve çok nadiren sekonder infeksiyon gibidir.

Kaynaklar

1. Adams RM. Profiles of greates in contact dermatitis. I: Josef Jadassohn (1863–1936). *Am J Contact Dermat* 1993;4(1):58-9.
2. Ghosh S. Patch testing: broadened spectrum of indications. *Indian J Dermatol* 2006;51(4):283-5.
3. Özkaya E. Non-ekzematöz kontakt dermatitler. *TÜRKDERM* 2003;37(4):245-52.
4. Lachapelle JM. The spectrum of diseases for which patch testing is recommended. Patients who should be investigated. In: Lachapelle JM, Maibach HI, eds. *Patch testing and prick testing. A practical guide*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2009. p.7-32.
5. Özkaya E. Genel bilgiler. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p.130-46.
6. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Performing patch testing with contact allergens. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6(9):770-5.
7. Schnuch A, Aberer W, Agathos M, Brasch J, Frosch PJ, Fuchs T et al. Guidelines of the Germany Dermatological Society (DDG) for the management of contact allergies with skin tests. *Hautarzt* 2001;52(10):864-6.
8. Bruckner AL, Weston WL, Morelli JG. Does sensitization to contact allergens begin in infancy? *Pediatrics* 2000;105(1):e3.
9. Fisher AA. Allergic contact dermatitis in early infancy. *Cutis* 1985;35(4):315-6.
10. McAlvany JP, Sherertz EF. Contact dermatitis in infants, children, and adolescents. *Adv Dermatol* 1994;9:205-23.
11. Wöhrle S, Hemmer W, Focke M, Götz M, Jarisch R. Patch testing in children, adults, and the elderly: influence of age and sex on sensitization patterns. *Pediatr Dermatol* 2003;20(2):119-23.
12. Bonamonte D, Foti C, Antelmi AR, Biscozzi AM, Naro ED, Fanelli M et al. Nickel contact allergy and menstrual cycle. *Contact Dermatitis* 2005 52(6):309-13.
13. Rohold AE, Sterensen HL, Andersen KE, Pedersen TK. Nickel patch test reactivity and the menstrual cycle. *Acta Derm Venereol* 1994;74(5):383-5.
14. Johnson MW, Maibach HI, Salmon SE. Skin reactivity in patients with cancer. *N Engl J Med* 1971;284(22):1255-6.
15. Smith KJ, Skelton HG, Nelson A, Wagner KF, Hackley BE Jr. Preservation of allergic contact dermatitis to poison ivy (urushiol) in late HIV disease. The implications and relevance to immunotherapy with contact allergens. *Dermatology* 1997;195(2):145-9.
16. Bellegrandi S, Rosso R, Mattiacci G, Ferrara R, D'Offizi G, Aiuti F et al. Contact dermatitis in subjects infected with HIV type 1. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(5 Pt 1):777-9.
17. Özkaya E. Test alerjenleri. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p.147-91.t
18. Özkaya E. Standart olmayan maddelerle test. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p.307-58.
19. Bruze M, Condé-Salazar L, Goossens A, Kanerva L, White IR. Thoughts on sensitizers in standard patch test series. *The European Society of Contact Dermatitis. Contact Dermatitis* 1999;41(5):241–250.
20. Chemotechnique Diagnostics. *Patch Test Products & Reference Manual 2019*. Vellinge: Exacta 2018, 2019. p.33-5.
21. Wilkinson M, Gonçalo M, Aerts O, Badulici S, Bennike NH, Bruynzeel D et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis* 2019;80(1):1-4.
22. Degroot A, Gilissen L, Geier J, Orton D, Goossens A. Adding sorbitan sesquioleate to the European baseline series: Necessary, reasonable, or unavoidable? *Contact Dermatitis* 2019;81(3):221-5.
23. Özkaya E, Kılıç S. Polyethylene glycol as marker for nitrofurazone allergy: 20 years of experience from Turkey. *Contact Dermatitis* 2018;78(3):211-5.
24. Özkaya E. Test basamakları. Alerjik deri hastalıklarında Tanı Testleri. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p.193-306.
25. de Waard-van der Spek FB, Darsow U, Mortz CG, Orton D, Worm M, Muraro A et al. EAACI position paper for practical patch testing in allergic contact dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(7):598-606.

26. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015;73(4):195-221.
27. Lachapelle JM, Maibach HI. Patch testing methodology. In: Lachapelle JM, Maibach HI, eds. *Patch testing and prick testing. A practical guide.* 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2009. p.33-70.
28. Isaksson M, Bruze M, Goossens A, Lepoittevin JP. Patch testing with budesonide in serial dilutions: the significance of dose, occlusion time and reading time. *Contact Dermatitis* 1999;40(1):24-31.
29. Corazza M, Osti F, Mantovani L, Virgili A. “Extra-edge effect”: a further problem in patch test diagnosis? *Acta Derm Venereol* 2008;88(2):198-9.
30. Özkaya E. ‘Passe-partout effect’ in positive patch test reactions: a novel pattern of edge effect. *Contact Dermatitis* 2009;61(4):245-7.
31. Aalto-Korte K, Alanko K, Kuuliala O, Jolanki R. Late reactions in patch tests: a 4-year review from a clinic of occupational dermatology. *Contact Dermatitis* 2007;56(2):81-6.
32. Gollhausen R, Przybilla B, Ring J. Reproducibility of patch test results: comparison of TRUE Test and Finn Chamber test results. *J Am Acad Dermatol* 1989;21(4 Pt 2):843-6.
33. Lachapelle JM, Antoine JL. Problems raised by the simultaneous reproducibility of positive allergic patch test reactions in man. *J Am Acad Dermatol* 1989;21(4 Pt 2):850-4.
34. Uter W, Arnold R, Wilkinson J, Shaw S, Perrenoud D, Rili C et al. A multilingual European patch test software concept: WinAlldat/ESSCA. *Contact Dermatitis* 2003;49(5):270-1.
35. Spiewak R. Patch testing for contact allergy and allergic contact dermatitis. *The Open Allergy Journal* 2008;1(1):42-51.
36. Bourke J, Coulson I, English J; British Association of Dermatologists. Guidelines for care of contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;145(6):877-85.
37. James WD, Rosenthal LE, Brancaccio RR, Marks JG Jr. American Academy of Dermatology Patch Testing Survey: use and effectiveness of this procedure. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(6):991-4.
38. Devos SA, Van Der Valk PG. Epicutaneous patch testing. *Eur J Dermatol* 2002;12(5):506-13.
39. Hannuksela M, Salo H. The repeated open application test (ROAT). *Contact Dermatitis* 1986;14(4):221-7.
40. Johansen JD, Bruze M, Andersen KE, Frosch PJ, Dreier B, White IR et al. The repeated open application test: suggestions for a scale of evaluation. *Contact Dermatitis* 1998;39(2):95-6.
41. Dickel H, Geier J, Kuss O, Altmeyer P. Strip patch test vs. conventional patch test to detect type IV sensitization in patients with allergic contact dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(12):1516-7.
42. Dickel H, Goulioumis A, Gambichler T, Fluhr JW, Kamphowe J, Altmeyer P et al. Standardized tape stripping: a practical and reproducible protocol to uniformly reduce the stratum corneum. *Skin Pharmacol Physiol* 2010;23(5):259-65.
43. Dickel H, Altmeyer P, Brasch J. “New” techniques for more sensitive patch testing? *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(11):889-96.
44. Özkaya E. Odak içi yama testi. Diğer yama testleri. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p.410-24.
45. De Groot AC. Fatal attractiveness: the shady side of cosmetics. *Clin Dermatol* 1998;16(1):167-79.
46. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A; European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45(6):321-8.
47. Patch testing with the patients’ own products. In: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin J-P, eds. *Contact Dermatitis.* 5th ed. Berlin: Springer Verlag; 2011;p.1107-19.
48. Geier J, Uter W, Lessmann H, Frosch PJ. Patch testing with metalworking fluids from the patient’s workplace. *Contact Dermatitis* 2004;51(4):172-9.
49. Geier J, Lessmann H. Metalworking fluids. In: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin J-P, eds. *Contact Dermatitis.* 5th ed. Berlin: Springer Verlag; 2011;p.681-94.
50. Özkaya E. Komplikasyonlar. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p.359-80.

51. Bruynzeel DP, Maibach HI. Excited skin syndrome (angry back). *Arch Dermatol* 1986;122(3):323-8.
52. Kwok C, Wilkinson M, Sommer S. A rare case of acquired leukoderma following patch testing with an acrylate series. *Contact Dermatitis* 2011;64(5):292-4.
53. Özkaya E. Follicular traction urticaria: an occult case diagnosed by patch testing. *Dermatitis* 2019;30(2):171-3.
54. Katsarou A, Armenaka M, Ale I, Koufou V, Kalogeromitros D. Frequency of immediate reactions to the European standard series. *Contact Dermatitis* 1999;41(5):276-9.
55. Birnie AJ, English JS. Immediate hypersensitivity to paraphenylenediamine. *Contact Dermatitis* 2007;56(4):240.
56. Özkaya E. A rare case of allergic contact dermatitis from silver nitrate in a widely used special patch test marker. *Contact Dermatitis* 2009;61(2):120-2.
57. Armstrong DK, Walsh MY, Dawson JF. Granulomatous contact dermatitis due to gold earrings. *Br J Dermatol* 1997;136(5):776-8.

15.3

Atopi Yama Testi

Esen ÖZKAYA

TANIM

Ev tozu akarı, polen, besin gibi, immünooglobülin E (IgE) aracılı mekanizmayla erken tip (Tip I) hipersensitivite reaksiyonlarına yol açtıkları bilinen protein yapısındaki alerjenlere karşı gelişen, gecikmiş tip (Tip IV) hipersensitivite reaksiyonunun tanısı için yapılan yama testine atopi yama testi denir. En sık atopik dermatitte yapıldığı için bu adı almıştır.¹ Yama testi ve atopi yama testinin farkları Tablo 1’de özetlenmiştir.

ENDİKASYONLAR

Tip I alerjenlerle oluşan alerjik kontakt dermatit, yani genel anlamıyla “protein kontakt dermatit” tanısı için uygulanan bir testtir. Testin en önemli endikasyonunu oluşturan, “Tip I alerjenlerle şiddetlenen atopik dermatit” de protein kontakt der-

Tablo 1. Yama testi ve atopi yama testinin farkları^{12,15}

	Yama Testi	Atopi Yama Testi
Test edilen alerjenler	Kontakt alerjenler Küçük molekül ağırlıklı kimyasal maddeler	Aeroalerjenler / besin alerjenleri Büyük molekül ağırlıklı proteinler
Test yöntemi	Klasik kapalı yöntem	Klasik kapalı yöntem ama geçirgenliği artırıcı önlemler (büyük test odacığı ile test gibi)
Test pozitiflik dereceleri	+ / ++ / +++ Vezikül odaklı derecelendirme	+ / ++ / +++ / ++++ Papül odaklı derecelendirme
Pozitif reaksiyon pik zamanı	48-72 saatte	24-48 saatte
Test değerlendirme zamanı	48-72-96. saatler ve 7. gün	48 ve 72. saatler

matit kapsamında değerlendirilebilir. Ev tozu akarı, polen, besin gibi çeşitli Tip I alerjenler, bazı olgularda Tip IV duyarlanma yoluyla atopik dermatit lezyonlarının şiddetlenmesine, yani atopik ekzematizasyonun artmasına yol açarlar. Atopi yama testi negatif bulunursa, protein kontakt dermatit için en uygun tanı testi olan kapalı çizme testi uygulanabilir.

Aeroalerjenlerle şiddetlenen atopik dermatit: Ev tozu akarı, polenler, hayvan epitelleri gibi aeroalerjenlerle şiddetlenen atopik dermatit şüphesi varsa bu alerjenlerle atopi yama testi yapılır. Bu durumda, atopik dermatit lezyonlarının periorbital bölge başta olmak üzere yüz ve açıkta kalan deri alanlarında yoğunlaşarak *airborne* kontakt dermatit ile uyumlu bir dağılım göstermesi beklenir.² Yüz, periorbital bölge, boyun, el sırtı, bilek, ön kol lezyonları ön plandadır. Bağlantılı oldukları Tip I alerjenin yıllık ve/veya mevsimlik bir alerjen olmasına göre bütün yıl devam eder ve/veya mevsimsel bir artış gösterir ve çoğunlukla tedaviye dirençlidir. İlişkili Tip I alerjenle delme testi pozitifliği \pm serum spesifik IgE yüksekliği ve alerjik rinokonjunktivit/astma bronşiyale gibi solunumsal atopik hastalık tabloya genellikle eşlik eder ama şart değildir.³

Besinlerle şiddetlenen atopik dermatit: Anamnezde atopik dermatit lezyonlarının besinlerle artış gösterdiği ifadesi önemli bir klinik ipucudur ve atopi yama testinin diğer bir endikasyonunu oluşturur. Besinlerle atopi yama testi, özellikle bebek ve çocuklarda sık başvurulan, değerli bir tanı yöntemidir.⁴ Atopik dermatiti şiddetlendiren besinler arasında en önemlileri inek sütü, tavuk yumurtası, buğday unu ve soya olarak bilinmektedir.⁴

Pityrosporum ovale ile şiddetlenen atopik dermatit: Baş-boyun dermatiti olarak da bilinen bu tablonun *Pityrosporum ovale*'ye (*Malassezia furfur*) karşı gecikmiş tipte duyarlanma sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. *P. ovale*, hem IgE aracılı hem de T lenfosit aracılı immüniteyi uyararak atopik deride kronik enflamasyona neden olabilmektedir.⁵ Klinik olarak, baş-boyun bölgesinde inatçı, ekzematizasyon gösteren papüler erupsiyon şeklinde görülür. Delme testi pozitifliği ile klinik tablo arasında korelasyon saptanmış, ancak atopi yama testi sonucuyla klinik tablo arasındaki ilişki netleşmemiştir.⁶⁻⁸

KONTRENDİKASYONLAR

Yama testi için geçerli olan kontraendikasyonların yanı sıra delme testinde güçlü reaksiyon veren alerjenler yama testinde kontakt ürtikere yol açabileceği için bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Ayrıca atopik deride iritan ve yanlış pozitif reaksiyonlarla daha sık karşılaşılmaktadır.

TEST ALERJENLERİ

Atopi yama testi için standart bir test serisi yoktur. Test edilecek alerjenler anamnez ve klinik muayene bulgularına göre seçilir. Tip I alerjenlerin yama testi konsantrasyonu ve seçilecek baz madde konusunda da henüz bir standardizasyon sağlanma-

miştir. Tip I alerjenler, kontakt alerjenlere kıyasla molekül ağırlığı büyük alerjenlerdir ve bu durum, stratum korneumdan geçiş açısından zorluk yaratır. Delme testi alerjenlerinin konsantrasyonu ve taşıyıcı bazı, atopi yama testi için uygun olmayıp yanlış negatif sonuçlara yol açabileceği için bu alerjenlerle atopi yama testi önerilmemektedir. Test alerjenlerinin özel olarak hazırlanması gerekir. Ev tozu akarları, süt, soya ve buğday için ticari atopi yama testi kitleri vardır.

Aeroalerjenler: Ev tozu akarları, polenler, hayvan epitelleri gibidir. En sık ev tozu akarları, kedi epiteli, çim polenleri ile gecikmiş tipte duyarlanmaya bağlı, *airborne* dağılım gösteren atopik dermatit lezyonları bildirilmiştir.^{9,10} Alerjik rinokonjunktivit / bronşiyal astma gibi atopik mukozal hastalıklarla ve delme testi \pm spesifik IgE pozitifliğiyle paralellik şartı olmasa da genellikle bir arada bulunurlar. Ayrıca, delme testi ya da spesifik IgE negatifken bile atopi yama testi pozitif olabilir.^{11,12}

Aeroalerjenlerle yama testi ilk kez 1937'de yapılmış, 1982'de ise ilk defa atopik dermatit hastalarına uygulanmıştır.^{13,14} Günümüzde çoğunlukla Avrupa Atopik Dermatit Çalışma Grubu *ETFAD*'ın (*European Task Force on Atopic Dermatitis*) önerdiği protokole göre uygulanmaktadır.¹⁵

Aeroalerjenlerin delme testi için hazırlanan formları, atopi yama testi için uygun bulunmadığından özel olarak hazırlanmaları önerilmiştir. Bu amaçla, liyofiliye aeroalerjenlerin 5000-7000 PNU/g (~200 IR/g) konsantrasyonda [PNU: Protein nitrojen (azot) birimi, IR: *Index reactive* (biyolojik birim)] ve vazelin bazı içinde hazırlanmaları önerilmiştir.¹⁶ Vazelin de negatif kontrol olarak test edilmelidir.

Evvelce bazı firmalar özel siparişe bu öneriyeye uygun atopi yama testi alerjenleri üretmekteyken günümüzde bir firmada ticari atopi yama testi alerjeni olarak *Dermatophagoides* karışımı (vazelinde %30 konsantrasyonda, *Dermatophagoides pteronyssinus* ve *Dermatophagoides farinae* oranı 50:50 olacak şekilde) bulunmaktadır.¹⁷

Besinler: Besin alerjenlerinin de delme testi için mevcut olan formları atopi yama testi için uygun bulunmadığından özel olarak hazırlanmaları gerekir. En pratik yöntem, taze besinlerle test yapmaktır.¹⁵ Sıvı formda olanlar doğrudan test edilebilirken, yarı-katı / katı besinler ezilip ya da ufalanıp bir miktar suyla karıştırılarak hazırlanır (Resim 1).¹⁸ Bazı firmaların süt, yumurta, yer fıstığı, soya, buğday unu için ticari atopi yama testi preparatları geliştirme konusunda çalışmaları vardır.^{19,20}

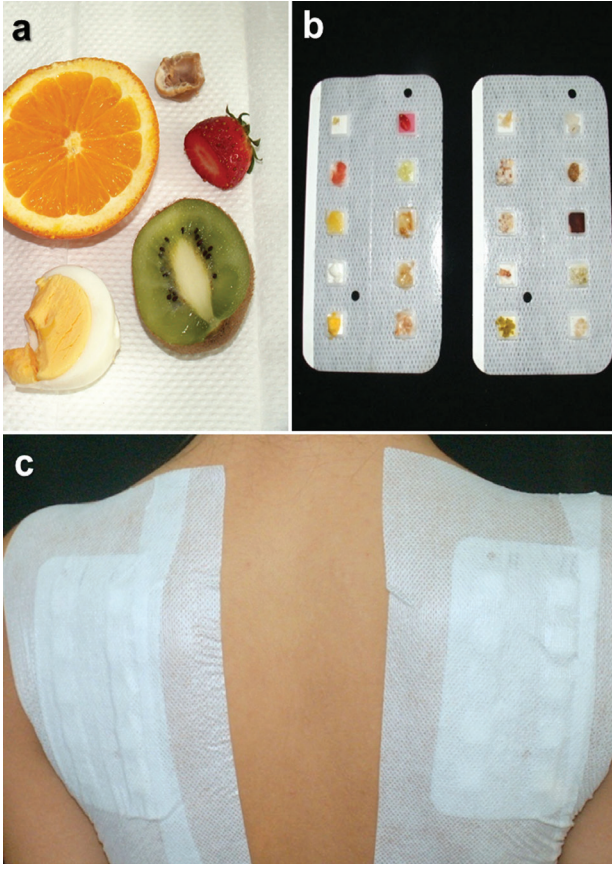
***Pityrosporum ovale*:** Hazır ticari test preparatı bulunmamaktadır. Daha çok araştırma amaçlı, özel olarak hazırlanıp test edilmektedir.²¹

TESTİN UYGULANMASI

Ticari test kitlerinin pahalı olması ve erişim zorluğu bu testin uygulanmasını güçleştirmektedir. Atopi yama testini uygularken dikkat edilecek noktalar şu şekilde özetlenebilir:^{15,18}

Uygulama yeri: Atopi yama testi de yama testi gibi lezyonsuz, herhangi bir iritasyon ya da hasar olmayan sırt (Resim 1) veya üst kol derisine uygulanır.

Uygulama zamanı: Lezyonsuz dönemde yani atopik dermatitin remisyon döneminde yapılır.



Resim 1. Taze besinlerle atopi yama testinin hazırlanması (a-b) ve sırt bölgesine uygulaması (c) (Özkaya E. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri kitabı 2015, ISBN 978-605-335-126-9 izniyle)

Yöntem: Test edilen alerjenler Tip I alerjenler olduğu ve erken tipte reaksiyonlara da yol açabilecekleri için önce açık test yöntemiyle test edilmeleri gerekir. Bu amaçla ön kol iç yüz tercih edilir. Açık test, 20 dakika sonra immünolojik kontakt ürtiker açısından, 45-60 dakika sonra ise nonimmünolojik kontakt ürtiker açısından negatif bulunursa, alerjenler klasik yama testinde olduğu gibi odacıklı yama testi flasterleri yardımıyla kapalı yöntemle test edilebilirler. Ancak, kapalı uygulamayı takiben de 20 dakika sonra test flasterleri aralanarak test alanlarında erken tipte reaksiyon kontrolü yapılmalıdır. Test alanında şiddetli kaşıntı veya ürtiker oluşmuşsa test sonlandırılır. Herhangi bir reaksiyon yoksa aynı alerjenlerle klasik yama testi ilkelerine uygun şekilde 48 saat süreyle kapalı test yapılabilir. Vazelin içinde hazırlanan alerjenlerle test yapılırken vazelinin de negatif kontrol olarak test edilmesi önerilir.

Tip I alerjenler büyük molekül ağırlıklı oldukları için stratum korneumdan geçişleri zordur ve yama testinde yanlış negatif sonuçlar oluşabilir. Alerjen geçişini artırmak için kapalı çizme testi veya *strip*-yama testi gibi alternatif yöntemler önerilmiştir. Ancak *strip*-yama testi uygulaması, testin özellikle atopik deride iritan reaksiyonlara yol açabilmesi nedeniyle tartışmalıdır. Test alanına temas eden alerjen miktarını artırmak için büyük yama testi odacıklarıyla test önerilmektedir. Bu amaçla, genellikle 12 mm çaplı büyük *Finn*® *Chambers* tercih edilmektedir.^{10,15}

TESTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Atopi yama testindeki pozitif reaksiyonlar klasik yama testinden farklıdır. Reaksiyon piki çoğunlukla 48. saatte oluşup 48. saatten 72. saate derecesi azalan (dekreşendo) seyir görülmektedir.²² Ayrıca, pozitif reaksiyonlarda papül oluşumu ön plandadır. Bu durum, atopik deride foliküler papül şeklinde görülebilen iritan yama testi reaksiyonlarıyla ayırimda zorluk yaratmaktadır. Eritem ve infiltrasyonlu zemin varlığı, pozitif reaksiyon ayırımında önemlidir.

