**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**2015-2016 EĞİTİM-ÖĞRETİM YILI**

**DERS NOTU FORMU**

**DERSİN ADI:** Ürtiker

**DERSİ VEREN ÖĞRETİM ÜYESİ:** Prof. Dr. Ayşe Boyvat, Doç.Dr. Bengü Nisa Akay

**DÖNEM:** V

**DERSİN VERİLDİĞİ KLİNİK STAJ:** Deri ve Zührevi Hastalıkları

|  |
| --- |
| **KLİNİK STAJLAR İÇİN;**  **DERSİN AÜTF ÇEKİRDEK EĞİTİM PROGRAMINDAKİ ÖĞRENME DÜZEYİ:**  **□T XTT Ön tanı XA □İ □ K□** |

|  |
| --- |
| **DERS İÇİN BİLİNMESİ GEREKEN ÖN BİLGİLER**   1. Elementer lezyon bilgisi 2. Gell ve Coombs Aşırı Duyarlılık reaksiyonları |

|  |
| --- |
| **ÖĞRENME KAZANIMLARI**  Bu dersin sonunda öğrenciler  1.Ürtiker klinik bulgularını açıklar  2. Angioödem klinik bulgularını açıklar  3. Ürtiker patogenezinde rol oynayan mekanizmaları sıralar  4. Ürtiker sınıflamasını bilir  5.Akut ürtiker gelişiminde rol oynayan etyolojik faktörleri sıralar  6. Kronik ürtiker gelişiminde rol oynayan temel etyolojik faktörleri açıklar  7. Fiziksel ürtikerler kapsamındaki ürtiker tiplerini sıralar  8. Ürtiker tedavisinde algoritmik yaklaşımı bilir  9. Angioödemde acil tedavinin önemini bilir ve uygun şekilde tedavi eder  10. Ürtikeryal vasküliti tanır ve ürtikerden klinik farklılıklarını bilir  11. Herediter anjioödemi tanır |

|  |
| --- |
| **DERSİN İÇERİĞİ**  Ürtiker ve Anjioödem  Tanım  Patogenez  Klinik sınıflandırma   * Spontan ürtiker   + Akut spontan ürtiker   + Kronik spontan ürtiker * Fiziksel ürtikerler   + Dermografizm   + Geç basınç ürtikeri   + Vibratuar anjioödem   + Soğuk kontakt ürtikeri   + Sıcak kontakt ürtikeri   + Solar ürtiker * Diğer ürtiker tipleri   Ürtiker tedavisi  Anjioödem tedavisi  Ürtikeryal Vaskülit  Herediter Anjioödem |