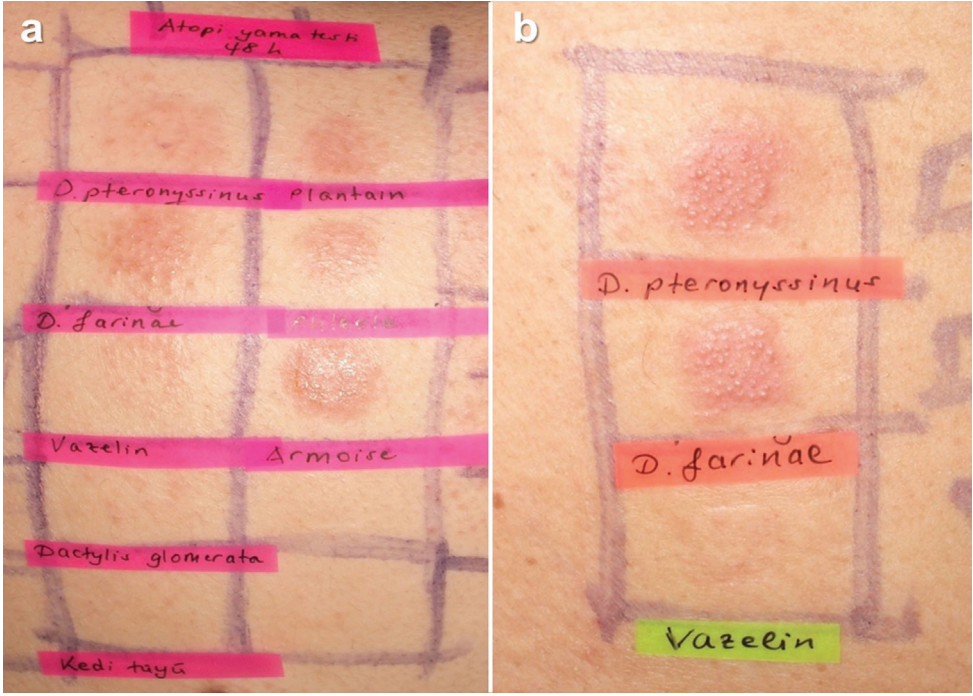
Atopi yama testindeki pozitif reaksiyonların, papüler reaksiyon hâkimiyeti göz önüne alınarak ++++'e kadar derecelendirilmesi (Tablo 2) ve 48. saat sonuçlarının esas alınması önerilmektedir (Resim 2).^{10,15,23} Testin 72. saatinde eritem, infiltrasyon ve en az yedi papül varlığı, pozitif reaksiyon açısından değerli bulunmuştur.²⁴

TESTİN YORUMLANMASI

Klasik yama testindeki prensipler doğrultusunda, atopi yama testi reaksiyonlarının klinikle uyumu belirlenmeye çalışılır. Besinlerle eliminasyon testlerinin lezyonları geriletmesi, provokasyon testlerinin ise şiddetlendirmesi beklenir. Besinlerle şiddetlenen atopik dermatit yakınmalarına gastrointestinal semptomların da eşlik ettiği bazı olgularda atopi yama testinde pozitif bulunan besinlerin kısıtlanmasıyla hem

Tablo 2. Atopi yama testi reaksiyonlarının Avrupa Atopik Dermatit Çalışma Grubu (ETFAD) tarafından önerilen derecelendirmesi¹⁵

Derecelendirme	Anlamı	Test Yeri Reaksiyonu
-	Negatif	Reaksiyon yok
?+	Şüpheli pozitif	Sadece eritem var, infiltrasyon yok
+	Pozitif	Eritem ve infiltrasyon
++	Pozitif	Eritem ve birkaç papül
+++	Pozitif	Eritem ve çok sayıda, etrafa yayılan papüller
++++	Pozitif	Eritem ve veziküller



Resim 2. Aeroalerjenlerle atopi yama testinde ev tozu akarları (a-b) ve polenlerle pozitif yama testi reaksiyonları (Özkaya E. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri kitabı 2015, ISBN 978-605-335-126-9 izniyle)

atopik dermatit alevlenmelerinin hem de gastrointestinal yakınmaların gerilediği bildirilmiştir.^{25,26}

Aeroalerjenlerle eliminasyon-provokasyon testleri için standart bir yöntem olmaması, yorumlamada zorluklara neden olmaktadır. Uçuşan alerjenlerin temasına açık olan *airborne* dağılımla uyumlu bölgelerde, atopik dermatitin iyileşme ve şiddetlenmelerle giden doğal seyirinden bağımsız, tedaviye dirençli ekzema lezyonları görülmesi ve atopi yama testinde bu lokalizasyon ve seyirle uyumlu bir aeroalerjenle pozitif reaksiyon saptanması, klinikle uyum açısından önemli bir ipucudur. Atopi yama testi pozitifliğinin lenfosit transformasyon testi pozitifliği ve periferik kanda alerjen-spesifik Th2 lenfosit varlığıyla korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.¹² Öte yandan, ev tozu akarlarıyla pozitif atopi yama testi reaksiyonlarının bir kısmının, proteolitik etkili akar enzimlerinin yol açtığı iritasyona bağlı yanlış pozitif reaksiyonlar olduğu düşünülmektedir.²⁷

Yapılan çalışmalarda atopi yama testinin özgüllüğü %69-92 arasında, duyarlılığı ise %42-75 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.¹² Ev tozu akarlarıyla atopi yama testinin atopik mukozal hastalığı olanlarda da pozitif olması testin atopik dermatite spesifik olmadığını düşündürmektedir.³

KOMPLİKASYONLAR

Klasik yama testinde görülebilecek komplikasyonlara ek olarak atopi yama testinde ürtikeryal veya iritasyona bağlı yanlış pozitif reaksiyonlar gelişebilir.²⁸ Atopik derinin kserozis nedeniyle iritan reaksiyonlara meyilli olduğu unutulmamalı ve *strip*-yama testi yöntemi tercih edilmemelidir.²⁸ Yumurta ile testte lokal ürtiker şeklinde, bir olguda ise şiddetli ürtiker ve mukozal reaksiyonlar şeklinde erken tip alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir.^{29,30} Bu nedenle protein yapısındaki alerjenlerle önce açık test yapılması önerilir. Bugüne kadar, test edilen besinler ve aeroalerjenlerle yeni duyarlanma bildirilmemiştir.¹⁵

Kaynaklar

1. Ring J, Kunz B, Bieber T, Vieluf D, Przybilla B. The “atopy patch test” with aeroallergens in atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1989;82(1):195.
2. Dou X, Kim J, Ni CY, Shao Y, Zhang J. Atopy patch test with house dust mite in Chinese patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(9):1522-6.
3. Utku Maden M, Özkaya E, Özarmağan G. Atopik dermatitte ev tozu akarı antijenleri ile atopi yama testi, prick test ve spesifik IgE sonuçları. *Türkderm* 1998;32(3):158-63.
4. Cudowska B, Kaczmarski M. Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with atopic eczema dermatitis syndrome. *Rocz Akad Med Białymst* 2005;50:261-7.
5. Aspnes N, Anderson C. Malassezia yeasts in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Australas J Dermatol* 2004;45(4):199-205; quiz 206-7.
6. Devos SA, van der Valk PG. The relevance of skin prick tests for *Pityrosporum ovale* in patients with head and neck dermatitis. *Allergy* 2000;55(11):1056-8.
7. Bayrou O, Pecquet C, Flahault A, Artigou C, Abuaf N, Leynadier F. Head and neck atopic dermatitis and malassezia-furfur-specific IgE antibodies. *Dermatology* 2005;211(2):107-13.
8. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(1):125-36.
9. Darsow U, Vieluf D, Ring J. The atopy patch test: an increased rate of reactivity in patients who have an air-exposed pattern of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1996;135(2):182-6.
10. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, Wollenberg A, Przybilla B, Wüthrich B et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004;59(12):1318-25.
11. Kerschenlohr K, Darsow U, Burgdorf WH, Ring J, Wollenberg A. Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4(4):285-9.
12. Wollenberg A, Vogel S. Patch testing for noncontact dermatitis: the atopy patch test for food and inhalants. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13(5):539-44.
13. Rostenberg A, Sulzberger MB. Some results of patch tests. *Arch Dermatol* 1937;35:433-54.
14. Mitchell E, Chapman M, Pope F, Crow J, Jouhal S, Platts-Mills T. Basophils in allergen induced patch test sites in atopic dermatitis. *Lancet* 1982;1(8264):127-30.
15. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test – position paper of the section on dermatology and the section on pediatrics of the EAACI. *Allergy* 2006;61(12):1377-84.
16. Darsow U, Ring J. Atopy patch testing with aeroallergens and food proteins. In: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin J-P, eds. *Contact Dermatitis*. 5th ed. Berlin: Springer Verlag; 2011. p.465-74.
17. Chemotechnique Diagnostics. *Patch Test Products & Reference Manual* 2019. Vellinge: Exacta 2018, 2019. p.212.

18. Özkaya E. Atopi yama testi. Diğer yama testleri. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p.398-409.
19. Kalach N, Soulaïnes P, de Boissieu D, Dupont C. A pilot study of the usefulness and safety of a ready-to-use atopy patch test (Diallertest) versus a comparator (Finn Chamber) during cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(6):1321-6.
20. Benhamou PH, Kalach N, Soulaïnes P, Donne N, Dupont C. Ready-to-use house dust mites atopy patch test (HDM-Diallertest), a new screening tool for detection of house dust mites allergy in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41(5):146-51.
21. Johansson C, Sandström MH, Bartosik J, Särnhult T, Christiansen J, Zargari A et al. Atopy patch test reactions to Malassezia allergens differentiate subgroups of atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2003;148(3):479-88.
22. Darsow U, Ring J. Atopy patch testing with aeroallergens and food. *Hautarzt* 2005;56(2):1133-40.
23. Darsow U, Ring J. Airborne and dietary allergens in atopic eczema: a comprehensive review of diagnostic tests. *Clin Exp Dermatol* 2000;25(7):544-51.
24. Heine RG, Verstege A, Mehl A, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B. Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17(3):213-7.
25. Syrigou E, Angelakopoulou A, Zande M, Panagiotou I, Roma E, Pitsios C. Allergy-test-driven elimination diet is useful in children with eosinophilic esophagitis, regardless of the severity of symptoms. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(4):323-9.
26. Rokaite R, Labanauskas L, Balciūnaite S, Vaideliene L. Significance of dietotherapy on the clinical course of atopic dermatitis. *Medicina (Kaunas)* 2009;45(2):95-103.
27. Deleuran M, Ellingsen AR, Paludan K, Schou C, Thestrup-Pedersen K. Purified Der p1 and p2 patch tests in patients with atopic dermatitis: evidence for both allergenicity and proteolytic irritancy. *Acta Derm Venereol* 1998;78(4):241-3.
28. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT)-- a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55(3):281-5.
29. Hansen TK, Høst A, Bindslev-Jensen C. An evaluation of the diagnostic value of different skin tests with egg in clinically egg-allergic children having atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(5):428-34.
30. Vaidyanathan V, Sarda A, De A, Dhar S. Atopy patch test. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2019;85(3):338-41.

15.4

Fotoyama Testi

Esen ÖZKAYA

TANIM

Fotoalerjenlerle, yani tek başlarına alerjen özellikte olmayan, ancak ultraviyole (UV) ışını (en sık UVA) varlığında alerjen özellik kazanan maddelerle gecikmiş tipte (Tip IV) duyarlanmaları ortaya çıkarmak için uygulanan, özel bir yama testi yöntemidir.¹

ENDİKASYONLAR

Fotoalerjik kontakt dermatit (FAKD) ve fotoalerjik ilaç erüpsiyonları, fotoyama testinin başlıca endikasyonlarını oluşturur.²

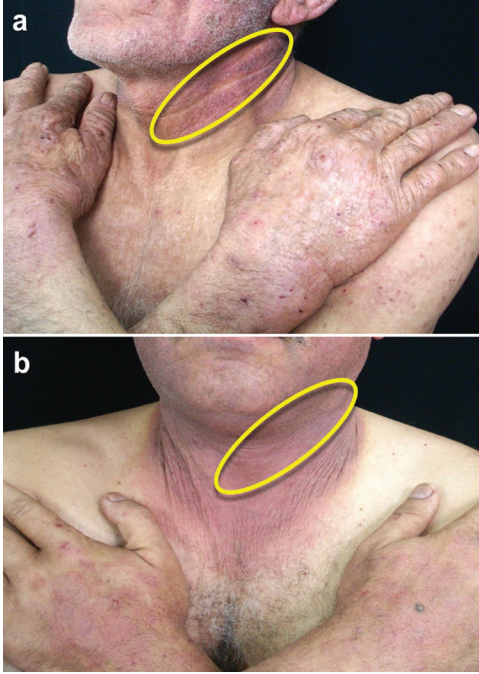
Fotoalerjik kontakt dermatit: FAKD’de klinik olarak fotodağılım gösteren ekzema lezyonları görülür. Lezyonlar ışığa maruz kalan yüz, boyun ön V’si, el sırtı, ön kol ekstansör bölgelerinde görülürken gölgede kalan yerler korunmuştur (Resim 1). Hem gövdenin giysilerle korunan yerlerinde hem de yüz-boyun bölgesinde üst göz kapağı, çene altı, kulak arkası, burun filtrumu, alında veya boyun / ensedeki kıvrım yerleri gibi ışıktan korunan alanlarda lezyon görülmemesi karakteristiktir. Kulak arkasındaki korunmuş alan *Wilkinson* üçgeni olarak adlandırılır.³ Fotoiritan kontakt dermatitten farklı olarak zamanla gövdenin giysilerle korunan bölgelerine de lezyonlar yayılabilir.

Ayırıcı tanıya giren *airborne* alerjik kontakt dermatit (AKD)’den ayırımında en önemli yol gösterici, *airborne* AKD’de alerjenlerin hava yoluyla temasına ve oklüzyon etkisine bağlı olarak ekzema lezyonlarının fotodağılımda korunmuş olan alanlarda kıvrım yerlerinde yoğunlaşmasıdır (Resim 2). Ayırıcı tanıya fotoiritan reaksiyonlar, kronik aktinik dermatit, seboreik dermatit, polimorf ışık erüpsiyonu, sistemik lupus eritematozus ve porfiriler de girer.⁴

Fotoalerjik ilaç erüpsiyonları: Fotoyama testi, özellikle ekzematöz ve likenoid tipte fotoalerjik ilaç erüpsiyonlarının tanısı için değerli bulunmuştur.⁵⁻⁷ Fenotiazinler (klorpromazin, prometazin), piroksikam gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAEİ), sülfonamidler, sülfonilüreler, hidroklorotiazid, florokinolon, kaptopril, fenofibrat, kinin türevleri vb. ile sistemik yolla fotoalerjik ilaç erüpsiyonları görülebilir. Fotoalerjik reaksiyon, ilacın kendisine veya bir metabolitine karşı olabi-



Resim 1. Fotodağılım gösteren, giysiyle korunmayan yerlerde görülen ekzema lezyonları. (Özkaya E. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri kitabı 2015, ISBN 978-605-335-126-9 izniyle)



Resim 2. Fotodağılım gösteren lezyonlarla *airborne* dağılım gösteren lezyonların farkı: Fotodağılımda boyundaki kıvrım yerleri korunmuşken (a), *airborne* dağılımda lezyonların kıvrım yerlerinde yoğunlaştığı görülmektedir (b). (Özkaya E. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri kitabı 2015, ISBN 978-605-335-126-9 izniyle)

lir. Hem topikal hem sistemik formu bulunan NSAİİ ile topikal yolla duyarlanmayı takiben sistemik fotoalerjik dermatit gelişebilir.

KONTRENDİKASYONLAR

Yama testi için geçerli olan kontraendikasyonların yanı sıra UV ile şiddetlenme gösteren solar ürtiker, polimorf ışık erüpsiyonu, sistemik lupus eritematozus, porfiri gibi hastalıklar ve fotoiritan reaksiyonlar, fotoyama testi için kontraendikasyon oluştururlar.

TEST ALERJENLERİ

Fotoyama testindeki test alerjenleri fotoalerjenler olarak adlandırılır. Eskiden en önemli fotoalerjenler kokular ve antiseptikler iken, günümüzde güneşten koruyucular (UV filtreleri) ve topikal NSAİİ ön plandadır.⁸ Bazı maddelerin kendisi değil metaboliti fotoalerjen olabilirken bazı maddelerle hem fotoalerjik hem fotoiritan reaksiyon oluşabilir.

Güneşten Koruyucular (UV Filtreleri)

En önemli güncel fotoalerjenler benzofenon-3, oktokriken, bütül metoksidibenzoilmetan (Parsol 1789) ve p-(4)-aminobenzoik asit (PABA) türevleridir.^{9,10} (Tablo 1). Son yıllarda, metilen bis-benzotriazolil tetrametilbütülfenol (*Tinosorb M™*) de önem kazanmıştır.¹⁰ UV filtrelerinin çok sayıda eşanlamı olabildiği için ürün etiket bilgilerini değerlendirirken dikkatli olmak gerekir. Günlük bakım ürünleri ve makyaj malzemelerinin çoğunda bu tür kimyasal UV filtreleri bulunur. Kozmetik ürünler içindeki benzofenon-3 ile hem kontakt hem fotokontakt duyarlanma meydana gelebilmektedir.^{11,12}

Kimyasal UV filtrelerinin potansiyel birer fotoalerjen olmasına karşın, fiziksel bariyer oluşturarak etki eden UV filtreleri (çinko oksit, titanyum dioksit vb.) fotoalerjen özellikte değildir.¹³

Güneşten koruyucu ürünlerin içindeki yardımcı maddelerle (kokular, koruyucular, baz-emülgatör maddeler) de AKD oluşabilir ve fotoalerjik reaksiyonla ayırıcı tanıya girebilir. Son yıllarda önem kazanan fotoalerjenlerden metilen bis-benzotriazolil tetrametilbütülfenol alerjisinde, ürüne sürfaktan olarak eklenen desil glikozitin rolünün olabileceği düşünülmektedir.¹⁰ Güneşten koruyucu ürünlerin içindeki yardımcı maddelere (koku, koruyucu, baz-emülgatör, sürfaktan) bağlı AKD, bu ürünlerin içindeki kimyasal UV filtrelerine karşı gelişebilecek FAKD ile ayırıcı tanıya girer.

Tablo 1. Avrupa standart fotoyama testi alerjenleri¹⁰

Alerjenler	Test konsantrasyonu ve bazı
UV filtreleri	
Benzofenon-3	%10 vazelinde
Benzofenon-4	%2 vazelinde
4-metilbenziliden kamfor	%10 vazelinde
Etilheksil metoksisinnamat	%10 vazelinde
Oktokrilen	%10 vazelinde
Izoamil p-metoksisinnamat	%10 vazelinde
p-(4)-aminobenzoik asit (PABA)	%10 vazelinde
Bütil metoksidibenzoilmetan (<i>Parsol 1789</i>)	%10 vazelinde
Bis-etilheksilofenol metoksifenol triazin	%10 vazelinde
Drometrisol trisiloksan	%10 vazelinde
Etilheksil triazon	%10 vazelinde
2-(4-Dietilamino-2-hidroksi benzoil)-benzoik asit heksilester	%10 vazelinde
Metilen bis-benzotriazolil tetrametilbütilfenol (<i>Tinasorb M™</i>)	%10 vazelinde
Dietilheksil butamido triazon	%10 vazelinde
Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar	
Ketoprofen	%1 vazelinde
Etofenamat	%2 vazelinde
Piroksikam	%1 vazelinde
Benzidamin hidroklorür	%2 vazelinde
Fenotiazin	
Prometazin hidroklorür	%0,1 vazelinde
Diğer	
Desil glikozit	%5 vazelinde

Topikal NSAEİ

Bu gruptan en önemli güncel fotoalerjenler ketoprofen ve bir antranilik asit türevi olan etofenamattır.^{10,14} Ketoprofen, epidermiste iki haftadan fazla kalabilir.¹⁵ Ketoprofen, sıklıkla benzofenon-3 ve oktokrilen ile birlikte pozitif reaksiyon verir.⁹ Yapısal benzerlikleri nedeniyle sinamik alkol gibi koku maddeleri ve benzofenon-3 ile çapraz reaksiyon gösterebilmektedir,^{16,17} ancak oktokrilen ile birlikteliğinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır.

Standart fotoyama testi serisinde bulunması önerilen topikal NSAEİ ketoprofen, etofenamattır, naproksen, ibuprofen, diklofenak, piroksikam ve benzidamin gibidir.^{10,14} Ağız gargaralarında bulunabilen benzidamin ile fotoalerjik kontakt keylit gelişebilir. Türkiye’de bu listedekilerin hepsinin hem topikal hem de sistemik formu vardır. Topikal NSAEİ ile duyarlanmış kişilerde bu ilaçların sistemik yolla kullanılması sistemik fotoalerjik dermatite yol açabilir.

Koku Maddeleri

En önemlileri *musk ambrette* ve 6-metilkumarindir. Duyarlandırıcı özelliklerinin yüksek olması nedeniyle Uluslararası Koku Birliği (*International Fragrance Association-IFRA*) tarafından Avrupa'da kullanımları yasaklanmıştır.^{1,10} Kontrolü yapılmamış çeşitli ürünler içinde bulunabilmeleri nedeniyle yine de temas mümkündür.

Bitkisel Alerjenler

Papatyagiller, içerdikleri seskiterpen laktonlarla ön planda *airborne* AKD'ye neden olur.¹⁸ Fotoalerjen olup olmadıkları tartışmalıdır.

Antiseptik / dezenfektanlar

Başta triklozan, triklorokarbanilid, heksaklorofen ve klorheksidin diglukonat olmak üzere diklorofen, halojenli salisilanilidler (tetraklor salisilanilid, tribrom salisilanilid gibi), fenol türevleri (fentiklor, bitiyonol) ve sülfanilamid gibidir. Özellikle halojenli salisilanilidler geçmişte önemli fotoalerjenler arasında sayılmıştır. Bazı olgularda, etken teması ortadan kalksa bile kronik lezyonlara yol açabilirler. Bunlar ve fenol türevlerinin kullanımı günümüzde yasaklanmıştır.

Sistemik İlaçlar

Fenotiazinler (klorpromazin, prometazin), piroksikam gibi NSAİİ, sülfonamidler, sülfonilüreler, hidroklorotiazid, florokinolon, kaptopril, fenofibrat, kinin türevleri gibidir.^{19,20} Timerosal kontakt duyarlanması olanlarda, duyarlanma timerosalin civalı etil merkürüklorür komponentinden değil de tiyosalisilik asit kısmından kaynaklanırsa, tiyosalisilik asitin çapraz reaksiyon gösterdiği piroksikam ile FAKD görülebilir.²¹

Piroksikamın duyarlanmaya yol açan iki fotometaboliti vardır. Bunlardan biri tiyosalisilik asitle çapraz reaksiyon gösterir ve oksikamlar arasında sadece piroksikamda bulunur.^{22,23} Duyarlanma bu fotometabolite bağlıysa diğer oksikamlarla (tenoksikam vb.) çapraz reaksiyon görülmez.^{22,24} Diğer fotometabolit ise tüm oksikamlarda ortaktır. Özetle, piroksikamla fotoduyarlanmanın hem tenoksikamla çapraz fotosensitiviteye hem de tiyosalisilik asit ve timerosal ile çapraz kontakt sensitiviteye yol açması beklenirken, tiyosalisilik asitle kontakt duyarlanma sadece piroksikam ile çapraz fotosensitiviteye neden olur.²⁴

Sistemik ilaçların kendisi değil de bir metaboliti fotoalerjense, ilaçla fotoyama testi negatif bulunur. Bu durumda, ilacın sistemik yolla verilerek fototest yapılması gerekir.²⁵

Diğer

Difenhidramin, hem AKD hem de FAKD'ye neden olabilen antihistamin türü bir ilaçtır.²⁶ Fotokopi kâğıdında antioksidan olarak bulunan tiyoüre ile *airborne* FAKD bildirilmiştir.²⁷ Domuz yemlerinde bulunan *olaquinox* ile mesleki FAKD epidemileri bildirilmiştir.²⁸

STANDART FOTOYAMA TESTİ SERİSİ

Fotoyama testi için önerilen çeşitli standart seriler vardır. İlk kez 1982'de İskandinav standart fotoyama testi serisi oluşturulmuş,²⁹ ancak zaman içinde güncelliğini yitiren alerjenlerin çıkarılması ve yeni alerjenlerin eklenmesiyle yeni bir Avrupa standart fotoyama testi serisi önerilmiştir.^{10,30}

En önemli fotoalerjenler, benzofenon-3 (oksibenzon) ve PABA türevleri gibi kimyasal UV filtreleri ile ketoprofen ve etofenamat gibi topikal NSAİİ'ler olarak belirlenmiştir. Güncel Avrupa standart fotoyama test serisinde, kimyasal UV filtreleri ve topikal NSAİİ'lerin mutlaka (Tablo 1), kişisel maddeler ve diğer fotoalerjenlerin ise olguya göre test edilmesi önerilmektedir.¹⁰ UV filtrelerinden metilen bisbenzotriazolil tetrametilbütilfenol (*Tinosorb M™*) içinde sürfaktan olarak bulunan desil glikozit de teste dahil edilmelidir. *Tinosorb M™* ile duyarlanmaların bir kısmının bu alerjenden kaynaklandığı gösterilmiştir.^{10,31} Negatif kontrol olarak vazelin içeren bir alanın ve ayrıca boş bir test alanının da ışınlanması iyi olur.³⁰ Eskiden FAKD'nin önde gelen nedenleri arasında sayılan *musk ambrette* ve 6-metilkumarin gibi koku maddelerinin önerilen standart seride yer almaması dikkat çekicidir. Güncel yayınlarda topikal NSAİİ ile olan duyarlanmaların daha sık olduğu görülmektedir.³²

TESTİN UYGULANMASI

Uygulama yeri: Fotoyama testi de klasik yama testi gibi sırta veya üst kol dış yüzlere uygulanır.

Uygulama zamanı: Lezyonsuz dönemde yapılması uygundur.

Yöntem: Fotoyama testi için standart test protokolü önerilmiştir.³⁰ Test edilecek bütün alerjenler çift taraflı uygulanır. Işınlanacak test yeri 24 saat sonra, deri tipine göre 5-10 J/cm² UVA ile ışınlanır (Resim 3). Özel durumlarda UVB ile ışınlama gerekebilir.^{33,34} Işınlanmayan alan kontrol yeridir. Test ve kontrol yerleri opak bir malzeme ile kapatılarak 48 saat beklenir. 48, 72. saatler ile altıncı günde ve gerekirse ilerleyen günlerde de değerlendirmeler yapılır.² Bazı araştırmacılar 48 saatlik oklüzyonun daha duyarlı bir yöntem olduğunu öne sürmektedir.³⁵ Ancak bu durumda, ışınlama sonrası en önemli değerlendirme zamanı olan 72. saatin hafta sonuna gelmesi pratikte uygulama zorluğu yaratır. UVB ile ek testin ve geç okumaların katkı sağlamadığını bildiren yayınlar da vardır.³⁶ Günlere göre fotoyama testi protokolü Tablo 2'de özetlenmiştir.



Resim 3. Fotoyama testinde test yeri uygun dozda UVA ile ışınlanırken kontrol yeri opak bir malzeme ile korunur. (Özkaya E. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri kitabı 2015, ISBN 978-605-335-126-9 izniyle)

Tablo 2. Günlere göre fotoyama testi protokolü

Günler	Uygulama Basamağı
Pazartesi	<ul style="list-style-type: none"> Fotoalerjenler kapalı yama testi ilkelerine göre hazırlanır. Sırtın sol ve sağ yarısına (Test ve Kontrol yerleri) çift taraflı uygulanır.
Salı	<ul style="list-style-type: none"> 24 saat sonra Test ve Kontrol yerleri açılır. Kontrol yeri opak bir malzeme ile kapatılır. Test yeri deri tipine uygun dozda *UVA ile ışınlanır (<i>Fitzpatrick</i> deri tip II için 5 J/cm² / <i>Fitzpatrick</i> deri tipi III-IV için 10 J/cm²) UVA minimal eritem dozu hesaplanıp %50'si ile de ışınlama yapılabilir. Test yeri de opak bir malzeme ile kapatılır.
Çarşamba	
Perşembe	<ul style="list-style-type: none"> Işınlamadan 48 saat sonra Test ve Kontrol yerleri açılır. Her iki yer de yama testi değerlendirme ilkelerine göre değerlendirilir.
Cuma	<ul style="list-style-type: none"> Işınlamadan 72 saat sonra Test ve Kontrol yerleri değerlendirilir.
Cumartesi- Pazar	
Pazartesi	<ul style="list-style-type: none"> Işınlamadan sonraki 6. gün Test ve Kontrol yerleri değerlendirilir. Geç pozitifleşmeden şüphelenilirse sonraki günlerde değerlendirmeler devam eder.

*Ultraviyole (UV) B ile ışınlama gereken durumlarda 10 mJ/cm² veya UVB minimal eritem dozunun %50-75'i uygundur.^{33,34}

TESTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fotoyama testi de kapalı yama testi gibi *ESCD* kriterlerine göre³⁷ değerlendirilerek pozitif, negatif ve iritan reaksiyonlar belirlenir. UVA ile ışınlamadan hemen sonra bazı test alanlarında görülebilen eritem, genellikle iritan reaksiyon olup ilerleyen günlerde gerileyerek kaybolması beklenir. Fototoksik reaksiyon şüphesi varsa, alerjenle seyreltme dizileri oluşturulması, düşük doz UVA ile yeni test yapılması ve kontrol grubu testleri önerilmektedir.²⁵

Her alerjen iki defa test edilmiş olduğu için ışınlanmış test yerindeki ve ışınlanmamış kontrol yerindeki reaksiyonlar karşılaştırmalı olarak değerlendirilmeli ve değerlendirme formuna da bu şekilde kaydedilmelidir. Sonuç olarak fotoyama testi, aynı alerjenlerle yama testini de içinde barındıran kombine bir testtir.

Bir alerjenle fotoyama testinin pozitif olabilmesi için bu alerjenle pozitif reaksiyonun yalnızca ışınlanan test yerinde oluşup ışınlanmayan kontrol yerinde oluşmaması gerekir (Resim 4). Hem test yerinde hem de kontrol yerinde pozitif reaksiyon saptanması durumunda yama testi pozitif, fotoyama testi negatif kabul edilir. Buna karşılık, ışınlanan test yerindeki reaksiyonun kontrol yerindekinden daha güçlü olması hem yama testinin hem de fotoyama testinin pozitif olduğu, yani aynı madde nin hem kontakt alerjen hem fotoalerjen olduğu anlamına gelebilir.¹

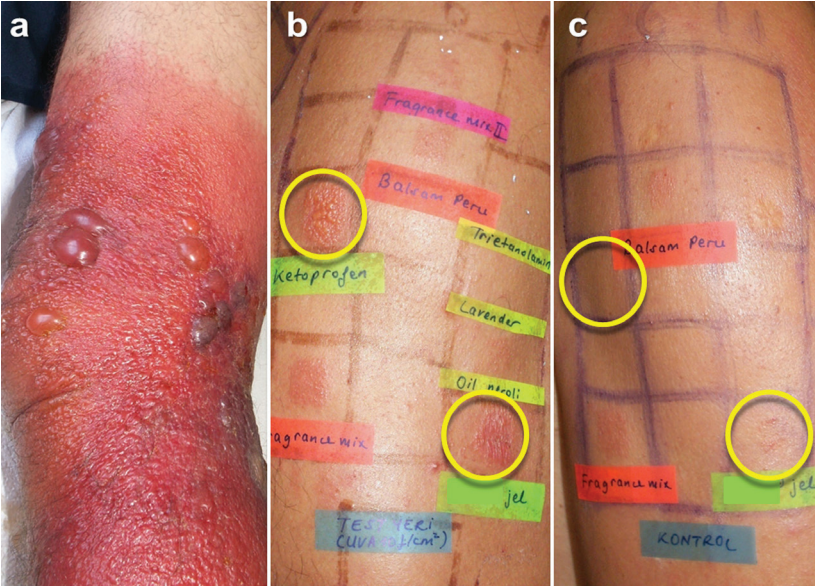
TESTİN YORUMLANMASI

Yorumlama aşamasında, fotoyama testinde saptanan fotoalerjenlerin klinikle uyumunun belirlenmesi gerekir. Burada da klasik yama testinin yorumlama aşamasındaki prensipler geçerlidir. Güncel klinikle uyumlu bulunan fotoalerjenler varsa fotoalerjik reaksiyon tanısı konur (Resim 4). Hasta bilgilendirilir ve alerji bilgi kartı düzenlenir.

Stratum korneumdan geçişi yeterli olmayan maddeler ve doğrudan kendisi değil de bir metaboliti fotoalerjen olan maddelerle yanlış negatif sonuç alınabileceği unutulmamalıdır.^{29,30}

KOMPLİKASYONLAR

Klasik yama testinde görülebilecek komplikasyonlara ek olarak fotoyama testinde UV yanığı, fotodermatoz alevlenmesi ve koku maddeleriyle test yerinde kalıcı hiperpigmentasyon şeklinde komplikasyonlar gelişebilir.



Resim 4. Bacakta ketoprofen içeren jel ile FAKD gelişen hastanın (a) ketoprofen jel ve ketoprofen ile fotoyama test yerinde pozitif (b), kontrol yerinde negatif reaksiyon (c). (Özkaya E. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri kitabı 2015, ISBN 978-605-335-126-9 izniyle)

Kaynaklar

1. Lachapelle J-M, Goossens A. Photopatch testing. In: Lachapelle JM, Maibach HI, eds. Patch testing and prick testing. A practical guide. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2009. p.83-8.
2. Özkaya E. Fotoyama testi. Diğer yama testleri. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p.381-97.
3. Palmer RA, White IR. Photopatch testing. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P, eds. Contact Dermatitis. 4th ed. Berlin: Springer Verlag, 2006. p.433-40.
4. Devos SA, Van Der Valk PG. Epicutaneous patch testing. Eur J Dermatol 2002;12(5):506-13.
5. Lee AY, Jung SY. Two patients with isoniazid-induced photosensitive lichenoid eruptions confirmed by photopatch test. Photodermatol Photoimmunol Photomed 1998;14(2):77-8.
6. Lee AY, Joo HJ, Chey WY, Kim YG. Photopatch testing in seven cases of photosensitive drug eruptions. Ann Pharmacother 2001;35(12):1584-7.
7. White IR. Photopatch test in a hydrochlorothiazide drug eruption. Contact Dermatitis 1983; 9(3): 237.
8. Goossens A. Photoallergic contact dermatitis. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2004;20(3):121-5.
9. Avenel-Audran M, Dutartre H, Goossens A, Jeanmougin M, Comte C, Bernier C et al. Octocrylene, an emerging photoallergen. Arch Dermatol 2010;146(7):753-7.
10. Gonçalo M, Ferguson J, Bonevalle A, Bruynzeel DP, Giménez-Arnau A, Goossens A et al. Photopatch testing: recommendations for a European photopatch test baseline series. Contact Dermatitis 2013;68(4):239-43.
11. Schram SE, Glesne LA, Warshaw EM. Allergic contact cheilitis from benzophenone-3 in lip balm and fragrance/flavorings. Dermatitis 2007;18(4):221-4.
12. Landers M, Law S, Storrs FJ. Contact urticaria, allergic contact dermatitis, and photoallergic contact dermatitis from oxybenzone. Am J Contact Dermat 2003;14(1):33-4.

13. Scheuer E, Warshaw E. Sunscreen allergy: A review of epidemiology, clinical characteristics, and responsible allergens. *Dermatitis* 2006;17(1):3-11.
14. European Multicentre Photopatch Test Study (EMCPPTS) Taskforce. A European multicentre photopatch test study. *Br J Dermatol* 2012;166(5):1002-9.
15. Sugiura M, Hayakawa R, Kato Y, Sugiura K, Ueda H. 4 cases of photocontact dermatitis due to ketoprofen. *Contact Dermatitis* 2000;43(1):16-9.
16. Foti C, Bonamonte D, Conserva A, Stingeni L, Lisi P, Lionetti N et al. Allergic and photoallergic contact dermatitis from ketoprofen: evaluation of cross-reactivities by a combination of photopatch testing and computerized conformational analysis. *Curr Pharm Des* 2008;14(27):2833-9.
17. Le Coz CJ, Bottlaender A, Scrivener JN, Santinelli F, Cribier BJ, Heid E et al. Photocontact dermatitis from ketoprofen and tiaprofenic acid: cross-reactivity study in 12 consecutive patients. *Contact Dermatitis* 1998;38(5):245-52.
18. Hausen BM. A 6-year experience with compositae mix. *Am J Contact Dermat* 1996;7(2):94-9.
19. Isaksson M, Bruze M. Photopatch testing. *Clin Dermatol* 1997;15(4):615-8.
20. Ljunggren B, Hindsén M, Isaksson M. Systemic quinine photosensitivity with photoepicutaneous cross-reactivity to quinidine. *Contact Dermatitis* 1992;26(1):1-4.
21. Gonçalves M, Figueiredo A, Gonçalves S. Hypersensitivity to thimerosal: the sensitizing moiety. *Contact Dermatitis* 1996;34(3):201-3.
22. Gonçalves M, Figueiredo A, Tavares P, Ribeiro CA, Teixeira F, Baptista AP. Photosensitivity to piroxicam: absence of cross-reaction with tenoxicam. *Contact Dermatitis* 1992;27(5):287-90.
23. Trujillo MJ, de Barrio M, Rodríguez A, Moreno-Zazo M, Sánchez I, Pelta R et al. Piroxicam-induced photodermatitis. Cross-reactivity among oxicams. A case report. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29(4):133-6.
24. Hariya T, Osawa J, Kitamura K, Ikezawa Z. Piroxicam has at least two epitopes for contact photoallergy. *J Dermatol Sci* 1993;6(3):219-24.
25. Palmer RA, White IR. Phototoxic and photoallergic reactions. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P, eds. *Contact Dermatitis*. 4th ed. Berlin: Springer Verlag, 2006. p.309-17.
26. Horio T. Allergic and photoallergic dermatitis from diphenhydramine. *Arch Dermatol* 1976;112(8):1124-6.
27. Doods-Goossens A, Chrispeels MT, De Veylder H, Roelandts R, Willems L, Degreef H. Contact and photocontact sensitivity problems associated with thiourea and its derivatives: a review of the literature and case reports. *Br J Dermatol* 1987;116(4):573-9.
28. Schauder S, Schröder W, Geier J. Olaquinox-induced airborne photoallergic contact dermatitis followed by transient or persistent light reactions in 15 pig breeders. *Contact Dermatitis* 1996;35(6):344-54.
29. Jansén CT, Wennersten G, Rystedt I, Thune P, Brodthagen H. The Scandinavian Standard photopatch test procedure. *Contact Dermatitis* 1982;8(3):155-8.
30. Bruynzeel DP, Ferguson J, Andersen K, Gonçalves M, English J, Goossens A et al. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. *JEADV* 2004;18(6):679-82.
31. Andrade P, Gonçalves M, Figueiredo A. Allergic contact dermatitis to decyl glucoside in Tinosorb M. *Contact Dermatitis* 2010;62(2):119-20.
32. Subiabre-Ferrer D, Esteve-Martínez A, Blasco-Encinas R, Sierra-Talamantes C, Pérez-Ferriols A, Zaragoza-Ninet V. European photopatch test baseline series: A 3-year experience. *Contact Dermatitis* 2019;80(1):5-8.
33. Emmett EA. Drug photoallergy. *Int J Dermatol* 1978;17(5):370-9.
34. Schwarze HP, Albes B, Marguery MC, Loche F, Bazex J. Evaluation of drug-induced photosensitivity by UVB photopatch testing. *Contact Dermatitis* 1998;39(4):200.
35. Batchelor RJ, Wilkinson SM. Photopatch testing- a retrospective review using the 1 day and 2 day irradiation protocols. *Contact Dermatitis* 2006;54(2):75-8.
36. Pollock B, Wilkinson SM. Photopatch test method: influence of type of irradiation and value of day-7 reading. *Contact Dermatitis* 2001;44(5):270-2.
37. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015;73(4):195-221.

16

Kozmetiklere Bağlı Reaksiyonlar

Zehra AŐIRAN SERDAR, Filiz CANPOLAT

Kozmetikler, kişisel bakım ürünleri, saç bakım ürünleri, tırnak bakım ürünleri ve güneşten koruyucuları içeren geniş bir yelpazeye sahiptir. Son yıllarda kozmetik sektöre yapılan yatırımlardaki artış ve gelişen teknoloji ile birlikte kozmetik ürünlerin daha güvenli olduğu ve bu sayede yan etkilerinin de azaldığı gözlenmektedir. Ancak bu gelişmelere rağmen, kozmetik ürün kullanımına bağlı alerjik reaksiyonlar görülmeye devam etmektedir. Kozmetik ürünlerden kaynaklanan alerjik reaksiyonlar, hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemekte ve yaygın bir dermatolojik problem olarak karşımıza çıkmaktadır. İnsanlığın varoluşundan beri kullanılmakta olan kozmetik ürünler, deriyi nemlendirmek, renklendirmek, koku vermek gibi kişinin kendini iyi hissetmesini sağlamakla beraber, hasarlı derinin tamiri, kırışıklıkların tedavisi, ultraviyoleye karşı korunma ve derinin bariyer fonksiyonunun güçlendirilmesi gibi etkilere sahiptir.¹

Kozmetikleri; bakım ürünleri (sabunlar, şampuanlar, diş macunları, temizleyici ve nemlendirici kremler), kokular (deodorant, tıraş losyonu ve parfümler) renklendiriciler (rujlar, göz farları ve ojeler), saç ürünleri (saç boyaları ve saça şekil verici ürünler) ve güneşten koruyucular olarak sınıflandırabiliriz.^{2,3,4}

Kozmetiklere bağlı deri reaksiyonlarının çoğu alerjik olmaktan çok iritasyona bağlı gelişmektedir. Günümüzde kozmetiklere bağlı dermatitlerin gerçek sıklığını tam olarak belirlemek zordur. Kuzey Amerika Kontakt Dermatit Çalışma Grubu, 5 yıl süren çalışmasında, yama testi yapılan 13.216 hastada %5,4 oranında kozmetiklere bağlı reaksiyon geliştiğini bildirmişlerdir.⁵ *Thyssen* ve ark. Danimarka'da yaptıkları bir çalışmada, kadınların %56,7'sinin ve erkeklerin %33,6'sının ömür boyu en az bir kez kozmetik kullandıktan sonra yan etki yaşadığını bildirmişlerdir.⁶ Yapılan çalışmalarda kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Kozmetiklere bağlı reaksiyonlar genellikle yüz, saçlı deri, göz kapağı ve aksilla gibi bölgelerde görülür.⁷

Kozmetik ürünlere bağlı gelişen reaksiyonları aşağıdaki şekilde sınıflandırabiliriz.^{3,8}

1. Kozmetik intolerans sendromu
2. Fotokontakt dermatit
3. Kontakt ürtiker
4. Kontakt dermatitler [iritan kontakt dermatitler (İKD), alerjik kontakt dermatitler (AKD)]
5. Akne / follikülit
6. Deri ve deri eklerinde renk değişikliği
7. Sistemik etkiler

KOZMETİK İNTOLERANS SENDROMU

Kozmetik intolerans sendromu, genellikle stresli kadınlarda, obsesif ve sürekli cildi ni temizleyenlerde veya kuru bir deri yapısına sahip olan kişilerde görülen, endojen ve ekzojen faktörlerin de rol oynadığı bir sendromdur. Bu sendromun tam olarak nedeni bilinmemekle birlikte, kozmetikleri tolere edemeyen hastalarda subjektif

veya objektif iritasyon ve gizli AKD, fotoalerjik kontakt dermatit, kontakt ürtikeryal lezyonlar, bazı hastalarda ise seboreik dermatit, rozase, atopik dermatit gibi endojen hastalıklar bulunabilir.^{8,9} Bu klinik tablo kadınların %62'si, erkeklerin %32'sinde görülür. Klinik olarak, sızlama, yanma, batma ve gerginlik gibi subjektif semptomlarla karakterize olup kaşıntı nadirdir.

Kozmetik intolerans sendromunda, en çok sabun ve şampuanlar sorumlu tutulmuştur. Deri tipine uygun olmayan hijyen ürünlerinin, sabunların, kozmetiklerin, güneş ürünlerinin kullanımı; özellikle *peeling* gibi kozmetik uygulamalar deride oluşan bu reaktiviteyi artırabilir. Bu rahatsızlık hissi, kozmetik ürünün uygulanması sonrası tekrarlar ve değişen sürelerle devam edebilir, bazen de kalıcı ve dayanılmaz olabilir. Kozmetik intoleransın oluşumunda alerjik mekanizmadan çok, enflamatuvar reaksiyon söz konusudur. Fizyopatolojik mekanizması çok açık olmamakla birlikte, atopik dermatit, seboreik dermatit gibi altta yatan hastalıkların derinin yapısındaki korneositler arasında yer alan koruyucu lipid bariyerin bozulması sonucu derinin iritanlara ya da dış uyaranlara karşı toleransını azaltabileceği ya da nörolojik hastalık varlığının, immünolojik nörotransmitter (*substance P*, *MS-H- α 1*) yoluyla kutanöz enflamatuvar yanıtı artırabileceği düşünülmektedir.¹

Tedavide, intoleransı başlatan ya da tetikleyen faktörler saptanmalı, kullanılan tüm kozmetik ürünler gözden geçirilmeli ve hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir. Genellikle tüm kozmetik ürünlerin belirli bir süre kesilmesi ve daha sonra kozmetiklerin tek ürün olarak başlanması önerilmektedir. Bu hastaların yeni kozmetik ürün seçimlerinde, krem veya losyon şeklinde olan ürünler yerine pudra şeklinde olanları tercih etmeleri, üç ayda bir kozmetikleri yenilemeleri, kimyasal güneş koruyucu içeren ürünleri seçmemeleri, krem veya toz şeklindeki fondötenleri tercih etmeleri önerilmelidir.¹⁰ Dismorfofobisi olan hastalarda ise psikiyatrik tedavi gerekebilir.^{8,10} Deri bakımına sınırlama getirilmeli, sabun ve deterjan kullanmadan su ile yıkama önerilmelidir.¹¹

FOTOKONTAKT DERMATİT

Kozmetik bir ürünün deriye uygulanması sonrasında, ultraviyoleye maruz kalınması sonucu gelişen bir reaksiyondur. Fotokontakt dermatitler kozmetiklere bağlı gelişen reaksiyonlar arasında sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Kozmetiklerin içinde bulunan kimyasallara bağlı gelişen bu reaksiyonlar fototoksik ve fotoalerjik olarak iki grupta incelenmektedir.

Fototoksik reaksiyonlar: Burada fotoaktif kimyasallar hücre hasarına yol açarak duyarlanma periyodu olmadan nonimmünolojik mekanizma ile reaksiyona neden olurlar.^{2,3,12} Klinikte eritem, hiperpigmentasyon ve büller gelişebilir. Güneş yanığı en sık rastlanan fototoksik reaksiyondur. Bazen fotoonikoliz veya psödoporfiri gözlenebilir. Ultraviyole dalga boyu ve kimyasal maddenin konsantrasyonunun yeterli olduğu durumlarda, sensitizasyon olmadan gelişebilen reaksiyonlardır. En sık tıraş losyonlarında bulunan "*musk ambrette*" ve 6-metilkumarin, bergamot yağı, Peru balzamu neden olmaktadır.¹³ Fototoksik dermatit lezyonları genellikle hızlı bir şekilde düzelenken, bazen pigmentasyon bırakabilir.

Fotoalerjik reaksiyonlar: Kişinin daha önce karşılaştığı ve duyarlandığı bir fotoalerjenle sonraki karşılaşmalarında deride ortaya çıkan gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Bu reaksiyonlarda, sensitizasyon için bir zamana ihtiyaç duyulmaktadır. Klinik olarak çok hafif eritem, deskuamasyon olabileceği gibi bazen çok ağır büllü tablolar görülebilir. Güneş koruyucuları içinde bulunan UVA ve/veya UVB gibi filtreler bazen şiddetli reaksiyonlara yol açabilirler. Benzofenon-3, dibenzoilmetan, paraamino benzoik asit (PABA), PABA esterleri, Parsol® 1789 ve sinnamatlar bunlara örnek olarak verilebilir.^{13,14} Bu ürünlere bağlı reaksiyon gelişen hastalara, kimyasal güneş koruyucuları yerine fiziksel güneş koruyucuların kullanılması önerilmektedir. Fotoalerjik reaksiyonlar, fototoksik reaksiyonlara göre daha yavaş iyileşebilirler, ancak kalıcı duyarlanma gelişebilir.³

KONTAKT ÜRTİKER

Kontakt ürtiker kozmetiklere bağlı istenmeyen reaksiyonlar arasında nadiren görülen, kaşıntı, generalize ürtiker ve anafilaksiye kadar değişebilen klinik tablolarla karşımıza çıkabilir.¹⁵ Kozmetiklerin içinde bulunan çeşitli kimyasal maddelere bağlı olarak immünolojik, nonimmünolojik ve bilinmeyen mekanizmalarla kontakt ürtiker oluşabilir. Şampuanlar ve parfümlerde bulunan asetik asit, alkol, Peru balzamu, formaldehid, sodyum benzoat, sorbik asit, ve sinnamik aldehide bağlı nonimmünolojik kontakt ürtiker olguları deride en çok kozmetiklere bağlı gelişen kontakt ürtikere sorumludur.^{8,14,16} Benzoik asit, akrilik monomer, alkoller, amonyak, benzofenon, dietil toluamid, formaldehid, kına, parabenler, polietilen glikol, salisilik asit ve sodyum sülfid gibi kimyasal maddeler ise, immünolojik mekanizma ile kontakt ürtikere yol açarlar. Saç rengini açan maddeler, saç boyaları, saç spreyleri, tırnak cilalarının içinde bulunan, amonyum persülfat, p-fenilendiaminin gibi kimyasal maddelerin kontakt ürtiker oluşturma mekanizması halen bilinmemektedir.¹⁶

KOZMETİK KONTAKT DERMATİTLER

Kozmetiklere bağlı kontakt dermatitler oldukça sıktır. Tanıda ilk aşama öykü ve dermatitin dağılım özelliklerinin değerlendirilmesidir. Kuşku duyulan bir madde varsa, yama testi yapılan kadar, düşük alerjenik özeliği olan maddelerin kullanılması önerilmelidir.

Hasta Hikayesinin Rolü

Kozmetik kontakt dermatiti olan pek çok hasta, genellikle kullandığı kozmetik ürünlerde son zamanda hiçbir değişiklik yapmadığını söyler. Çoğu hastada kozmetik kontakt dermatit yeni bir kozmetik ürüne bağlı gelişir, fakat hasta ürünle durum arasında bağlantı kurarak ürünü değiştirir, eski ürüne geri döner ve bu durumu dermatit için gittiği doktora söylemez. Bu hikayenin yanıltıcı yönüdür. Başka bir senar-

yoda ise hasta bir ürünü örneğin, evde kullandığı el sabununu değiştirir ancak diğer maruz kaldıklarını elimine etmez (el nemlendiricileri ve işte kullandığı el sabunu gibi). Yine problem geçmeyeceği için kullanmayı bıraktığı ürünün neden olmadığını düşünür. Son olarak hasta bir ürünü uzun süredir kullanırken dermatit meydana geldiyse o ürünü suçlamaz. Ancak bu aldatıcı olabilir çünkü hasta önceden duyarlı olmadığı halde zamanla alerjen duyarlılığı gelişmiş veya ürünün formülasyonu değişmiş olabilir. Bu sebeplerden dolayı hikaye yanıltıcı olabilir. Yalnızca hikayeye göre tanı konulmamalı, yama testi yapıldıktan sonra hikaye ile doğrulanarak tanıya varılmalıdır.¹⁷

Kozmetiklere Bağlı Kontakt Dermatit Dağılımı

Kontakt dermatitin tanısında primer ipucu tutulum yeridir. Göz kapağı dermatiti, lateral yüz dermatiti ve el dermatitinde daima kozmetik kontakt dermatiti düşünülmelidir. Yerleşim özellikleri ve asimetrik tutulum varlığı da kontakt dermatiti işaret edebilir.

Göz Kapağının Kozmetik Kontakt Dermatiti

Göz kapakları, özellikle üst göz kapağı derisi, ince stratum korneum ve epidermis nedeniyle cildin en hassas bölgelerinden biridir. Saçlı deride, yüzde veya ellerde kullanılan herhangi bir madde, göz kapaklarında alerjik veya iritan ekzematöz kontakt dermatit nedeni olabilir. Havadaki polen, toz ve her türlü uçucu maddeler önce ve sadece göz kapaklarını etkileyebilir. Parmakların az miktarda alerjenle kirlenmesi, vücudun başka bir yerinde az veya hiç görünür dermatit belirtisi olmadığı halde, göz kapaklarına yeterli materyalin aktarılmasıyla dermatitle sonuçlanabilir.¹⁸

Göz kapaklarında belirgin ödem, genellikle zehirli sarmaşık veya saç boyası dermatitinin özelliğidir. Göz kapakları ve periorbital alan dermatiti, temel olarak saçlara, yüze veya tırnaklara uygulanan kozmetiklerden kaynaklanır. Bazı kozmetik ürünlerinin uygulandığı yerlerde etkilenme olmayacağı, uzak yerde belirtiy verebileceği akılda tutulmalıdır. Bu özellikle şampuan, saç kremi ve oje için geçerlidir. Benzer şekilde, yüz kremleri ve makyaj ürünlerine bağlı (fondöten losyonları ve bazıları) alerjik ve iritan reaksiyonlar yüzün diğer bölgelerinde belirtiy vermeden, göz kapakları ile sınırlı kalabilir.¹⁹

Göz kapaklarının alerjik ve iritan kontakt dermatitleri klinik bulgularla ayırt edilemeyebilir. Fakat alerjik tipte kaşıntı daha ön plandayken, iritan tipte yanma ön plandadır.

Göz kozmetiklerindeki potansiyel iritan maddeler genellikle zayıf etkilidir. Bir reaksiyonun tetiklenmesi için genellikle tekrarlayan maruziyet gereklidir. Ayrıca kişisel özellikler de dermatitin ortaya çıkmasında önemlidir. Güçlü iritan maddelerle temasta olduğu gibi, maruz kalan kişilerin tümü tepki göstermeyebilir.

Göz kapağı kontakt dermatitine sık neden olan kozmetik maddeler arasında şampuan, saç kremi, yüz temizleyicileri, makyaj temizleyicileri, maskara, oje, akri-

lik tırnaklar, makyaj süngerleri, kirpik bigudileri ve ellerden transfer edilen alerjenler yer alır. Yaygın alerjenler altın, kokular, formaldehit ile ilgili koruyucular, metilzotiyazolinon ve kokamidopropil betain ile ilişkili alerjenleri içerir.^{17,20}

Yüz Kontakt Dermatit Paternleri

Yüz kontakt dermatitinin dört genel yerleşim paterni; yüzün laterali, yüzün merkezi, tek taraflı baskınlık ve tam yüz tutulumudur. Her patern, farklı bir olası neden için şüphe uyandırmalıdır.

Lateral yüz dermatiti, kulak önü, kulak arkası bölgesi, çene çizgisi ve/veya lateral boyun bölgesinde en çok şampuan ve/veya saç kreminin durulama sırasında bu alanlar üzerinde aşağı doğru inmesiyle oluşur. Yanak, burun, çene ve alın bölgelerini içeren merkezi yüz dermatiti, yüzüklerden salınan altın, makyaj malzemeleri ile bulaş ve diğer nemlendirici, kırışıklık kremleri veya topikal ilaçlara bağlı görülebilir. Yüzün tamamını etkileyen dermatitler, havada bulunan kontakt ajanlar, yüz temizleyicileri, makyaj malzemeleri, nemlendiriciler ve ilaçlar ile tetiklenmektedir. Tek taraflı fasiyal dermatitte kaynak, çoğunlukla dışarıdan ellerle taşınan tırnak kozmetikleri, nemlendiriciler ve sabunlardır. Kozmetik serisi ile yapılan yama testi sonuçlarının negatif çıkması durumunda *ROAT* (*repeated open application test*) yapılabilir. Demodikozu ekarte etmek için kazıma testi önerilmektedir. Kaçınılması gereken önemli bir kozmetik de zor tolere edilen pudra bazlı nemlendiricilerdir. Kozmetik nemlendiricileri tolere edemeyen hastalarda, kanola yağı, zeytinyağı veya hindistan cevizi yağı gibi yumuşak nemlendiriciler denenebilir.^{2,17}

Yüzün Pigmentli Kontakt Dermatiti

Yüzün pigmentli kontakt dermatiti yüzde kahverengi-grimsi pigmentasyonla karakterize kozmetik öneme sahip bir dermatozdur. Son derece hafif, hatta subklinik, kontakt dermatitlere bağlı postenflamatuvar hiperpigmentasyon olduğu gösterilmiştir. Yüzün tamamını tutabileceği gibi en sık alın, zigomatik ve temporal bölgelerde yerleşim gösteren koyu kahverengi-grimsi renk değişikliği şeklindedir. Sıklıkla anilin boyaları, hidroksisitronelal, benzil salisilat, esansiyel yağlar (*ylang-ylang* yağı ve *yasemin* yağı) gibi kozmetiklerin içinde bulunan kimyasal maddelere bağlı geliştiği bilinmektedir. Uygulanan yama testleri ile sadece kaşıntı olan olgularda pozitiflik tespit edilebilir. Şüpheli kozmetiklerle temasın kesilmesi, enflamatuvar semptomları hızla iyileştirir ve birkaç ay sonra pigmentasyonun kaybolduğu görülebilir.^{17,22}

Saçlı Derinin Kozmetik Kontakt Dermatiti

Saçlı deri, kozmetik ürünlerle temas dermatitine karşı oldukça dayanıklıdır. Saça uygulanan ürünler sıklıkla göz kapaklarında, yüz, boyun ve ellerde dermatite neden

olurken, saçlı deride reaksiyon olmayabilir. Bu kuralın istisnaları saçlı deride belirgin reaksiyona neden olabilen parafenilendiamin, gliseril ve amonyum tiyoglikolattır. Ayrıca perma solüsyonları ve saç boyaları saçlı deride aylarca kalabilen ağrılı ciddi iritan reaksiyonlara ve alkalın yanıklara neden olabilir.^{17, 23}

Dudakların Kozmetik Kontakt Dermatiti

Dudaklarda keilit ve vermilyon sınırını aşan eritem olduğunda yama testi yapılması düşünülebilir. Eğer üst ve alt dudak eşit olarak etkilenmişse, dudak balzamu ve dudak kozmetiklerindeki lanolin, propolis, propil gallat ve lezzet / koku vericileri en olası alerjenlerdir. Eğer alt dudak, üst dudakla göre daha fazla tutulmuş veya bir taraf diğerinden daha fazla tutulmuşsa, kokamidopropil betain veya propilen glikol gibi alerjenleri içeren diş macunu etken olabilir.¹⁷

Boynun Kozmetik Kontakt Dermatiti

Boyun da göz kapakları ve genital bölge gibi çok hassastır. Durulanan şampuan, saç kremi ve yüz temizleyicileri, yüz veya saçtan aşağı doğru boyun anterolateral bölgesinde alerjik kontakt dermatite neden olurlar. Dermatitin kıvrımlar üzerinde belirginleşmesi halinde şüphe daha da yüksektir. Parfümler, spreyin püskürtmeye bağlı dairesel paternine uygun olacak şekilde boyun bölgesi alerjik kontakt dermatinin sık görülen nedenidir.²⁴

Koltuk Altının Kozmetik Kontakt Dermatiti

Deodorantlar, ter önleyiciler (antiperspirant) ve tıraş preparatları, aksiller bölge kontakt dermatininin yaygın nedenlerindedir. En sık görülen alerjenler kokular ve Peru balzamıdır. Tıraş bıçaklarındaki metalin içeriğindeki nikel genellikle aksillada alerjik kontakt dermatinin potansiyel nedenidir. Koltuk altı dermatininin ayırıcı tanısında tıraşa bağlı iritan kontakt dermatit, folikülit, invers psoriasis ve aksiller granüler parakeratoz düşünülmelidir.²⁵

Genital Bölgenin Kozmetik Kontakt Dermatiti

Vulvar bölgedeki pigmentasyon nedeniyle hafif eritem olduğunda fark edilmeyebilir ancak hastanın yanma batma gibi şikayetleri olabilir. Vulvanın iritan veya alerjik kozmetik kontakt dermatininin potansiyel nedenleri arasında kadın hijyen spreyleri, temizleyiciler ve deodorantlar yer alır.²⁶ Vulvada en sık alerjik reaksiyona neden olduğu bilinen beş madde doğal koku karışımı, Peru balzamu, benzokain, koku karışımı ve kuaterniyum 15'dir. Bir araştırmada jinekolojik seride en sık saptanan alerjen olarak terkonazol bildirilmiştir.²⁷

Anal Bölgenin Kozmetik Kontakt Dermatiti

Anal pruritusun en yaygın nedeni kötü hijyendir. Bu sorun giderilmesine rağmen, kaşıntının devam etmesi durumunda, sıklıkla koruyucu maddelere (metilizotiazolinon, iyodopropinilbütütkarbat, parabenler ve formaldehit), kokulara ve propilen glikole bağlı gelişen kontakt dermatit düşünülmelidir. Temizlik için ıslak mendil kullanımı da içerdiği koruyucu maddeler nedeniyle anal bölgede sıklıkla alerjik kontakt dermatite neden olabilir.²⁸

Tırnak Ünitesinin Kozmetik Kontakt Dermatiti

Tırnak kozmetiklerine bağlı kontak dermatit, tırnak ünitesinden ziyade sıklıkla yüz, göz kapakları ve boyunda ektoptik kontakt dermatite neden olur. Tırnak akrilatları alerjik kontakt dermatitin en sık görülen sebebidir. Yama testinde en sık saptanan akrilatlar 2-hidroksietil metakrilat ve 2-hidroksipropil metakrilattır. Bunlar izole yüz lezyonlarına neden olabileceği gibi paronişi, pterijyum gibi lezyonlara da neden olabilmektedirler.^{29, 30}

Tedavi

1. Alerjenlerden kaçınmanın yanı sıra aşağıdaki semptomatik tedavi önerilebilir:
 - a. Topikal veya sistemik steroidlere başlamadan önce yama testi yapılması önerilir
 - b. Hafif-orta şiddette lokalize dermatitlerde topikal kortikosteroid
 - c. Orta ve şiddetli dermatit durumunda sistemik kortikosteroid
 - 0.5–1.0 mg/kg prednizolon veya eşdeğeri
2. Sadece zayıf alerjen özelliği olan kozmetik ürünler kullanılmalıdır.
 - a. Bu durum en az sekiz hafta veya yama testi yapılana kadar devam etmelidir.
 - b. Kullanılan ürünlerin, koku alerjenleri, formaldehit ve serbestleştiricileri, izotiyazolinonlar, iyodopropinil bütütkarbat, propilen glikol, lanolin, p-fenilendiamin, akrilatlar, toluen-sülfonamid formaldehit reçinesi, klorheksidin, kloroksilenol ve kimyasal güneşten koruyucular içermemesi gerekir.
 - c. Yüzde lezyon varsa makyajdan kaçınılmalıdır.
3. Gerekli önlemler ve sekiz hafta süreyle semptomatik tedaviye rağmen düzelme olmazsa kozmetik kontakt dermatit olasılığı düşük olduğu için tedavi kesilebilir.¹⁷

KOZMETİK AKNE

Kozmetik amaçlı bakım kremleri ve kapatıcıların kullanılmasına bağlı akne görülebilmektedir. Genellikle kozmetik ürünün birkaç ay kullanımından sonra görülen, çoğunlukla komedonların baskın olduğu ve enflamatuvar lezyonların görülmediği bir tablo şeklindedir. Sıklıkla da kapalı komedonlar ortaya çıkar. Özellikle saçlara

uygulanan pomadlar alın ve şakaklarda akneye neden olabilir. Sorumlu ürünler kesildikten sonra yavaşça 6-8 hafta içinde düzelmeye görülür.³¹ Komedojenik olarak bilinen maddeler, ürün içindeki konsantrasyonlarına ve diğer maddelerle etkileşime bağlı olarak her zaman ve kullanan her kişide komedon oluşturmayabilir. Lanolin, izopropil palmitat, izopropil miristat, butil stearat, oktil palmitat, izosetil stearat, kakao yağı, serbest yağ asitleri, susam yağı, vazelin ve balmumu içeren kozmetikler gibi komedojenik olduğu bilinen maddeler komedonal akneye yol açabilmektedir. Akneli hastaların, var olan lezyonları pudra veya fondöten ile kapatmaya çalışması da yeni akne gelişimi ile sonuçlanabilmektedir. Tedavide akneye neden olan ürünün kesilip, yağsız kozmetikler yani komedojenik maddeleri içermeyen ürünlerin kullanılması önerilmelidir. Topikal tedavi genellikle komedonlar için yeterlidir. Şiddetli enflamatuvar lezyonlarda sistemik tedavi gerekebilir.³²

KOZMETİKLERİN SİSTEMİK ETKİLERİ

Kozmetiklerin günlük kullanımına bağlı bölgesel cilt problemleri ve kimyasal maddelerin emilmesinden kaynaklanan sistemik etkiler görülebilir. Kozmetik ürünlerde toksik olabilen elementler için uygun kalite kontrolü ve maksimum sınırlar için gerekliliklere dikkat edilmesi gerekmektedir. Yasalarla, kozmetikte kimyasal elementler için maksimum sınır getirilmiş olsa da, dünya çapında standartlaşma eksikliği vardır.

Dudaklar ve göz bölgesinde kullanılan kozmetiklere ait toksik elementlerin per-kütan emilim ve yutulabilme olasılığı nedeniyle, bunların potansiyel riskleri diğer lokalizasyonlara göre daha yüksek olup, kanserojen riskleri de daha fazladır.

İki tür kozmetik uygulaması vardır: Bazıları kısa bir süre sonra durulanırken diğerleri birkaç saat boyunca deri ile temas halinde kalır. Deri yüzeyinde kalıcı ürünlere bağlı sistemik etki görülme riski yüksektir. Kozmetiklerdeki potansiyel toksik elementler ön planda renklendirici ajan olarak kullanılan mineral pigmentlerle ilgilidir. Ayrıca kozmetiklerin içinde yaygın olarak bulunan, Gram negatif ve pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal etkili fenoksietanolün %1'e kadar olan konsantrasyonları güvenilir görülmektedir. Zayıf bir duyarlandırıcı olan fenoksietanol ile gözlerde iritasyon, iritan kontakt dermatit ve nadiren alerjik reaksiyon görülebilmektedir.³³

Kaynaklar

1. Pons-Guiraud. Intolerance to cosmetics. In: Pons-Guiraud A, Vigan M, eds. Allergies and Cosmetics. Paris: Expansion Scientifique Française; 2004. p. 37-80.
2. Castanedo-Tardan MP, Zug KA. Patterns of Cosmetic Allergy. *Dermatol Clin* 2009;27(3): 265-80.
3. Kaymak Y, Tırnaksız F. Kozmetik Ürünlere Bağlı İstenmeyen Yan Etkiler. *Dermatose* 2007;6(1):39-48
4. Borlu M. Kozmetiklerle Oluşan Kontakt Alerji Paternleri. *Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics* 2012;5.
5. Marks JG, Belsito DV, DeLeo VA, et al. North American Contact Dermatitis Group patch test results for the detection of delayed type hypersensitivity to topical allergens. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 911-918.

6. Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, et al. The prevalence and morbidity of sensitization to fragrance mix I in the general population. *Br J Dermatol.* 2009;161:95–101.
7. Castanedo-Tardan MP, Zug KA. Patterns of cosmetic contact allergy. *Dermatol Clin* 2009 Jul;27(3):265-80.
8. Rietschel RL, Fowler JF. Allergy to preservatives and vehicles in cosmetics and toiletries. In: Rietschel RL, Fowler JF, eds. *Fisher's Contact Dermatitis*. 5th ed. Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 211–259.
9. Berndt U, Elsner P, Marks JG: Cosmetic intolerance. In: Dunitz M, ed. *Handbook of contact dermatitis*. 1st ed. 2000. p. 115-118.
10. Draleos ZD: Treating the patient with multiple cosmetic product allergies. *Postgrad Med* 2000;107(7):70-77.
11. Amin S, Maibach HI. Cosmetic intolerance syndrome: pathophysiology and management. *Cosmetic Dermatol.* 1996; 9(1):34-42.
12. Gunia-Krzyżak A, Słoczyńska K, Popiół J, Koczurkiewicz P, Marona H, Pękala. Cinnamic acid derivatives in cosmetics: current use and future prospects. *E.Int J Cosmet Sci.* 2018;40(4):356-366.
13. Rietschel RL, Fowler JF. Photocontact dermatitis. *Fisher's contact dermatitis*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. p. 397-411.
14. De Groot AC, White IR. Cosmetics and skin care products. In: Rycroft RJG, Menne T, Frosch PJ, Lepoittevin JP, eds. *Textbook of contact dermatitis*. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2001. p. 661-685.
15. Bhatia R, Alikhan A, Maibach HI. Contact urticaria: present scenario. *Indian J Dermatol* 2009 Jul;54(3):264-8.
16. Rietschel RL, Fowler JF. Contact urticaria. *Fisher's contact dermatitis*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. p. 581-604.
17. Zirwas MJ. Contact Dermatitis to Cosmetics. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019; 56(1): 119-128.
18. Amin KA, Belsito DV. The aetiology of eyelid dermatitis: a 10-year retrospective analysis. *Contact Dermatitis.* 2006; 55(5): 280–285.
19. Pascher F. Adverse reactions to eye area cosmetics and their management. *J Soc Cosmet Chem F* 1982; 33:249
20. Rietschel RL, Warshaw EM, Sasseeville D et al. North American Contact Dermatitis Group. Common contact allergens associated with eyelid dermatitis: data from the North American Contact Dermatitis Group 2003-2004 study period. *Dermatitis* 2007; 18(2):78–81.
21. Maibach HI, Engasser P. Management of cosmetic intolerance syndrome. *Clin Dermatol* 1988; 6(3):102–107.
22. Rorsman H. Riehl's melanosis. *Int J Dermatol.* 1982; 21(2): 75-8.
23. Frosch PJ, John SM. Clinical Aspects of Irritant Contact Dermatitis. In: Frosch PJ, Menne T, Lepoittevin JP, eds. *Contact Dermatitis*. Springer; 2006. p.255-258.
24. Jacob SE, Castanedo-Tardan MP. A diagnostic pearl in allergic contact dermatitis to fragrances: the atomizer sign. *Cutis* 2008; 82(5): 317–318.
25. Taghipour K, Tatnall F, Orton D. Allergic axillary dermatitis due to hydrogenated castor oil in a deodorant. *Contact Dermatitis* 2008; 58(3): 168-9.
26. Lewis FM, Shah M, Gawkrödger DJ. Contact sensitivity in pruritus vulvae: patch test results and clinical outcome. *Am J Contact Dermat* 1997; 8(3):137–140.
27. O'Gorman SM, Torgerson RR. Allergic contact dermatitis of the vulva. *Dermatitis* 2013; 24(2): 64-72.
28. Zoli V, Tosti A, Silvani S, Vincenzi C. Moist toilet papers as possible sensitizers: review of the literature and evaluation of commercial products in Italy. *Contact Dermatitis* 2006; 55(4): 252-4.
29. Gonçalo M et al. Allergic contact dermatitis caused by nail acrylates in Europe. An EECDRG study. *Contact Dermatitis* 2018; 78(4): 254-260.
30. Paley K, English JC 3rd, Zirwas MJ. Pterygium inversum unguis secondary to acrylate allergy. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58 (2Suppl): 53–54.
31. Korting HC, Borelli C, Scohölmann C. Acne vulgaris. Role of cosmetics. *Hautarzt* 2010; 61: 126-31.
32. Draelos ZD, DiNardo JC. A re-evaluation of the comedogenicity concept. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 507-12.
33. Dréno B, Zuberbier T, Gelmetti C, Gontijo G, Marinovich M. Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33 Suppl 7:15-24.

Meslek Dermatozları

17.1 Mesleksen Kontakt Dermatitler.....	527
17.2 Mesleksen Ürtiker ve Anjioödem.....	537

17.1

Mesleksel Kontakt Dermatitler

Ülker GÜL

Mesleksel kontakt dermatitler (MKD), işte çalışmaya başladıktan sonra iş ortamında bulunan maddelerin temasına bağlı olarak ortaya çıkan kontakt dermatitleri (KD) tanımlar. MKD mesleksel deri hastalıklarının %90-95'ini oluşturur. Yayınlarda görülme sıklığı farklılıklar içermektedir.¹⁻⁵ *Milam* ve ark. MKD insidansının %10 ile %17,6 arasında tahmin edildiğini; hafif olguların genellikle bildirilmediği için gerçek prevalansın daha yüksek olabileceğini öne sürmüşlerdir.⁴ En yüksek insidans oranları kuaförlerde görülmektedir (yılda 97/10.000), bunu fırıncılar (33/10.000) ve çiçekçiler (24/10.000) izlemektedir.^{6,7,8} Ülkemizde yapılan bazı çalışmalara ait kısıtlı veriler olsa da, global olarak MKD'lerin sıklığı hakkında detaylı bilgi bulunmamaktadır. MKD ciddi anlamda işgücü kaybına ve maddi kayba neden olur.¹⁻⁴ MKD en sık ellerde gözlenir.¹⁻⁵ Mesleksel el ekzeması yaşam kalitesinde azalmaya ve depresyona da sebep olur.⁹

TANIM

Mesleksel kontakt dermatitler; mesleksel iritan kontakt dermatit (MİKD), mesleksel alerjik kontakt dermatit (MAKD), mesleksel fototoksik KD, mesleksel fotoalerjik KD ve *airborne* KD olmak üzere farklı şekillerde gözlenebilir. Patogenezleri mesleksel olmayan KD'ler ile aynıdır. MAKD ve MİKD'nin görülme sıklıkları yayınlara göre farklılık gösterse de; klasik olarak MKD'li olgularının %80'ini MİKD, %20'sini MAKD'lerin oluşturduğu kabul edilir.¹⁻¹¹ Fotokontakt KD'ler içinde en sık gözlenen fototoksik reaksiyondur.^{12,13}

MKD tanısı, *Mathias* kriterleri ile yapılır:

1. Klinik görünüm KD ile uyumlu mu?
2. Muhtemel iritan veya alerjen maddeler ile iş yerinde temas var mı?
3. Lezyonların anatomik dağılımı mesleksel maruziyet ile uyumlu mu?
4. KD'nin başlangıcı ile maruziyet arasında zamansal olarak ilişki var mı?
5. Mesleksel olmayan maruziyetler dışlandı mı?
6. Şüpheli iritan ve/veya alerjene maruz kalınan işten uzaklaştırıldığında dermatit düzeliyor mu?
7. Yama veya provokasyon testleri ile olası bir alerjik neden saptanmış mı?

Yedi sorudan oluşan bu ankette dört soruya evet yanıtı mesleksel ilişkiyi doğrulamak için yeterlidir.^{1-5,14-17}

MKD'LERİN ORTAYA ÇIKMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER^{1-5,10-13,18-23}

- **Yaş:** İritanlara duyarlılık yaşla birlikte azalır.
- **Cinsiyet:** Kadın ya da erkek olmanın gerçekten iritan KD gelişiminde bir etkisi olup olmadığı belirsizdir. MKD'ler ile ilgili yayınlarda işin özelliklerine ve çalışan kişilerin cinsiyet yoğunluğuna göre farklı cinsiyet bilgileri yer almaktadır. Örneğin alkalilere bağlı iritan reaksiyon, kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir.
- **İrk:** Siyah ırkta beyazlara göre daha az reaksiyon oluşmaktadır.
- **Atopik yapı:** MAKD'de atopik kimselerde daha sık gözlenir. Atopik dermatit öyküsü bulunanlarda, çevresel iritanlara maruz kalındığında el ekzeması oluşma riski daha fazladır. Atopik dermatitli kişilerde MKD oluşma riski diğer bireylere kıyasla 13,5 kat daha çok olduğu gözlenmiştir.
- **Çevresel faktörler:** Islak iş, tekrarlayan ıslanma ve kuruma KD oluşumunu kolaylaştırır. Soğuk, sıcak ve rüzgar gibi hava durumu değişiklikleri de iritasyonu artırıcı etkenler arasında yer almaktadır. Sıcak nemli ortamda kimyasallar terlemeyle erir ve sonucunda deri ile temas ederek dermatit oluşumu kolaylaştırır. Düşük nemli ortam ise deride kuruma ve epidermal bariyerde bozulmaya neden olur. Kronik friksiyon, tekrarlayan mikrotravmalar ile epidermal bariyerin ayrışması KD oluşumunu artırıcı etkenlerdir.
- **Spesifik mesleksel riskler:** Endojen ve çevresel faktörlere ek olarak, mesleğe özgün riskler de önemlidir. Riskli mesleklerin ortak yönü suya, çözücü/kostik maddelere ve/veya mikrotravmalara yaygın maruziyet olmasıdır.

MESLEKSEL KONTAKT DERMATİTLERDE KLİNİK

Hastalık genellikle alerjik ya da iritan maddenin sık olarak temas ettiği ellerde (%80), daha az olarak yüzde (%10) gözlenir. MİKD ve MAKD'nin klinik görünümü sıklıkla klasik olarak gözlenen KD'ler ile benzerdir. Lezyonların görünümü ile bazı olgularda MİKD ile MAKD ayrımı yapılamayabilir. KD bir iş yerinde çok sayıda kişide gözleniyor ise MİKD, sporadik olarak gözleniyor ise MAKD lehinedir. Ancak iş yerinde her işçi aynı işi yapmıyor olabilir. Bu nedenle kişinin işi ile ilgili tüm detaylar öğrenilmelidir.¹⁻⁵

Mesleksel iritan kontakt dermatitte kaşıntıya ek olarak batma, yanma, acı ve ağrı semptomu gözlenirken, MAKD'de kaşıntı vardır.²³ Koruyucu eldiven kullanmayan atopik olmayan bireylerde, elde MKD sıklıkla simetrik olarak her iki elin dorsal yüzünde başlar. Ek olarak parmakların dorsal yüzü, interdigital bölgeler ve periungual bölgelerde de lezyonlar gözlenir. Atopik olmayan bireylerde akut dönemde palmar bölgedeki deride stratum korneum kalındır ve yapısı bozuk değildir; bu nedenle

palmar bölge başlangıçta tutulmaz.^{1-5,8,9} Ellerin dorsal yüzü ve interdigital bölgedeki lezyonlar, deri hasarının en erken uyarı işareti olarak değerlendirilmelidir. Bu aşama, işçinin tahriş edici madde ile temastan kaçınması ve/veya işten uzaklaştırılmasının gerektiği zamandır.⁹ Kronik MKD varlığında palmar bölgede likenifikasyon ve ragatlar ortaya çıkar. Kronik seyirli lezyon varlığında, periungual bölgedeki lezyonlar 'ekzema tırnağı' adı verilen tırnak değişikliklerine neden olabilir. Eldiven kullanan kişilerde lezyonlar, el tutulumu olmaksızın ön kolda gözlenebilir.¹⁻⁵

Genel olarak vücudun kapalı alanları, cinsel organlar veya ayaklarda lezyon varlığı mesleksi kökene işaret etmez, ancak istisnalar gözlenebilir.²⁴ MKD'ler daha az sıklıkta, el ve yüz dışında vücudun herhangi bir yerinde de gözlenebilirler. Bu durumda bazı olgularda tanı koymak zor olabilir. Hastaların iş sırasında kullandığı giysileri, işi nedeni ile temas ettiği maddeler ayrıntılı gözden geçirilmelidir. Örneğin iş amacı ile giydiği çizme ayak ve bacakta KD'ye neden olabilir. Etken maddenin kıyafetlere bulaşması ile sırtın üst bölgesi, aksilla ve ayaklar gibi diğer vücut bölgelerinde; iş kıyafetlerinin yağ veya gres yağı gibi sıvılar ile kirlenmesine bağlı bacaklarda, uyluklarda ve karında lezyon gözlenebilir. Bazen de etken maddenin el ile taşınması sonucunda (taharetlenme vb ile) genital bölgede lezyonlar ortaya çıkabilir.^{1-5,18}

Bir diğer temas yolu da havadır. Havada asılı partiküllere direkt maruziyet sonucu ile sıklıkla yüzde, boyun V'sinde, el sırtında ve açık ise ön kol ekstansör yüzünde dermatit oluşur. Hava ile ilişkili KD daha az sıklıkta yaka, kemer bölgesi, fleksural alanlar, ayakkabı ve çorapların proksimal kısımlarında gözlenebilir.^{1-3,19} Üst göz kapağının tutulumu, bu hastaları saf fotosensitiviteden ayırt etmek için yararlı bir işarettir. Ayrıca 'Wilkinson üçgeni' ve çene altı gibi kısımların tutulumu da *airborne* KD'yi düşündürür.²⁵

Mesleksi iritan kontakt dermatit klinik olarak; akut iritan dermatit, iritan reaksiyon, gecikmiş akut iritan dermatit, kümülatif iritan KD, kronik iritan dermatit, travmatik iritan dermatit, püstüller ve akneiform dermatit, eritematöz olmayan iritasyon, sübjektif iritasyon ve friksiyonel dermatit gibi farklı şekillerde gözlenebilir. Bu geniş klinik spektrum bazen tanı koymayı geciktirebilir. MİKD'ler içinde en sık gözlenen kronik kümülatif KD'dir. Bu reaksiyonun ortaya çıkmasında su, sabun, yağ, çözücü gibi iritanlara kronik maruziyet ile tekrarlayan sürtünme ve mikrotravmalar rol oynar.¹⁹

RİSKLİ MESLEKLER VE RİSKLİ MADDELER

Mesleksi kontakt dermatitler için riskli olan meslekler aşağıda sunulmaktadır:^{1-5,8}

- *MİKD için riskli olan meslekler:* Fırıncılar, kasaplar, aşçılar, temizlikçiler, inşaat işçileri, diş teknisyenleri, çiçekçiler, mutfakta çalışanlar, kuaförler, ev işi yapanlar, bahçıvanlar, metal işçileri, motor mekanik işçileri, hemşireler, ressamlar, matbaacılar, çatı ustaları ve benzeridir.
- *MAKD için riskli olan meslekler:* Yapıştırıcı, dolgu macunu, reçine kullanan ve/veya plastik kullanan işçiler; çiftçiler, çimento teması olan işçiler, yapı işçileri, diş teknisyenleri, çiçekçiler, cam işçileri, grafikerler, bahçıvanlar, deri tabaklayıcılar, boyacılar, ilaç veya kimya sanayi işçileri, lastik işçileri, tekstil işçileri, çatı işçileri, ağaç işçileri ve benzeridir.

İritan maddeler arasında su, asitler, alkaliler, adezivler, kozmetikler, deterjanlar, çözücüler, metal işlerinde kullanılan çalışma sıvıları, mineral lifler, okside edici ve indirgeyici ajanlar, antimikrobik koruyucular, plastik materyaller, pestisitler, ilaçlar, boyalar, kauçuk, sebzeler, meyveler; et, balık, deniz ürünleri, bitkiler sayılabilir. MİKD yaygın olarak sabun ve su gibi zayıf iritan maddelere kümülatif/kronik maruziyetten kaynaklanır. Daha güçlü iritan maddeler (asitler, bazlar, deterjanlar) hemen klinik semptomlara yol açabilir. MİKD oluşumunda soğuk, sıcak, rüzgar gibi hava durumu, atmosferdeki nem oranı, ultraviyole teması, çalışma ortamının ıslak olması gibi faktörler de önemli rol oynar.^{1-5,18,19,22}

Mesleksi alerjik kontakt dermatit izotiazolinon içeren biositler, kromat, kobalt, boyalar, esans ve parfümler, formaldehit, formaldehit reçineleri, (met)akrilatlar, bitki ve ağaçlar, lastik üretimi için kullanılan kimyasallar nedeni ile ortaya çıkar.² MAKD'ye sık olarak neden olan alerjenler potasyum dikromat, epoksi reçinesi ve kauçuk katkı maddeleridir. Kroma bağlı AKD sıklıkla çimento ile temas eden inşaat işçilerinde gözlenir. Son yıllarda çimentoya eklenen ferröz sülfat ile kromun alerjenik özelliği azaltılmıştır. Nikel, metal ile temas edilen mesleklerdeki MAKD etkenlerinden biridir. Nikele bağlı ellerde ortaya çıkan KD'de ıslaklık ve atopi de risk oluşturur. Lateks içeren ürünlere üretim aşamasında çeşitli kimyasal maddeler eklenmektedir. Bu maddeler de KD'ye neden olabileceğinden, yama testi serilerinin bu maddeleri içermelerine dikkat edilmelidir (merkaptto karışımı, karba karışımı, tiuram karışımı, siyah kauçuk karışımı). Epoksi reçinesi; boya, kaplama, yapıştırıcılar, plastik ürünler, elektrik malzemeleri gibi ürünlerde bulunduğu için özellikle inşaat sektöründe ve daha az olarak diş sektöründe çalışanlarda etken olarak saptanır. Bu alerjenler dışında çalışılan iş ortamının özelliklerine göre birçok alerjen lezyondan sorumlu olabilir.¹⁻²¹

ETKENLERİN BELİRLENMESİ

Kontakt dermatitten korunmada temel yaklaşım, etken olan maddenin tespitidir. Etken maddeyi tahmin edebilmek için hastanın mesleğinin sadece ne olduğunun öğrenilmesi yeterli değildir. Etken ajanın tesbiti için bazı olgularda iş yerinde çalışma ortamını görmek de gerekebilir. Bir dedektif gibi hastadan detaylı anamnez alınmalıdır. Öyküde öğrenilen hastalık başlangıcı ile işe başlama arasında zamansal uyum, cinsiyet, atopi varlığı, sık el yıkama alışkanlığı, iş yeri çalışma koşulları (ıslak ortamda çalışma gibi), iş nedeni ile temas edilen maddeler, iş yerinde benzer hastalıklı kişilerin varlığı gibi birçok faktör detaylı öğrenilmelidir. Ayrıca daha önce KD öyküsünün ve işe girmeden önce herhangi bir kontakt duyarlılık öyküsünün bulunup bulunmadığı da önem taşır. Ayrıca koruyucu yöntemleri kullanıp kullanmadığı; kullanıyor ise hangi koruyucu yöntemleri nasıl kullandığı da öğrenilmelidir.

1-6,18-20,22-24,26,27

Öncelikle lezyonların görünümü ve öyküdeki veriler ışığında MİKD ile MAKD ayrımı yapılmaya çalışılmalıdır. Bazen bu ayrım yapılamayabilir. MAKD düşünülen olgularda etken olan maddeyi tespit edebilmek amacı ile yama testi yapılır. Öyküdeki veriler ışığında hangi seriler, maddeler ve ürünlere karşı test yapılacağı

belirlenir. Günümüzde birçok meslek grubu için ticari yama testi serileri bulunmaktadır. Eğer temas edilen madde iritan ya da koroziv değilse iş yerinde temas eden madde(ler) ile de test yapılması gerekebilir. Ancak iş yerinde temas edilen maddelerin uygulanmasında dikkatli olunmalıdır. İş yerindeki maddeler yapısına göre uygun taşıyıcı ile dilüe edilerek uygulanır. Bazen iş nedeni ile işlem görmüş ara ya da son ürün de lezyonlardan sorumlu olabilir. Bu nedenle gerekirse doktorun hastanın çalıştığı iş yerini de görmesi hem etken maddeyi ve hem de test materyelini belirlemede yararlı olacaktır. Lezyon görünümü ve anamnez ile MİKD ile MAKD ayrımı yapılamıyorsa, şiddetli bir reaksiyon oluşumundan korunmak için, özellikle iş yerinde bulunan maddeler ile yama testinden önce 'açık uygulama testi' yapılmalıdır.^{1-5,18,28}

Uygulama yapılan maddenin özelliğine göre, eğer gerekli ise yama testi okuma günü uzatılmalıdır. Pozitiflik gözlenen maddenin meslek ile ilişkisi belirlenmelidir. Takiben hastaya alerjen maddeler ve nelere temastan sakınması gerektiği ayrıntılı anlatılır ve yazılı olarak verilir.^{1-5,18-24} Eğer fotoalerjik KD kuşkusu varsa ilgili alerjenler ile fotoyama testi yapılmalıdır.¹⁻⁴

KORUNMA VE ÖNLEMLER

Öncelikle riskli meslekler için, iş başvuruları sırasında olgular KD açısından değerlendirilmelidir: Atopi öyküsü, kuru deri varlığı, KD öyküsü, nikel gibi sık rastlanılan alerjenler ile daha önce temas ve duyarlılık öyküsü öğrenilmelidir.^{2-5,18-24} Tedavide altın kural, etken olan maddenin temasından korunmaktır. İşin özelliğine göre etken maddeye/maddelere özel korunma stratejileri belirlenmelidir. Korunmada etkili olan faktörler şunlardır:

Eğitim: MKD'den korunmada eğitimin rolü çok önemlidir. Çalışılan yerin ve temas edilen maddelerin özelliklerine göre temasın önlenmesi veya azaltılması eğitimle sağlanabilir.^{1-5,16,18-25} Eğitim, işe ilk alınmada, henüz temas gerçekleşmeden yapıldığında daha da etkilidir.²⁹ İşe özel koruyucu eldiven, bariyer krem ve giysiler gibi koruyucu ekipman kullanımının önemi ve kullanım şekli öğretilmeli ve alışkanlık haline getirilmelidir.^{1-5,18,21,22,27,29,30}

Hastalara su ve sabun temasının bile iritasyona neden olabileceği anlatılmalıdır.^{1-5,18,21,22,27,29} Günde 2 saatten fazla su teması, günde 20 defadan fazla el yıkama, günde 20 defadan fazla el dezenfektanı kullanımı önemli risk faktörüdür.⁴ Nemlendiriciler, derinin bariyer fonksiyonunun onarımında rol oynarlar. Bir tarafa nemlendirici krem uygulanmış ve diğer tarafa tedavi uygulanmamış hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarda, nemlendiricilerin iyileşmeyi hızlandırdığı gözlenmiştir. Başka bir çalışmada ise yoğun lipid içeren nemlendiricilerin, daha az lipid içeren nemlendiricilere göre daha iyi koruma sağladığı gözlenmiştir. Nemlendiriciler iritan KD üzerinde daha çok etkilidirler. Seramid içeren temizleyici ve nemlendiriciler tedavide de etkili bulunmuştur.^{1-5,18,22,27,29}

Etken olan maddelerin kaldırılması veya azaltılması: Buna en iyi örnek, çimento ile temas sonrası KD'ye neden olan hegzavalan kromun, çimentoya konulan demir sülfat ile azaltılmasıdır. Böylece çimento ile temas eden mesleklerde kromata

bağlı alerjik KD oluşumu azalmış ve ciddi iş gücü kaybı da engellenmiştir. Çimento ile temas eden meslek çalışanlarında kromata bağlı alerjik KD prevalansının 6 yıllık sürede %11'den %3'e düştüğü görülmüştür.^{1,2,3,4,5,22,26,30}

Etken olan maddenin daha az zararlı bir madde ile değiştirilmesi: Su soğutma sistemlerinde kullanılan propilen glikol yerine daha az duyarlanma yapan çinko borat ile değiştirilmesi buna bir örnektir.^{1,2,3,22}

Kaplamalar: Bazı uygulamalarda alternatif bulunamıyorsa teması önleyecek bariyer kaplamalar kullanılabilir.^{22,31}

Teknik koruma önlemleri: Gerekli durumlarda iş yerinin havalandırılması, iş giysilerinin usulüne uygun seçimi-kullanımı- temizlenmesi gibi teknik koruma düzenlemeleri yapılmalıdır. Eller hem KD yapmayacak ve hem de tam koruma sağlayacak bir materyelden işe özel olarak hazırlanmış eldivenler ile korunmalıdır. İşe göre eldiven seçimi altta eldiven bölümünde anlatılacaktır. Buharlaştan iritan ya da alerjenik maddelerin varlığında yüz gibi açık deri alanları ve solunum sistemi de korunmalıdır.^{1-3,7,18,19,27} Ortak kullanım alanlarındaki eşyaların (kapı kolları, yazışma için kullanılan kağıtlar gibi) kontamine olmamasına dikkat edilmelidir.^{1,2,3}

Bariyer krem kullanımı: Bariyer kremler (BK) eskiden yanlış bir nitelemeye 'gizli eldiven' olarak tanımlanmıştır, ancak günümüzde ideal bir koruyucu BK olmadığı bilinmektedir.^{6,22,27,29,32-41} İritanlara karşı önerilen koruyucular ve konsantasyonlarına örnekler şunlardır: Allantoin (%0,5-2), kakao yağı (%50-100), dimetikon (%1-30), gliserin (%20-45), petrolatum (%30-100), çinko oksit (%1-25) gibi.⁴²

Bazı alerjenlere karşı şelatör içeren BK'ler üretilmiştir. Örneğin, dietilenetriamin pentaasetik asit (DEPA), nikel için kullanılan şelatör ajanlardan biridir.^{43,44} Bir yama testi çalışmasında, DEPA'nın, nikel göre daha az oranda olsa da, kobalt klorür, bakır sülfata karşı da şelatör etkisi olduğu gözlenmiştir.⁴³ Ancak şelatör madde içeren bariyer kremlerin etkinliği tahmin edildiği kadar da çok yüksek bulunmamıştır.

Bazı maddeler bazı alerjenlerden korunma amacı ile önerilmektedir: Nikel için EDTA, 5 kloro-7-iodo-8-quinolinol (*clioquinol*), propilen glikol, petrolatum, lanolin ve katyon değişim reçineleri; *urushiol* için *quaternium-18 bentonite* gibi.^{33,35,44} Sodyum lauril sülfat ve sodyum hidroksile bağlı deneysel iritan KD'de, topikal perfloropolieter fosfatın (*Fomblin HC/P2*) etkili olduğu bildirilmiştir.³⁵ Çinko içeren kremlerin latekse bağlı alerjik KD'yi önlediği ya da geciktirdiği tespit edilmiştir.³⁶ Buna karşın kuaförler için önerilen alüminyum klorhidratlı koruyucu krem tahmin edilenden daha az etkili bulunmuştur.³⁸

Bariyer kremler genellikle ilaç ruhsatlı değildir. Bazı BK'ler de sadece ticari isimleri ile literatürde yer almaktadır. Patent nedeni ile bazı BK'lerin içerikleri (hangi maddelerin ne miktarda bulunduğu) tam olarak bilinmemektedir.^{32,45,46}

Bariyer kremlerin tek başlarına ne kadar başarılı oldukları bilinmemektedir: Bazı ürünlerin alerjeni yeteri kadar bloke edici özelliği yoktur; bazılarının da taşıyıcısından farklı etkisi yoktur.^{41,42,46,47} Koruma önlemleri olmaksızın bariyer krem kullanımının daha düşük etkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁸

Diğer yandan BK'nin kendisine yapışan iritan ve alerjen maddelerin deriye penetrasyonunu artıracığı ve böylece KD'yi şiddetlendirebileceği öne sürülmektedir. Ayrıca BK'lerin kendileri de ender de olsa KD'ye neden olabilir.²⁹

Eldiven kullanımı: Eldiven kullanımı en iyi koruyucu önlemlerin başında gelir.¹⁻⁵ Bir eldivenin yapısına göre koruduğu maddeler Tablo 1 ve 2’de yer almaktadır.⁵ Eldivenlerin bazı maddelerin temasını engelleyemediği de bilinmelidir. Örneğin çeşitli kimyasallar, özellikle organik moleküller lateks eldivenden hızla penetre olabilir. Bu durumda plastik eldiven tercih edilmelidir. Dolayısıyla korunulması hedeflenen maddelere uygun yapıda eldiven seçilmesi gerekmektedir.^{18,22,29,49} Eldivenler ve koruma düzeyleri Tablo 1 ve Tablo 2’de özetlenmiştir.⁵

Eldivene karşı da KD gelişebileceği unutulmamalıdır. Eldivenler de hem iritan ve hem de alerjik KD’ye neden olabilirler. Bu durum ter, eldiven dokusunun deriye sürtünmesi ve eldivenin yapısındaki iritan ve/veya alerjen özellikteki maddelerin etkisi ile ortaya çıkar.^{27,32,45,50-54} Lateks içeren eldivenler en sık KD etkenlerinden biridir. Özellikle KD’si bulunan olgulara eldiven giymesi önerilirken, lateks duyarlılığı da göz önüne alınmalıdır. Ayrıca mesleki nedenler ile eldiven kullanan kişilerde ortaya çıkan el ekzemalarında lateks akla gelmelidir.^{2,3,18,22,27,32,45,51-54} Lateks içermeyen eldivenlerin de KD’ye neden olabileceği unutulmamalıdır. Eldiven kullanılmasına rağmen KD bulguları gerilemeyen ya da tekrar reaksiyon gözlenen olgularda kullanılan eldiven ile de yama testi yapılmalıdır.^{22,51-54}

Tablo 1. Eldivenler ve koruma seviyeleri⁵

	Kimyasal koruma	Biyolojik koruma	Dayanıklılık
Lateks	Kötü	En iyi	İyi
Nitril	İyi	İyi	İyi
Vinil	Zayıf	Kötü	Kötü
Neopren	İyi	İyi	İyi

Tablo 2. Eldivenlerin kimyasal maddelere karşı koruma düzeyleri⁵

Eldiven yapısı	Kimyasal koruma	
	İyi	Kötü
Lateks	Su	Kimyasalların çoğu
Nitril	Su, organik çözücülerin çoğu, hidrokarbonların çoğu, yağlar, gres yağı, bazı asitler ve bazlar	Ketonlar, aromatikler, klorlu hidrokarbonlar, esterler, bazı asitler
Vinil	Su, asitler, bazlar, yağlar, gres yağı, peroksitler, aminler	Organik veya petrol bazlı çözücüler, aldehitler
Neopren	Su, alkoller, fenoller, peroksitler, asitler, hidrokarbonlar, bazlar	Halojenli ve aromatik hidrokarbonlar

Diyet: Bazı alerjenler diyet ile alındıklarında da reaksiyona neden olabilir. Diyet iki ana başlık altında incelenir:

- a. *Etken olan alerjeni içeren eliminasyon diyeti:* Nikel allerjisi olan olgulara metal boruda beklemiş su, metal kapta pişirilen veya saklanan yemekler ile metal çaydanlık kullanımının hastalığı artırabileceği anlatılmalıdır. Ayrıca soya ve soya içeren ürünler gibi (unu, sosu, eti, peyniri) nikelden zengin bazı besinlerin tüketimi de nikel duyarlılığında etkili bir faktördür. Bir çalışmada disülfiram ile birlikte düşük nikel diyeti, nikel sensitif kronik el ekzemasında etkili bulunmuştur.⁵⁵ *Stuckerf* ve ark. düşük kobalt diyetinin de dizidrotik ekzemada etkili olduğunu gözlemişlerdir.⁵⁶ Kobalt duyarlılığı bulunan kişiler kayısı, fasulye, bira, pancar, lahana, karanfil, kakao, çikolata, kahve, karaciğer, fındık, deniz tarağı, çay ve tam tahıllı unlardan kaçınmalıdırlar.⁵⁷
- b. *Çapraz reaksiyon veren besinlerin eliminasyonu:* Muz, kivi, avokado, şeftali, mango, armut, incir, kiraz, erik, domates, patates, kestane, kereviz, fındık ve diğer kabuklu çerezler lateks ile çapraz reaksiyon verirler. Acılı ve asitli meyve suları, tarçın, vanilya, konserve sebzeler, ketçap, chili sos, şarap, çikolata, öksürük şurupları, alkolsüz içkiler ve domates de Peru balzamu ile çapraz reaksiyon veren besinlerdir.^{51,32,45,46}

TEDAVİ VE PROGNOZ

Mesleksel kontakt dermatit tedavisinde altın standart etken maddeyle temasın engellenmesidir. MKD tedavisi klasik KD tedavisi ile benzerdir.^{1-5,14,16} Prognozun değerlendirildiği çalışmalarda MKD iyileşme oranları eskiden %30-50 civarında iken, günümüzde %78-84'lere çıkmıştır. Bunda iş yerlerinde riskten korunmak için alınan koruyucu önlemler, erken tanı ve tanı sonrası alınan önlemler önemli rol oynamaktadır. Bazı ciddi MKD olgularında iş değişikliği gerekli olabilir. Ancak iş değiştirme ile hastalığın prognozu arasındaki ilişkiyi inceleyen bazı çalışmalarda iş değişikliğinin prognozda düzelme sağlamadığı da gözlenmiştir.^{1-5, 7,18,19,27}

Kaynaklar

1. Gül Ü. Mesleksel kontakt dermatitler. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2011;4(1):49-57.
2. Frosch PJ, Kügler K. Occupational contact dermatitis. In: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP, eds. Contact Dermatitis. 5th ed. Berlin-Heidelberg: Springer; 2011. p. 831-40.
3. Rietschel RL, Fowler JF. Occupational dermatitis. In: Rietschel RL, Fowler JF, Fisher AA, eds. Fisher's Contact Dermatitis. 6th ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. p. 484-519.
4. Milam EC, Nassau S, Banta E, et al. Occupational contact dermatitis: An update. J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:3283-93.
5. Hollins LC, Flamm A. Occupational contact dermatitis evaluation and management considerations. Dermatol Clin 2020;38 329- 38.
6. Diepgen TL. Occupational skin-disease data in Europe. Int Arch Occup Environ Health 2003;76(5):331-8.

7. Dickel H, Kuss O, Blesius CR, Schmidt A, Diepgen TL. Occupational skin diseases in Northern Bavaria between 1990 and 1999: a population-based study. *Br J Dermatol* 2001;145(3):453-62.
8. Bimbi C, Martini L. Occupational hand dermatitis: Clinical features, prevention and treatment. *J Dermat Cosmetol* 2018;2(1): 00047. Doi: 10.15406/jdc.2018.02.00047
9. Cvetkovski RS, Zachariae R, Jensen H, Olsen J, Johansen JD, Agner T: Quality of life and depression in a population of occupational hand eczema patients. *Contact Dermatitis* 2006;54:106-11.
10. Mathias CG. Contact dermatitis and workers' compensation: criteria for establishing occupational causation and aggravation. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1989;20:842-8.
11. Rietschel RL, Mathias CG, Fowler JF Jr et al. North American Contact Dermatitis Group. Relationship of occupation to contact dermatitis: evaluation in patients tested from 1998 to 2000. *Am J Contact Dermat* 2002;13(4):170-6.
12. Kucenic MJ, Belsito DV. Occupational allergic contact dermatitis is more prevalent than irritant contact dermatitis: a 5-year study. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(5):695-9.
13. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Occupational skin disease in Finland. An analysis of 10 years of statistics from an occupational dermatology clinic. *Int Arch Occup Environ Health* 1988;60(2):89-94.
14. Mathias CG. Occupational dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1988;19(6):1107-14.
15. Mathias CG. Contact dermatitis and workers' compensation: criteria for establishing occupational causation and aggravation. *J Am Acad Dermatol* 1989;20(5 Pt 1):842-8.
16. Lampel HP, Powell HB. Occupational and hand dermatitis: a Practical approach. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56(1):60-71.
17. Ingber A, Merims S. The validity of the Mathias criteria for establishing occupational causation and aggravation of contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2004;51:9-12.
18. Lushniak BD. Occupational contact dermatitis. *Dermatologic Therapy* 2004;17:272-7.
19. Belsito DV. Occupational contact dermatitis: etiology, prevalence, and resultant impairment/disability. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(2):303-13.
20. Diepgen T L, Coenraads P J. The epidemiology of occupational contact dermatitis. In: Kanerva L, Wahlberg JE, Elsner P, Maibach HI, eds. *Handbook of Occupational Dermatology*. 1st ed. Berlin: Springer Verlag; 2000. p. 3-16.
21. Hogan D J, Tanglertsampan C. The less common occupational dermatoses. *Occup Med* 1992;7:385-40.
22. Chew AL, Maibach HI. Occupational issues of irritant contact dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76:339-46.
23. Pacheco KA. Occupational dermatitis: How to identify the exposures, make the diagnosis, and treat the disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:583-91.
24. Sasseville D. Occupational contact dermatitis. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology* 2008;4(2): 59-65.
25. Gupta SK, Monika, Gupta V, Deepika. An overview of airborne contact dermatitis. *Air Water Borne Diseases* 2016;5:1.
26. Dear K, Toholka R, Nixon R. Occupational skin disease in mining: an Australian case series. *Archives of Environmental & Occupational Health*. 2020. Doi: 10.1080/19338244.2020.1857674.
27. Gül Ü. Kontak dermatitde koruyucu hekimlik. 'Dermatolojide Koruyucu Hekimlik Özel Sayısı'. *Türkiye Klinikleri J Dermatol Special Topics* 2010;3(2):57-63.
28. Holness DL. Occupational dermatosis. *Current Allergy and Asthma Reports* 2019;19: 42.
29. Brown T. Strategies for prevention: occupational dermatitis. *Occupational Medicine* 2004;54:450-7.
30. Bauer A, Kelterer D, Bartsch R, et al. Skin protection in bakers' apprentices. *Contact Dermatitis* 2002; 46(2):81-5.
31. Sprigle AM, Marks JG Jr, Anderson BE. Prevention of nickel release with barrier coatings. *Dermatitis* 2008;19(1):28-31.
32. Schalock PC, Zug KA. Protection from occupational allergens. *Curr Probl Dermatol* 2007;34:58-75.
33. Gawkrödger DJ, Healy J, Howe AM. The prevention of nickel contact dermatitis. A review of the use of binding agents and barrier creams. *Contact Dermatitis* 1995;32(5):257-65

34. Slade HB, Fowler J, Draelos ZD, Reece BT, Cargill DI. Clinical efficacy evaluation of a novel barrier protection cream. *Cutis* 2008;82(4 Suppl):21-8.
35. Schliemann-Willers S, Wigger-Alberti W, Elsner P. Efficacy of a new class of perfluoropolyethers in the prevention of irritant contact dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2001;81(6):392-4.
36. Modak S, Gaonkar TA, Shintre M, Sampath L, Caraos L, Geraldo I. A topical cream containing a zinc gel (allergy guard) as a prophylactic against latex glove-related contact dermatitis. *Dermatitis* 2005;16(1):22-7.
37. Draelos ZD. Hydrogel barrier/repair creams and contact dermatitis. *Am J Contact Dermat* 2000;11(4):222-5.
38. Perrenoud D, Gallezot D, van Melle G. The efficacy of a protective cream in a real-world apprentice hairdresser environment. *Contact Dermatitis* 2001; 45(3):134-8.
39. Fowler JF Jr. Efficacy of a skin-protective foam in the treatment of chronic hand dermatitis. *Am J Contact Dermat* 2000; 11(3):165-9
40. Fowler JF Jr. A skin moisturizing cream containing Quaternium-18-Bentonite effectively improves chronic hand dermatitis. *J Cutan Med Surg* 2001;5(3):201-5.
41. Schliemann S, Wigger-Alberti W, Elsner P. Prevention of allergy by protective skin creams: possibilities and limits. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129(26):996-1001.
42. Bikowki JB. Hand eczema: Diagnosis and management. *Cutis* 2008;82(Suppl 4):9-15.
43. Wöhrl S, Kriechbaumer N, Hemmer W, Focke-Tejkl M. A cream containing the chelator DTPA (diethylenetriaminepenta-acetic acid) can prevent contact allergic reactions to metals. *Contact Dermatitis* 2001; 44(4):224-8.
44. Torres F, das Graças M, Melo M, Tosti A. Management of contact dermatitis due to nickel allergy: an update. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2009;2 39-48.
45. Zhai H, Maibach HI. Protection from irritants. *Curr Probl Dermatol* 2007;34:47-57.
46. Saary J, Qureski R, Pal da V et al. A systematic review of contact dermatitis treatment and prevention. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 845-55.
47. Berndt U, Wigger-Alberti W, Gabard B, Elsner P. Efficacy of a barrier cream and its vehicle as protective measures against occupational irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2000;42(2):77-80.
48. Winker R, Salameh B, Stolkovich S et al. Effectiveness of skin protection creams in the prevention of occupational dermatitis: results of a randomized, controlled trial. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82(5):653-62.
49. Nielsen NH, Linneberg A, Menne T et al. The association between contact allergy and hand eczema in cross-sectioned surveys 8 years apart. *Contact Dermatitis* 2002;47:71-7.
50. Bauer A, Schmitt J, Bennett C, Coenraads PJ, Elsner P, English J, Williams HC. Interventions for preventing occupational irritant hand dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jun 16;(6):CD004414.
51. Taylor JS, Erkek E. Latex allergy diagnosis and management. *Dermatologic Therapy* 2004;17:289-301.
52. Charous BL, Tarlo SM, Charous MA, Kelly K. Natural rubber allergy in the occupational setting. *Methods* 2002;27:15-21.
53. Sussman GL, Beeshold DH. Allergy to latex rubber. *Ann Intern Med* 1995;122:43-6.
54. Rose RF, Lyons P, Horne H, Wilkinsons M. A review of the materials and allergens in protective gloves. *Contact dermatitis* 2009;61:129-37.
55. Sharma AD. Disulfuram and low nickel diet in the management of hand eczema: a clinical study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72(2):113-9.
56. Stuckert J, Nedorost S. Low-cobalt diet for dyshidrotic eczema patients. *Contact Dermatitis*. 2008;59(6):361-5.
57. What diet regimens are recommended for cobalt-sensitive dyshidrotic eczema (dyshidrosis) (pompholyx)?<https://www.medscape.com/answers/1122527-5301/what-diet-regimens-are-recommended-for-cobalt-sensitive-dyshidrotic-eczema-dyshidrosis-pompholyx> (18.06.2021 tarihinde alıntilandı).

17.2

Mesleksel Ürtiker ve Anjioödem

Zerrin ÖĞRETMEN

Mesleksel hastalıklar arasında en sık görüleni mesleksel dermatozlardır. Bu dermatozlar; kontakt dermatit (alerjik, iritan), kontakt ürtiker, akne, fiziksel etkenlere bağlı dermatozlar, deri ülserleri, yanıklar, pigmentasyon bozuklukları, deri kanseri şeklinde görülebilir.

Mesleksel dermatozların çoğunu kontakt dermatitler oluşturur. Kontakt ürtiker ve anjioödem çok daha nadirdir, ancak yaşamsal önem taşıyabilirler. Kontakt ürtiker, ürtiker belirtileri ile seyrederken, şiddetli klinik formlarda sistemik bulgular tabloya eklenebilir ve anjioödem ortaya çıkabilir.

Temas sonrası kontakt ürtikere olan pek çok madde bildirilmiştir; lateks, boyalar, ilaç ve kimyasal ürünler (formaldehit, akrilatlar, lastik kimyasalları, benzoik asit), koku maddeleri, nikel, bitkiler bunlar arasındadır.^{1,2,3,4,5}

Mesleksel ürtiker ve anjioödem en sık görüldüğü iş kolları, sağlık sektörü, yemek endüstrisi, kozmetik üretimi, laboratuvarlar, tarım, temizlik ve inşaat sektörüdür. Kontakt ürtiker, alerjenle temastan kısa süre sonra ortaya çıkar, saatler içinde kaybolur. İmmünolojik ve nonimmünolojik olarak iki alt gruba ayrılır.⁶

İMMÜNOLOJİK KONTAKT ÜRTİKER

Alerjen spesifik IgE aracılıdır, önceden bir maddeye karşı duyarlılık kazandıktan sonra alerjene spesifik IgE'nin üretilmesi sonucu oluşur. Mast hücrelerine bağlanan alerjen spesifik IgE, histamin, lökotrienler, prostaglandinler başta olmak üzere çeşitli mediyatörlerin salınmasına neden olur. Bu mediyatörler de vazodilatasyon, ödem, mukus salgısı ve hava yollarındaki düz kasların kasılmasına yol açarlar.^{1,6}

NONİMMUNOLOJİK KONTAKT ÜRTİKER

Mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Antihistaminlere yanıt vermeyişi, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara daha iyi yanıt vermesi, patogenezinde prostaglandinlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir.^{1,6}

Kontakt ürtikere, ürtiker dışı deri belirtileri eklenirse, kontakt ürtiker sendromu olarak isimlendirilir. Kontakt ürtiker sendromu evre 1'de bölgesel ürtiker, evre 2'de

yaygın ürtiker, evre 3'te ise ürtiker, astım, rinokonjunktivit, bazen gastrointestinal belirtiler görülür. Evre 4 ise ürtiker ve anafilaksi ile kendini gösterir.^{6,7} Kontakt ürtiker sıklığı yaş ilerledikçe azalmaktadır.

Protein kontakt dermatit, yemek endüstrisinde çalışanlarda, veterinerlerde ve balıkçılarda siktir. Besin işleyicileri dokundukları proteinlerle (örneğin balık, kabuklu deniz ürünleri) duyarlanırlar, daha sonra proteinle temas ettiklerinde kontakt ürtiker ortaya çıkar.⁸ Büyük molekül ağırlıklı proteinler ancak hasarlı epidermisten geçebildiği için atopik dermatit protein kontakt dermatitine yatkınlık oluşturabilir.¹ Finlandiya'dan bildirilen bir çalışmada mesleki kontakt ürtiker ve protein kontakt dermatit olgularının %46'sında aynı zamanda solunum yolu alerjisi olduğu saptanmıştır. En sık rastlanan etken doğal kauçuk lateks, asit anhidritleri (karboksilik asit türevi), un ve inek kılı olarak bildirilmiştir.⁹

Sağlık çalışanlarında mesleki kontakt ürtiker gelişimi normal popülasyona göre daha yüksek orandadır. Lateks içeren eldivenler sağlık çalışanları (doktor, diş hekimi, hemşire) tarafından enfeksiyonlardan korunma amacıyla sık kullanılmaktadır. Sağlık çalışanları hijyen amacıyla sık el yıkadıkları ve dezenfektan kullandıkları için deride duyarlılık kolaylaşır. Hassas deriye temas eden lateks eldivenler ve diğer kimyasal maddeler kontakt ürtiker ve anafilaksiye neden olabilir. Ayrıca sonda kullananlar, eldiven kullanan ev kadınları ve temizlik işçileri de risk altındadır. Balon, emzik, kondom da lateks proteini içerebilir. Bazı meyveler (muz, kivi, avokado, kestane gibi) lateks ile çapraz reaksiyon verebilmektedir. Fransa'da yapılan bir çalışmada genel nüfusta lateks alerjisi oranı %0,7 iken sağlık çalışanlarında %17 oranında bildirilmiştir.³

Duyarlı kişilerde eldiven kullanımı sonrası kaşıntı ve lokalize ürtiker ortaya çıkar (tip I alerji) ve bazı olgularda anafilaksi ve ölüme kadar uzanan şiddetli reaksiyonlar oluşabilir. Delme testi ve lateks spesifik IgE ile duyarlılık tespit edilebilir.³ Lateks alerjisi olanlara lateks içermeyen, nitril veya izopren içeren eldivenler önerilmektedir. Vinil (PVC) eldivenlerin bariyer özelliği zayıf olduğundan önerilmemektedirler. Vajinal, rektal muayene ve cerrahi uygulamalar öncesinde hastada lateks alerjisi mutlaka sorgulanmalıdır. Mukozaya lateks teması anafilaksiye varan reaksiyonlara neden olabilir. Lateks duyarlılığı olan kişilere alerjilerini belirten bileklik veya kolye taşımaları önerilmektedir.³

Bir diş hekimliği fakültesinde yapılan çalışmada lateks eldivene bağlı semptomların prevalansı %5 bulunmuştur. Lateks eldiven alerjisini artıran risk faktörleri; kişisel alerjik hastalık öyküsü (atopik dermatit, ürtiker, kaşıntı ve kauçuk alerjisi), haftada 18 saatten fazla eldiven kullanma süresi, günde üçten daha fazla eldiven kullanma olarak bildirilmiştir.¹⁰ Almanya'dan bir bildiri de pudrasız eldiven kullanımı ile lateks alerjisi riskinin azaldığı öne sürülmüştür.¹¹ Lateks alerjisi olan bir kişi, kendisi kullanmasa bile aynı ortamda başkalarının kullandığı pudralı eldivenlerden havaya karışan lateks partiküllerinden etkilenebilmektedir.

Sağlık çalışanlarında kontakt ürtiker ve anjioödeme neden olan kimyasallara iyi bir örnek, bir hemşirede sefuroksim hazırlanması sırasında ortama yayılan ilaç tozlarına bağlı oluşan ürtiker ve anafilaksidir. Tekrarlanan düşük dozdaki partikül inhalasyonlarının anafilaksiye neden olabileceği belirtilmiş, hastanın ilaca maruziyeti bir yıl boyunca engellenince şikayetlerinin ortadan kalktığı bildirilmiştir.¹²

Piperasilin nadiren ani alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Mesleksel teması olan atopik bir hemşirede ürtiker ve anjioödem gelişmiştir.¹³ İlaç firması üretim bölümünde çalışan atopik olmayan bir kişide toz antibiyotiklere temas ile rinit ve ürtiker bildirilmiştir. Piperasilin ile yapılan delme testi ile çok düşük konsantrasyonlarda pozitif cevap alınmıştır. Hasta firmanın ambalaj bölümüne alınca şikayetlerinde düzelme gözlenmiştir.¹⁴ Piperasilin hazırlanması sonrası tekrarlayan anafilaksi tanımlayan bir hemşirede piperasilin ile yapılan deri delme testleri pozitif bulunmuş ve ilaçla temas kesilince semptomlar bir daha ortaya çıkmamıştır.¹⁵

Antiseptik olarak sık kullanılan klorheksidinin hastalarda ürtiker ve anjioödemde yol açtığı sık olarak bildirilirken sağlık çalışanlarında benzer durum gözlenmemiştir. İlk kez 2004 yılında topikal uygulama ile mesleksel anafilaksi bildirilmiştir.¹⁶ Daha sonra 2009 yılında dört sağlık çalışanında mesleksel klorheksidin maruziyetinin IgE aracılı alerji oluşturduğu görülmüştür.¹⁷ Antimikrobiyal etkisi çok iyi olmasına rağmen potansiyel alerjen özelliğinden dolayı klorheksidinle duyarlanmış çalışanlara povidon iyot veya %70 etanol ile el temizliği önerilmektedir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin yan etkilerinin çoğu deride görülür. İlaç endüstrisinde çalışan bir kişide ambalajdaki ilaç kalıntılarına temas ile ürtiker, anjioödem bildirilmiştir. Ürünün %10'luk konsantrasyonu ile yapılan yama testi ile de pozitif sonuç elde edilmiştir.¹⁸

Bir fabrika çalışanlarında benzoik asit (3-bromomedil-2-kloro-4-metil sülfonil benzoik asit) teması ile astma, rinit ve ürtiker bildirilmiştir. Tüm çalışanlarda duyarlanma oranı %8 iken, üretimde çalışanlarda duyarlanma %25 olarak bulunmuştur.⁵

Sağlık çalışanları dışında diğer meslek kollarında ürtiker ve anjioödem oluşturan kimyasallara ait örnekler de mevcuttur. Besin endüstrisinde çalışan bir kadın hastada keçiyoynuzu sakızı katılan besin teması sonrası ürtiker ve anjioödem gözlenmiştir. Kıvam artırıcı olarak kullanılan ürünle yapılan delme testi ile düşük konsantrasyonda pozitif sonuç alınmıştır. Benzer şikayet aynı ürünü kullanan bir reçel fabrikası çalışanında da bildirilmiştir.⁴ İnşaat işçileri arasında mesleksel dermatozların (alerjik ve iritan kontakt dermatit) sık görüldüğü bilinmektedir. Çoğunlukla çimentoya bağlı dermatitin, çimento içeriğindeki kromat oranının düşürülmesi ile 2/3 oranında azaldığı gözlenmiştir.¹⁹ Evcil hayvan yemi üretiminde çalışan bir işçide keçiyoynuzu unu ve diğer yiyecek tozlarını soluma ile anjioödem gelişmiştir. Aynı hastada bezelye ve taze fasulye yedikten sonra da benzer semptomlar ortaya çıkmıştır. Keçiyoynuzu ve soya unu ile yapılan delme ve spesifik IgE testleri ile pozitif sonuç alınmıştır. Keçiyoynuzu, soya unu, bezelye ve taze fasulyenin, baklagiller familyasından olduğu, çapraz reaksiyon sonucu bezelye ve taze fasulyenin duyarlılığa neden olduğu bildirilmiştir.²⁰

Son yıllarda besin alerjisi gelişimi için perkütan duyarlılığın birincil mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. Japonya'da 2010 yılından beri hidrolize buğday alerjisinin arttığı gözlenmiştir. Bu artış özellikle hidrolize buğday içeren sabun kullananlar arasında ortaya çıkmıştır. Atopik dermatitli iki olguda balık sektöründe çalışmaya başladıktan sonra ellerde şiddetli ekzema ve kontakt ürtiker gelişmiş, spesifik IgE testleri ve delme testleri birçok balık için (özellikle parvalbumin içeren) pozitif sonuç vermiştir. Bu kişilerde balık yedikten sonra, oral alerji bulguları ve nefes darlığı meydana gelmiştir. Olgular mesleksel perkütan sensitizasyondan sonra besin aler-

jisi gelişimine örnek olarak bildirilmiştir.⁸ Perkütan duyarlılık ile ilgili bir bildiri de enginar teması sonrası gelişmiş bir olguya aittir.²¹

Çeşitli ülkeler iş gücü kaybı ve ekonomide kayıplara yol açan mesleksel dermatitler ile ilgili araştırmalar yapmışlardır. Brezilya’da yapılan araştırmada 2007-2012 yılları arasında 3027 mesleksel dermatit bildirilmiştir. Olguların çoğunun erkek (%61,4) ve en sık etiyolojik ajanın krom (%13,9) olduğu belirtilmektedir. Çalışmaya göre ilk sırada etkilenen meslek kolu inşaat sektörüdür. Mesleksel deri hastalıklarından en sık görüleni alerjik kontakt dermatit olup (%20,6) ikinci sırada keratozis (%17,1) gelmektedir.²

Yunanistan’dan bildirilen bir çalışmada 2006-2012 yılları arasında 20 şirketteki 4000 çalışanın mesleksel dermatoza maruziyeti araştırılmış, en sık görülen deri hastalığı kuaförlerde kontakt dermatit (%30) olarak bildirilmiştir. Kontakt ürtiker sıklığı ise işçilerde %29,5 olarak belirtilmiştir. Temas ürtikeri olan 580 işçiden 300’ünde aynı zamanda kontakt dermatit de gözlenmiştir.²²

Avustralya’da mesleksel ürtikeri araştıran bir çalışmada 1993-2004 tarihleri arasında 151 olgu tespit edilmiştir ve olguların çoğunda neden doğal kauçuk latekstir. İkinci sırada besin maddeleri ve amonyum persülfat etken olarak bulunmuştur. En sık etkilenen meslekler sağlık çalışanları, besin işleyicileri ve kuaförlerdir. Ürtikerli olgularda atopi önemli bir risk faktörü olarak bildirilmiştir.²³

Danimarka’da 2001-2010 yılları arasında delme ve yama testi ile desteklenen retrospektif bir çalışmada 372 mesleksel dermatit bildirilmiş, bunların %2,4 ünde kontakt ürtiker, %22’sinde protein kontakt dermatit gözlenmiştir. En sık etkilenen meslek grubu mutfak endüstrisinde çalışanlar solmuştur.²⁴

TANI

Tanıda ayrıntılı öykü alınması önemlidir. Hastanın temas ettiği ürünler, hobileri, mesai dışı artma-azalma olup olmadığı, aynı iş yerinde başkalarında benzer şikayetler görülüp görülmediği sorgulanmalıdır. Uzun yıllardır süren temas varsa birkaç günlük izin dönemlerinde şikayetler gerilemeyebilir. Etkenin saptanması için açık test, delme testi ve çizme testi yapılmalıdır. Kontakt dermatitin ayırıcı tanısı için yama testi standart serilerle ve gerekiyorsa özel serilerle (metaller, diş tedavi ürünleri, kortikosteroidler, kozmetikler) yapılmalıdır.

Kişide mesleğe bağlı etkenle anafilaksi gelişmişse, deri testi yerine spesifik IgE testleri önerilmektedir. “Açık test” etken ajan ile yapılabilecek ve az riskli olan testtir. Bunun için şüpheli madde 1-2 hafta ön kola kılsız alana ve sağlam bölgeye, günde iki kez sürülür. Dermatit gelişirse bu ürüne alerji olduğu söylenebilir. Bu test ürün içindeki alerjenlerin tek tek belirlenmesini sağlamaz ancak üründen sakınmayı sağlar.

Ayırıcı tanıda alerjik kontakt dermatit, iritan kontakt dermatit, vaskülit, ilaç reaksiyonları, eritema multiforme, kronik spontan ürtiker ve tinea manum dışlanmalıdır.

TEDAVİ

Amaç etkenden sakınmak ve koruyucu önlemler almaktır. Meslek hastalıkları önlenabilir hastalıklardır. İnsan sağlığının korunması öncelik olmalıdır. Bununla birlikte ülke ekonomisi bakımından iş gücü kaybının önlenmesi ve meslek hastalıklarının tedavisinin maliyeti küçümsenmeyecek miktardadır. Bu nedenle meslek hastalıklarının erken tanı ve tedavisi önem taşımaktadır. Özellikle anafilaksi gibi hayatı tehdit eden mesleksel hastalıklara yol açan etkenler iyi tanınmalı ve uygun önlemler alınmalıdır. Önlem almak en az tedavi kadar önemlidir. Bunun için çalışanlar, işveren ve doktorlar meslek hastalıkları konusunda eğitilmeli, meslek hastalıklarına farkındalıkları artırılmalıdır. İş yeri uygun aralarla denetlenmeli, çalışanların düzenli muayeneleri aksatılmadan yapılmalıdır.

Etken alerjenin tanınması, evde ve iş yerinde buna karşı koruyucu önlemlerin alınması çok önemlidir. Koruyucu giysi, eldiven ve koruyucu kremler çalışanların yaşam kalitesini artırır, iş gücü kaybını önler ancak gerektiğinde iş değişikliği de yararlı olabilir. Alerjenin erken tanınması, etkenden erken uzaklaşma iş gücü kaybının önlenmesini ve tedavi maliyetinin azaltılmasını sağlayacaktır. Meslek hastalıklarında korunmanın amacı çalışanın sürekli tıbbi tedaviye ihtiyaç duymadan iş başında kalması olmalıdır. Sakınma ve korunmanın yeterli olmadığı durumlarda deri lezyonları için topikal steroidler kullanılabilir. Oral antihistaminler tedaviye eklenebilir. Anjiödem gelişirse adrenalin, sistemik steroidler (peroral, parenteral) verilir. Anafilaksi gelişirse tedavi tamamen ona yönelik olmalı, anafilaksi tedavi protokolü izlenmelidir. Adrenalin 0,25-0,50 mg intramusküler olarak uygulanır. Bu doz yarım saatlik aralarla tekrarlanabilir. Lateks alerjisi olanlara epinefrin (adrenalin) otoenjektörlerini taşımaları önerilebilir. Ancak hasta hipertansiyon ve taşikardi yönünden takip edilmelidir. Gerekirse tedaviye 40-60 mg (0,5 mg/kg /gün) sistemik prednizolon eklenir. Hastanın durumuna göre doz artırılabilir (1-2 mg/kg/gün).

Mesleğe bağlı lateks alerjisinde anti IgE (omalizumab) tedavisi ile olumlu sonuç bildirilmiştir. Diğer tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda değerlendirilmelidir.²⁵

Kaynaklar

1. Friedmann PS, Wilkinson M. Mesleksel Dermatozlar. In: JL, Jorizzo JL, Rapini RP. eds. Sarıcaoğlu H, Başkan EB çeviri editörleri. Dermatoloji Bologna. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi; 2012. p. 231-242.
2. Plombom YG, Oliveira MS, Tabushi FL, Kassem AJ, Purim KSM, Nishihara RM. Epidemiological analysis of occupational dermatitis notified in Brazil in the period 2007 to 2012. *Bir Bras Dermatol* 2016;91(6):732-736.
3. Agarwal S, Gawkrödger DJ. Latex allergy: a health care problem of epidemic proportions. *Eur J Dermatol* 2002;12 (4): 311-5.
4. Alarcon E, Del Pozo MD, Bartolome B, Navarro B, Escudero R, Gonzalez I, Blasco A, Lobera T. Urticaria and angioedema due to ingestion of carob gum: A case report. *J Investig Alergol Clin Immunol* 2011;21(1):76-80.
5. Suojalehto H, Karvala K, Ahonen S, Ylinen K, Airaksinen L, Suuronen K, Suomela S, Lindström I. 3-(Bromomethyl)-2-chloro-4-(methylsulfonyl)-benzoic acid: a new cause of sensitiser induced occupational asthma, rhinitis and urticaria. *Occup Environ Med* 2018;75(4):277-282.

6. Bhatia R, Alikhan A, Maibach HB. Contact urticaria, present scenario. *Indian J.Dermatol* 2009;54(3):264-268.
7. Lukacs J, Schliemann S, Elsner P. Occupational contact urticaria caused by food-a systematic clinical review. *Contact Dermatitis* 2016;75:195-204.
8. Sano A,Yagami A, Suzuki K, Iwata Y, Kobayashi T, Arima M, Kondo Y, Yoshikawa T, Matsunaga K. Two cases of occupational contact urticaria caused by percutaneous sensitization to parvalbumin. *Case Rep Dermatology* 2015;7:227-232.
9. Helaskoski E O, Suojalehto H, Kuuliala O, Aalto-Korte K. Occupational contact urticaria and protein contact dermatitis: causes and concomitant airway disease. *Contact Dermatitis* 2017;77(6):390-396.
10. Vangveeravong M, Sirikul J, Daengsuwan T. Latex allergy in dental students: a cross-sectional study. *J Med Assoc Thai* 2011;94(3):1-8.
11. Allmers H, Schmengler J, John SM. Decreasing incidence of occupational contact urticaria caused by natural rubber latex allergy in German health care workers. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2):347-51.
12. Merget R, Sander I, Fartasch M, van Kampen V, Röseler S, Merk H, Wurpts G, Raulf M, Brüning T. Occupational generalized urticaria and anaphylaxis after inhalation of cefuroxime in a nurse. *Am J Ind Med* 2018;61(3):261-266.
13. Marraccini P, Digiesi G, Pignatti P, Bordini L, Previdi M. A clinical case of occupational allergy to piperacilline. A novel diagnostic method: basophil activation test (BAT). *Med Lav* 2013;104(6):434-9.
14. Moscato G, Galdi E, Scibilia J, Dellabianca A, Omodeo P, Vittadini G, Biscaldi GP. Occupational asthma, rhinitis and urticaria due to piperacillin sodium in a pharmaceutical worker. *Eur Respir J* 1999;8(3):467-9.
15. Gaspar-Marques J, Finelli E, Martins PC, Prates G, Leiria-Pinto P. Piperacillin-tazobactam anaphylaxis: a rare cause of occupational disease. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018;50(2):89-91.
16. Kraulheim AB, Jermann TH, Bircher AJ. Chlorhexidine anaphylaxis: case report and review of the literature. *Contact Dermatitis* 2004;50(3):113-6.
17. Nagendran V, Wicking J, Ekbote A, Onyekwe T, Garvey LH. IgE-mediated chlorhexidine allergy: a new occupational hazard? *Occup Med* 2009;59(4):270-2.
18. Ribeiro MR, Komaroff F, Garro LS, Porter MHM, Adachi CT, Mello Y, Malheiros MT. Occupational contact dermatitis due to captopri. *World Allergy Organization Journal* 2015, 8(1):737.
19. Roto P, Sainso H, Reunala T, Laippala P. Addition of ferrous sulfate to cement and risk of chromium dermatitis among construction workers. *Contact Dermatitis* 1996;34:43– 50.
20. Rieger C, Körner M, Kapp A, Wedi B. Occupational urticaria, angioedema, rhinoconjunctivitis and acute asthma secondary to multiple immediate-type sensitization to food substances. *Allergologie* 2002;25(7):382-387.
21. Quirce S, Tabar AÍ, Olaguibel JM, Cuevas M, Occupational contact urticaria syndrome caused by globe artichoke (*Cynara scolymus*). *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(2):710-11.
22. Zorba E, Karpouzis A, Zorbas A, Bazas T, Zorbas S, Alexopoulos E, Zorbas I, Kouskoukis K, Konstantinidis T. Occupational dermatoses by type of work in Greece. *Saf Health Work* 2013;4(3):142-8.
23. Mullins RJ, Wainstein BK, Barnes EH, Campbell DE. Angioedema in Australia: hospital admission rates and fatalities 2000–2013. *Med J Aust* 2018;208(7):308.
24. Vester L, Thyssen JP, Menné T, Johansen JD. Occupational food-related hand dermatoses seen over a 10 year period. *Contact dermatit* 2012;66 (5):264-70.
25. Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, Le Gros V, Bourdeix I,Guyomarch-Cocco L, Trunet P. Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy. *J allergy Clin Immunol* 2004;113(2):360-1.

İndeks

A

AAE-C1-INH 235, 236

ACEI-AAE 236, 247, 248, 254, 255

açık (open) test 469

açık test 207, 216, 272, 295, 298, 406, 410,
464, 470, 472, 486, 487, 488, 490, 491,
498, 501, 540

açık yama testi 408

AGEP 345, 346, 347, 357, 358, 359, 368,
373, 377, 381, 385, 386

Ailesel soğuk otoenflamatuvar sendromu
118

airborne alerjik kontakt dermatit 503

Airborne Kontakt 259, 287

Airborne Kontakt Dermatit 259

Akneiform ilaç reaksiyonları 358

akral eritem 362

Akral kemoterapi reaksiyonları 362

Aktinik retiküloid 337

akuajenik ürtiker 92, 93, 206, 207, 209, 211

akut ürtiker 17, 79, 80, 82, 85, 86, 91, 135,
159, 407

alerjen immünoterapisi 410

alerji bilgi kartı 469, 486, 510

Alerjik Hastalıkların Tarihçesi 15

Alerjik Hastalıkların

Alerjik immün yanıt 11

alerjik kontakt dermatit 51, 236, 262, 265,
266, 267, 278, 288, 303, 315, 319, 333,
337, 346, 394, 412, 475, 495, 503, 527,
530, 540

Alerjik kontakt dermatitte kaşıntı 28

alerjik rinit 17, 33, 51, 52, 209, 337, 405,
427

Amino-benzoik asit türevleri 331

anafilaksi 17, 18, 20, 83, 84, 91, 114, 152,
184, 187, 191, 203, 204, 209, 210, 211,

216, 234, 238, 246, 346, 353, 368, 377,
386, 405, 406, 413, 415, 423, 424, 425,
426, 427, 431, 433, 434, 435, 436, 437,
439, 445, 454, 455, 462, 472, 538, 539,
540, 541

anafilaktik şok 410

Anal Bölgenin Kozmetik Kontakt Dermatiti
521

androjenler 239, 240, 241, 251, 358

angry back 491, 494

anjioödem 4, 25, 79, 91, 100, 113, 115, 121,
151, 170, 173, 176, 179, 180, 183, 191,
202, 203, 209, 213, 221, 229, 234, 241,
243, 246, 247, 248, 252, 253, 254, 272,
297, 351, 352, 377, 406, 407, 423, 424,
434, 435, 462, 537, 539

Anjioödem 11, 19, 77, 116, 122, 166, 203,
229, 234, 236, 246, 247, 248, 351, 352,
525, 537

anjiopietin 230

anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE)
inhibitörleri 100

Anjiyotensin dönüştürücü enzim
inhibitörleri ile ilişkili edinsel
anjioödem (ACEI-AAE) 254

antimikrobiyal peptidler 440

Anti-TPO IgE 99

atopik dermatit 19, 21, 25, 33, 34, 35, 55,
56, 69, 102, 137, 220, 270, 272, 282, 297,
299, 324, 333, 337, 339, 357, 399, 417,
462, 475, 487, 495, 496, 497, 499, 500,
516, 538

Atopik dermatitte kaşıntı 27

atopi yama testi 298, 415, 472, 475, 486,
495, 496, 497, 499, 500, 501

Atopy Patch Test 406, 415

Avrupa standart delme testi 463, 464

Azatiyoprin 74, 160, 161

B

- Baboon sendromu 301, 302, 413
 Bazofil Aktivasyon Testi (BAT) 384
 berotralstat 239, 240, 244
 B hücreleri 9, 10, 11, 12
 Birinci kuşak H1 antihistaminler 130
 Bitkisel Alerjenler 507
 Boynun Kozmetik Kontakt Dermatiti 520
 Böcek Alerjileri 429
 Böcek ısırıkları 437, 438
 Böcek sokmaları 431, 435
 böcek türleri 433
 bradikinin 13, 25, 100, 122, 229, 232, 233,
 241, 242, 246, 247, 248, 249, 250, 251,
 253, 254
 bronşiyal astma 405, 462, 497
 Büllöz kontakt dermatit 315

C

- C1 esteraz inhibitör eksikliğine bağlı
 edinsel panjioödem (C1-INH-AAE)
 248
 C1-INH konsantresi 237, 251
 C1-inhibitör 229, 231, 232, 248
 Class-I besin alerjenleri 407
 Class II besin alerjenleri 407
 Class-II MHC 9
 Class-I MHC 9
 COADEx kodlama sistemi 486
 Component Resolved Diagnosis 406, 407
 Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome
 224

Ç

- çapraz reaksiyon 264, 290, 301, 305, 319,
 322, 332, 368, 386, 413, 424, 425, 427,
 440, 486, 506, 507, 534, 538, 539
 çizme (scratch) testi 469
 Çocuklarda yama testi 486

D

- danazol 144, 163, 211, 239, 240
 Dapson 159, 160
 delme testi 82, 192, 282, 297, 298, 379, 382,
 383, 407, 408, 462, 463, 464, 465, 468,
 469, 472, 496, 497, 539, 540
 Delme testini baskılayan etkenler 463

- Delme testinin dermatolojik endikasyonları
 461
 Delme testi uygulama basamakları 466, 467
 depigmentasyon 333, 334
 Dermatophagoides farinae 464, 474, 497
 Dermatophagoides pteronyssinus 464, 497
 dermografizm 52, 55, 84, 92, 93, 113, 151,
 173, 174, 175, 176, 183, 185, 209, 454,
 462, 465, 466, 471, 491
 Dermografometre 198
 difüz kutanöz mastositoz 446
 Diğer Fotosensitivite Reaksiyonları 397
 Dishidroziform kontakt dermatit 314
 Doksepin 131, 160, 162
 DRESS 160, 345, 346, 347, 356, 357, 358,
 359, 368, 373, 377, 380, 381, 385, 386
 Dudakların Kozmetik Kontakt Dermatiti
 520
 dupilumab 39, 69, 70, 71, 75, 339
 düşük afiniteli reseptör 12

E

- Ecallantide 238, 239, 240, 241, 251, 253
 Eksfoliyatif dermatit 357
 Eliminasyon-provokasyon testleri 469
 eozinofilik sellülit 84, 123, 219, 221
 eritema marjınatum 231, 232
 Eritema multiforme benzeri kontakt
 dermatit 311
 Eritema nodozum 365
 ev tozu akarları 41, 61, 298, 462, 497, 500

F

- Familial Cold Autoinflammatory Syndrome
 186, 224
 Familial Mediterranean Fever 224
 fiks ilaç erüpsiyonu 301, 346, 488
 Florourasil 331
 fotoalerjen 190, 191, 319, 320, 322, 323,
 326, 394, 397, 505, 510
 fotoalerjenler 322, 323, 397, 505, 506, 507,
 508, 510
 fotoalerji 319, 325, 333, 395, 398, 399
 fotoalerjik ilaç erüpsiyonları 503
 fotoalerjik kontakt dermatit 314, 319, 329,
 332, 337, 339, 475, 516
 fotoantijen 319
 fotodağılım 324, 362, 363, 503

fotodermatoz 190, 510
 fotoduyarlandırıcı 320, 323, 334, 337, 399
 Fotoiritan 259, 329, 330, 332, 333, 503
 fotoiritan kontakt dermatit 314, 319, 321, 329
 fotoonikoliz 363, 364, 397, 516
 fotosensitif ekzema 337
 fotosensitivite dermatiti 337
 Fototerapi 160, 162, 284
 fototest 192, 324, 329, 332, 338, 395, 399, 507
 fototoksik 192, 283, 291, 292, 319, 320, 324, 326, 329, 330, 331, 333, 334, 345, 363, 381, 393, 394, 395, 405, 412, 516, 517, 527
 Fototoksik ilaç reaksiyonları 393
 fototoksik kontakt dermatit 319
 fotoyama testi 192, 319, 320, 324, 325, 326, 329, 332, 333, 338, 399, 475, 486, 488, 503, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 531
 Furakumarinler 331

G

gebeliğin polimorf erupsiyonu 219
 Geç basınç ürtikeri 92, 122, 197, 199
 Genital Bölgenin Kozmetik Kontakt Dermatiti 520
 Gizli alerjen kaynakları 468
 görünür ışık 320, 330, 393
 Granülomatöz kontakt dermatit 316
 güneşten koruyucular 214, 264, 267, 325, 397, 505, 515, 521

H

H1-Antihistaminler 130, 463, 476
 H2-Antihistaminler 133, 463
 HAE-C1-INH 229, 230, 232, 233, 235, 236, 241, 242
 HAE-nC1-INH 229, 230, 231, 232, 234, 236, 239, 241, 242, 247
 haptent 268, 314, 316, 320, 347
 Hardening fenomeni 280, 325
 hayvan epitelleri 413, 461, 462, 496, 497
 Helikobakter pilori (H. Piloni) 100
 Hereditör anjioödem 229, 241, 243, 247
 Hidroksiklorokin 160, 161
 Hipersensitivite reaksiyonları 10, 11, 238

histamin düzeyi ölçümü 383
 Histaminerjik anjioödem 234, 246
 Histamin reaksiyonu 465

I

Icatibant 238, 239, 241
 IgE reseptörleri 81
 IgG-anti-FcεRI 98
 IH-AAE 235, 236, 248, 252, 253
 IL-4 9, 12, 13, 27, 64, 69, 94, 95, 137, 346
 IL-5 12, 13, 65, 94, 140, 149, 187, 346
 IL-9 13
 IL-13 12, 13, 27, 39, 69, 71, 75, 95, 346
 IL-33 7, 13, 28, 94, 107
 INH-AAE 247, 248, 249, 250, 251, 252

İ

icatibant 238, 240, 241, 242, 251, 253
 İdiyopatik histaminerjik 248, 252
 İdiyopatik non-histaminerjik 248
 İkinci kuşak H1 antihistaminler 132
 İlaça bağlı büllöz pemfigoid 361
 İlaça bağlı fotosensitivite 393
 İlaça bağlı lineer IgA dermatozu 361
 İlaça bağlı lupus eritematozus 363
 İlaça bağlı pemfigus 360
 İlaçla ilişkili tırnak bozuklukları 364
 İlaçlarla deri delme testi 382
 İlaçlarla deri testleri 378
 İlaçlarla intradermal test (İDT) 383
 İlaçlarla invitro testler 383
 İlaçlarla yama testi 380
 İlaç provokasyon testi (İPT) 385
 İmmünolojik kontakt ürtiker 213, 214, 406, 537
 İnterferon Gama Salınım Testi 385
 interstisyel granülomatöz dermatit 123, 219
 iritan kontakt 56, 60, 215, 271, 281, 291, 296, 307, 320, 333, 411, 423, 424, 515, 518, 520, 522, 527, 528, 529, 539, 540
 iritan kontakt dermatit 56, 215, 271, 281, 296, 320, 333, 411, 423, 424, 520, 522, 527, 529, 539, 540
 İritan yama testi reaksiyonları 485
 İVİG 159, 160, 163, 355, 356

J

Janus Kinaz (JAK) İnhibitörleri 72

K

- kaşıntı 21, 25, 26, 27, 28, 45, 51, 52, 55, 56, 62, 64, 65, 85, 91, 94, 107, 121, 130, 162, 174, 175, 176, 179, 186, 191, 192, 203, 204, 206, 209, 211, 213, 219, 250, 255, 282, 295, 297, 316, 331, 349, 350, 353, 358, 394, 407, 410, 413, 424, 426, 434, 439, 447, 448, 454, 484, 498, 516, 517, 518, 519, 528, 538
- katran 282, 330
- kininojen 230, 232, 247
- koku alerjenleri 486, 521
- kolinerjik ürtiker 92, 93, 128, 133, 180, 183, 185, 207, 210
- Kolşisin 144, 181
- Koltuk Altının Kozmetik Kontakt Dermatiti 520
- konnubiyal alerji 485
- kontakt alerjen 264, 477, 478, 479, 480, 510
- kontakt sistem 232
- kontakt ürtiker 82, 209, 213, 214, 215, 217, 295, 297, 299, 405, 406, 410, 423, 424, 439, 461, 472, 482, 487, 488, 491, 498, 517, 537, 538, 539, 540
- Kontrol grubu testleri 472, 491
- Kortikosteroid 63, 248, 255, 463, 476
- Kozmetik akne 521
- Kozmetik intolerans sendromu 515
- kozmetik kontakt dermatit 517, 521
- Kozmetiklerin sistemik etkileri 522
- kronik aktinik dermatit 190, 193, 321, 324, 337, 364, 503
- Kronik Spontan 77, 91, 107, 110, 123, 160
- kronik spontan ürtiker 91, 115, 135, 137, 165, 197, 249, 540
- kutanöz ilaç reaksiyonları 353, 377
- Kutanöz mastositöz 118, 446
- kutanöz psödolenfoma 362
- küf mantarları 462
- L**
- Labial Challenge Test 406, 407
- lanadelumab 238, 240, 244
- Langerhans hücreleri 3, 4, 268, 269, 279, 320, 339
- lateks alerjisi 421, 425, 426, 427, 468, 538
- Lateks duyarlılığında tanı 424
- Lateks duyarlılığında tedavi 426

Lebrikizumab 71

Lenfomatoid kontakt dermatit 313

Lenfosit Transformasyon /aktivasyon Testi (LTT, LAT) 385

Likenoit ilaç reaksiyonu 361

Likenoit kontakt dermatit 312

M

makulopapüler kutanöz mastositöz 446

makülopapüler döküntü 225, 345

mast hücresi mediyatörleri 12, 330

mastositom 446, 449, 450, 451

mastositöz 84, 118, 123, 435, 436, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 452, 453, 454, 455, 457

Mathias kriterleri 527

Mesleksel kontakt dermatitler 527, 529, 534

Mesleksel Kontakt Ürtiker 215

Mesleksel Ürtiker 525, 537

Metotreksat 73, 144, 160, 161, 395

Mikofenolat Mofetil 74

Mikofenolat Sodyum 74

moleküler bazlı tanı testi 407

montelukast 135, 169, 181, 187, 189, 199, 200, 204, 211, 473

Muckle-Wells sendromu 118, 224

N

Nadir ilaç reaksiyonları 360

Nemolizumab 71

Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease 224

nikel 56, 214, 261, 262, 263, 267, 269, 270,

290, 302, 303, 304, 307, 308, 314, 315,

316, 413, 486, 520, 531, 532, 534, 537

nitrofurazon 290, 479

nonekzematöz kontakt dermatit 311

Non-histaminerjik anjiödem 234

Nonimmünolojik kontakt ürtiker 213, 215

nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAEİ) 80, 126, 305, 447, 503

O

odak içi yama testi 475, 486, 488

omalizumab 11, 75, 86, 90, 95, 108, 147, 149, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 166, 167, 169, 170, 175, 176, 181,

182, 187, 194, 196, 199, 201, 204, 205,
208, 211, 212, 217, 218, 223, 227, 253,
254, 256, 257, 368, 541, 542

Oral alerji sendromu 25, 409, 424, 463

Oral Food Challenge 406, 407

otoalerji 98, 183

otoenflamatuvar sendromlar 91, 124, 222,
223, 224

Otoimmün Hastalıklar 103

otoimmün progesteron dermatiti 123, 219

otolog plazma deri testi 107

otolog serum deri testi 107, 115, 116, 151,
163, 170, 210

ovma (rub) testi 469

P

Papüler / foliküler kontakt dermatit 315

Papüler ürtiker 219

parafenilendiamin 264, 312, 314, 315, 486,
487, 520

patern tanıma reseptörleri 3

persistan ışık reaksiyonu 337

Peru balzamu 214, 264, 305, 306, 307, 311,
312, 323, 410, 412, 413, 414, 478, 479,
516, 517, 520, 534

Pigmente kontakt dermatit 314

Plazmaferoz 160, 162

Plazma kökenli C-INH konsantresi (plasma
derived C1 INH) 237

plazminojen 230, 232, 239, 247, 253, 254

polenler 41, 287, 289, 298, 461, 462, 468,
496, 497

polietilen glikol 479, 517

Polimorf ışık erüpsiyonu 190, 193, 333

prednizolon 73, 86, 159, 325, 333, 380, 437,
462, 463, 476, 521, 541

prednizon 85, 204, 339

prick test 207, 216, 298, 407, 427, 461, 470,
473, 474, 501

prick-to-prick 216, 407, 469, 470

Protein Kontakt 259, 295

protein kontakt dermatit 215, 295, 296,
297, 298, 299, 413, 461, 470, 472, 495,
496, 538, 540

Protein Kontakt Dermatit 259, 295

pruritus 25, 26, 27, 28, 29, 30, 68, 89, 193,
255, 367, 368, 410, 435, 445, 454, 456, 523

psoralen + UVA (PUVA) 325

psödoalerjik reaksiyon 102

Psödoporfiri 365

Purpurik kontakt dermatit 312

Püstüler kontakt dermatit 315

R

retinoidler 331, 362, 363, 395

rituksimab 71, 163, 226, 252, 368

ROAT 487, 493, 519

S

sabun efekti 483, 484

Saçı Derinin Kozmetik Kontakt Dermatiti
519

Schnitzler sendromu 115, 118, 224

scratch-chamber testi 469

SDRIFE 301, 302, 303, 307, 309, 350, 371

sempptomatik dermografizm 92, 93, 113,
151, 183

SERPING1 232, 242, 249

serum hastalığı benzeri reaksiyon 353

Sıcak Ürtikeri 179

Siklosporin 73, 74, 137, 138, 141, 142, 143,
144, 145, 148, 167, 168, 339, 355, 356

Siklosporin 137

Sistemik Kontakt 259, 301

Sistemik Kontakt Dermatit 259

Sistemik mastositoz 452, 453, 457

Sistemik steroid 86

Sistemik Ürtikeryal Sendromlar 222

Skin Application Food Test 415

soğuk ürtikeri 93, 113, 128, 135, 151, 161,
183, 184, 185, 187, 193, 211, 436

solar ürtiker 93, 128, 135, 140, 151, 180, 190,
191, 192, 193, 194, 209, 325, 333, 505

Spesifik IgE Tahlili (RAST) 384

status eczematicus 475

Stevens-Johnson sendromu (SJS) 345, 377

strip-yama testi 475, 486, 487, 491, 499

Sulfasalazin 160

Ş

Şiddetli ilaç reaksiyonları 386

T

Telenjektazyaya Makülaris Eruptiva Perstans
451

T hücreleri 8, 9, 10, 11, 12, 94, 137, 223,
320, 350, 355, 356, 358

Tırnak Ünitesinin Kozmetik Kontakt Dermatiti 521
 Timik stromal lenfopoietin 13, 39
 Tip A ilaç reaksiyonlar 377
 Tip B ilaç reaksiyonlar 377
 Tip IIb otoimmünite 98
 Tip I otoimmünite 98
 tiroperoksidaz (TPO) 98
 Titreşim anjioödem 202
 toksik epidermal nekroliz (TEN) 345
 Tralokinumab 71
 traneksamik asit 251, 253
 Traneksamik asit 233, 252, 253
 triptaz düzeyi ölçümü 383
 Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome 224

U

ultraviyole (UV) 73, 337, 475, 503
 Ustekinumab 72
 UVA 128, 190, 192, 194, 320, 325, 326, 330, 337, 338, 363, 365, 381, 393, 394, 397, 399, 400, 412, 463, 476, 503, 508, 509, 510, 517
 UV fototerapi 325

Ü

ürtiker 17, 21, 25, 26, 27, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 91, 92, 93, 95, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 110, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 121, 122, 123, 126, 127, 128, 130, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 145, 151, 152, 159, 160, 161, 162, 163, 165, 166, 167, 170, 173, 174, 175, 176, 179, 180, 183, 184, 185, 186, 190, 191, 192, 193, 194, 197, 198, 199, 202, 204, 206, 207, 209, 210, 211, 213, 214, 215, 216, 217, 219, 220, 221, 222, 225, 226, 246, 247, 249, 252, 253,

254, 295, 297, 299, 325, 333, 345, 351, 352, 353, 360, 366, 377, 382, 397, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 414, 423, 424, 434, 435, 439, 445, 447, 461, 462, 472, 482, 487, 488, 491, 498, 501, 505, 515, 517, 537, 538, 539, 540
 ürtiker benzeri foliküler müsinöz 123, 219, 221
 Ürtikerde kaşıntı 26
 Ürtiker Prognozu 170
 ürtiker tedavisi 85, 165, 166, 167
 ürtikeryal dermatit 125, 219
 Ürtikeryal vaskülit 84, 118, 125, 222, 353

V

Varfarin 144, 160, 161, 162, 365, 366

Y

yama testi 60, 173, 262, 265, 267, 271, 272, 282, 292, 295, 297, 298, 299, 301, 304, 306, 307, 308, 314, 315, 338, 379, 380, 381, 382, 399, 406, 408, 411, 413, 415, 471, 472, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 493, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 508, 509, 510, 515, 517, 518, 519, 520, 521, 530, 531, 532, 533, 539, 540
 Yama testi alerjenleri 477
 yama testi flasterleri 480, 498
 Yama testini baskılayan etkenler 476
 Yama testinin değerlendirilmesi 482
 Yama testinin endikasyonları 476
 yama testinin uygulanması 299
 yüksek afiniteli reseptör ve FcεRII 12

Z

zafirlukast 135, 189



TÜRK DERMATOLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI NO: 9

Sedat Simavi Sokak No:42-3 Çankaya, Ankara, Türkiye

E-mail: sekreteryay@turkdermatoloji.org.tr

Whatsapp İhbar Hattı: 0549 833 3 833

Tel: 0312 441 30 63 - **Faks:** 0312 441 30 44

www.turkdermatoloji.org.tr

**KONGRE
KİTABEVİ**