|  |
| --- |
| **DERS NOTU**  **ÜRTİKER**  Ürtiker, üst dermisde ödem sonucunda gelişen eritemli ödemli papül ve plaklarla karakterli bir hastalıktır.  Genel popülasyonun %15-25’inde hayatın bir döneminde ürtiker geliştiği düşünülmektedir. Ürtikerde lezyonlar vücudun her hangi bir yerine yerleşebilir, çok küçük lezyonlar şeklinde olabildiği gibi çok geniş plaklar halinde de karşımıza çıkabilir. Ürtika plakları birleşerek anuler veya polisiklik lezyonlar oluşturabilir.  Ürtika plaklarını karakterize eden bulgular 4K belirtisi olarak özetlenebilir:   * Kaşıntı * Kızarma: Kapiller vazodilatasyon sonucunda gelişir * Kabarma: Kapiller permeabilite artışı sonucunda üst dermisde ödem gelişir * Kaybolma: Tek bir lezyon 1- 24 saat içinde yerinde iz bırakmadan geriler.   Ürtika plakları kısa sürede gerilemekle birlikte, eski lezyonlar gerilerken yenileri çıkarak hastalık günler, haftalar ve hatta yıllar boyunca devam edebilir.  Anjioödem ise derin dermis, subkutan tabaka ve submukozal dokuların geçici ödemi sonucunda ortaya çıkar. Kaşıntıdan çok ağrı vardır .Lezyonlar birkaç saat devam edebildiği gibi 2-3 gün de sürebilir. En sık yüzde özellikle göz kapakları ve dudaklarda ödem izlenir. Solunum sistemini etkileyebileceğinden özellikle de larenks ödemi oluşturup ani solunum yetmezliğine neden olabileceğinden dermatolojik aciller arasındadır. Anjioödemde gastrointestinal system de etkilenebilir.  Angioödem sıklıkla ürtikerle benzer mekanizmayla histamin aracılı olarak oluşur ve ürtikerli hastaların önemli bölümünde zaman zaman tabloya eşlik eder. Bunun dışında angioödem C1 esteraz inhibitor eksikliğine bağlı veya ACE inhibitörü kullanımı ile ilişkili olarak da ortaya çıkabilir. Burada neden histamin değil bradikinin artışıdır. Bradikinin aracılı anjioödemde hastalarda tek başına angioödem atakları izlenir. Ürtika plağı gözlenmez.  **ÜRTİKER PATOGENEZİ**  Ürtikerde mast hücre ve bazofillerden salınan histamin temel mediatördür. Histaminin dermal kapillerler üzerine etkisi ile vazodilatasyon ve kapiller permeabilite artışı gelişir. Bununla birlikte mast hücre ve bazofillerden salınan tek mediator histamin değildir. Prostaglandin D2, lökotrien C4, platelet active edici factor, heparin, proteazlar ve çeşitli sitokinlerin de salınımı olur. Ürtikerde temel mediator histamin olmakla birlikte salınan diğer mediatörlerin de ürtiker gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir.  Ürtiker patogeneze gore   * İmmunolojik ürtiker * Nonimmunolojik ürtiker * Idiopatik olarak sınıflandırılabilir   **İmmunolojik ürtiker**  IgE aracılı tip 1 hipersensitivite reaksiyonu özellikle akut ürtiker gelişiminde önemlidir. İlaçlar, gıdalar, böcek sokmaları, transfüzyonlar, inhalan maddeler ve bazı kontaktanlar IgE aracılı mekanizmayla ürtikere neden olabilir. Tip I hipersensitivite reaksiyonu, kronik ürtikerin ise çok nadir nedenidir.  Kronik ürtikerli hastaların yaklaşık 1/3’ünde mast hüce yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptörüne karşı otoantikorlar gösterilmiştir. Bu nedenle kronik ürtikerin, hastaların bir kısmında otoimmün ürtiker şeklinde geliştiği düşünülmektedir. Bu hastalarda sıklıkla otoimmun tiroidit de saptanmaktadır.  Ürtikeryal vaskülitli hastalarda da ürtikeryal lezyonlar gelişir. Ürtikeryal vaskülitte immunkompleklerin damar duvarında birikmesi ve kompleman sisteminin aktivasyonu sonucu açığa çıkan anaflatoksinler (C3a, C4a, C5a) mast hücre salınımına neden olur.  **Nonimmunolojik ürtiker**  Bazı maddeler direk olarak mast hücre salınımına neden olarak ürtiker gelişimine neden olabilirler. Bu maddelere örnek olarak morfin, kodein, polimiksin, d-tubokurarin ve radyokontrast maddeler gösterilebilir  Aspirin, NSAİ ilaçlar, tartrazin (sarı azo boyası) ve benzoatlar ise araşidonik asit metabolizması üzerine etki ederler. Siklooksijenaz yolunu inhibe eder ve araşidonik asit metabolizması lipooksijenaz yoluna kayar. Bunun sonucunda artan lökotrienler nedeni ile vazodilatasyon ve kapiller permeabilite artışı gelişir. Bu maddeler kendileri ürtikere neden olabildikleri gibi, ürtikerli hastalar tarafından kullanıldıklarında klinik tablonun şiddetlenmesine de neden olurlar.  **ÜRTİKER SINIFLAMASI**   * Spontan ürtiker   + Akut spontan ürtiker   + Kronik spontan ürtiker * Fiziksel ürtikerler   + Dermografizm   + Geç basınç ürtikeri   + Vibratuar anjioödem   + Soğuk kontakt ürtikeri   + Sıcak kontakt ürtikeri   + Solar ürtiker * Diğer ürtiker tipleri   + Akuajenik ürtiker   + Kolinerjik ürtiker   + Kontakt ürtiker   + Egzersizle indüklenen anaflaksi   **AKUT SPONTAN ÜRTİKER**  Altı haftadan daha kısa süreli olan ürtiker akut ürtiker olarak sınıflandırılır. En sık görülen ürtiker akut ürtikerdir. Yaşam boyu prevalansı %10-15 ‘dir. Atopik kişilerde daha sık gözlenir.  İlaçlar, enfeksiyonlar ve gıdalar akut ürtikerin en önemli nedenleridir. Kan transfüzyonları, aşılar, antiserum tedavileri ve böcek sokmalarına bağlı da akut ürtiker gelişebilir. Olguların yaklaşık %50’sinde ise etyoloji belirlenememektedir.  Ürtiker ve anjioödeme en sık neden olan ilaçlar penisilin, sefalosporinler, sülfonamidler, barbitüratlar, antikonvülzanlar, salisilatlar, radyokontrast maddeler ve opiad analjeziklerdir. Bunlardan bazıları örneğin salisilatlar, opiadlar ve radyokontrast maddeler nonimmünolojik psödoallerjik mekanizmalarla ürtikere neden olurlar. ACE inhibitörleri ise artmış kinin düzeyleri nedeniyle angioödem ataklarına neden olurlar.  Ürtikere neden olan gıdaların en önemlileri balık ve deniz ürünleri, fındık, fıstık, ceviz, kestane, yumurta, sebze ve meyveler (domates, muz, çilek, kivi), inek sütü ve süt ürünleri, kakao ve baharatlardır. Tartrazin ve benzoatlar gibi gıda katkı maddeleri nonimmunolojik mekanizmalarla ürtikere neden olurlar.  Özellikle çocuklarda ürtiker streptokokkal üst solunum yolu enfeksiyonlarına eşlik edebilir. Hepatit B ve C enfeksiyonları, enfeksiyöz mononükleozis, parazitozlar (*Ankylostoma, Strongyloides*…) skabies ve diğer akut enfeksiyonların seyri sırasında da ürtiker gelişebilir.  **KRONİK SPONTAN ÜRTİKER**  Altı haftadan uzun süren ürtiker, kronik ürtiker olarak sınıflandırılır. Hastalık uzun yıllar devam ederek yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler. Kronik ürtikerli olgularda yapılan etyolojik çalışmalarda hastaların çok büyük bölümünde tetikleyici bir faktör bulunamaz. Hastaların %30’unda mast hücre yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptörüne veya IgE’ye karşı antikorlar gösterilmiştir. Bu hastalar otoimmun ürtiker olarak değerlendirilir.  Kronik ürtikerli olguların %15-20’sini ise fiziksel ürtikerli olgular oluşturur.  **FİZİKSEL ÜRTİKERLER**  Bası, basınç, vibrasyon gibi mekanik faktörler, sıcak, soğuk, UV ışınları gibi çeşitli fiziksel stimulusları takiben ortaya çıkarlar. Lezyonların lokalizasyonu ve morfolojik görünümü değişik klinik tiplerin ayrımında yardımcıdır.Geç basınç ürtikeri dışında fiziksel ürtikerlerde lezyonlar fiziksel stimulusdan dakikalar sonra ortaya çıkar ve genellikle 1 saat içinde geriler. Anjioödem dermografizm dışında tüm fiziksel ürtikerlere eşlik edebilir. Fiziksel ürtikerlerde patogenez henüz belli değildir.  Fiziksel ürtikerlerin en sık görülenleri dermografizm, geç basınç ürtikeri ve soğuk ürtikeridir.  **Dermografizm**  En sık görülen fizksel ürtikerdir. Genel popülasyonun %2-5’inde izlenir. Lineer mekanik travma uygulanan bölgede dakikalar içinde asemptomatik çizgisel ürtika plaklarının gelişimi ile kendini gösterir. Semptomatik dermografizmde ise şiddetli kaşıntı şikayeti vardır. Hastanın kaşıdığı bölgelerde veya giysilerin bası bölgelerinde lineer ürtiker lezyonları gelişir. Sıcak ve stres lezyonlarda artışa neden olur. 6-7 yıl içinde spontan düzelme eğilimi vardır  **Geç Basınç ürtikeri**  Basınca maruz kalan deri bölgesinde 2-6 saat sonra gelişir ve lezyonlar genellikle 24 saatten uzun surer. Kaşıntıdan çok ağrı yakınması izlenir. Kas ağrıları, artralji, grip benzeri bulgular eşlik edebilir. Yaşam kalitesini en fazla etkileyen ürtiker tiplerindendir. Kronik spontan ürtikerli olguların yaklaşık %40’ında geç basınç ürtikeri tabloya eşlik eder. Lezyonların geç oluşması nedeniyle tanı atlanabilir. Antihistaminik tedavilere genellikle yanıt alınamaz.  **Soğuk ürtikeri**  Tüm soğuk ürtikerli olguların %95’I primer akkiz soğuk kontakt ürtikeri olarak görülür. Katı veya sıvı soğuk stimulus teması ile ürtiker lezyonları oluşur Çocuk ve genç erişkinlerde sık görülür. Denize veya havuza girme veya soğuk duş sonucu fatal şok gelişebilir. Buz testi pozitifdir.  Sekonder akkiz soğuk kontakt ürtikeri ise enfeksiyonlar, otoimmun hastalıklar ve malignitelere bağlı olarak gelişir. Özellikle ileri yaşlarda başlayan soğuk ürtikerinin altta yatan etyolojiler yönünden değerlendirilmesi gereklidir.  **DİĞER ÜRTİKER TİPLERİ**  **Kolinerjik ürtiker**  Sıcak banyo, stres veya egzersiz gibi vücut ısısında artışa neden olan stimuluslara bağlı olarak gelişir. Metakolin deri testi pozitifdir. Kaşıntılı etrafı eritemli 2-3 mm’lik küçük monomorfik ürtika plakları ile karakterlidir. Lezyonlar karakteristik olarak gövde üst kısmından başlayıp ekstremitelere yayılır. Kolinerjik ürtiker genç erişkinlerde ve atopik kişilerde daha sık gözlenir.  **Kontakt Ürtiker**  Kontakt ürtiker, bir maddeyle temas sonrasında ortaya çıkan eritem ve ödem reaksiyonudur. Oluş mekanizmasına göre nonimmunolojik kontakt ürtiker ve immunolojik kontakt ürtiker olarak sınıflandırılmaktadır. Nonimmunolojik kontakt ürtiker genellikle temas bölgesinde sınırlı hafif bir reaksiyon şeklinde gözlenir ve birkaç saat içinde geriler. Allerjik kontakt ürtikerden daha sıktır. Kozmetik ürünler, topikal ilaçlar ve gıdalarda bulunan koruyucular, koku maddeleri ve tatlandırıcılara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Isırgan otu, tırtıl ve denizanası da nonimmunolojik kontakt dematitin iyi bilinen nedenlerindendir. İmmunolojik kontakt ürtiker tip I hipersensitivite reaksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkar ve atopik kişilerde daha sık görülür. Sadece temas bölgesinde sınırlı kalmayıp, lezyonlar tüm vücuda yayılabilir. Reaksiyon ilerleyerek solunum ve gastrointestinal sistem etkilenebilir ve anaflaktik şoka neden olabilir. Doğal lastik lateks günümüzde en önemli nedenlerden biri olarak dikkat çekmektedir. Bunun dışında gıdalar, bitki ve hayvan proteinleri, ilaçlar, kozmetik ürünler ve kimyasal maddeler immunolojik kontakt ürtikere neden olabilir.  **ÜRTİKER TEDAVİSİ**  Ürtikerde 1. basamak tedavi antihistaminik tedavisidir. Geçmiş yıllarda en sık hidroksizin, difenhidramin, klorfeniramin gibi klasik antihistaminikler kullanılmaktayken özellikle sedatif etkilerinden dolayı bu ilaçlar günümüzde tercih edilmemektedir. Yeni jenerasyon antihistaminikler ise kan beyin bariyerini geçmediklerinden çok daha az sedasyon yaparlar. Çoğunun günde tek doz kullanım kolaylığı da tedavi uyumunu arttırmaktadır. Setirizin,levosetirizin, loratadin, desloratadin, feksofenadin, rupatadin nonsedatif antihistaminiklerdendir.  Günümüzde önerilen tedavi şemalarına gore:   1. **Basamak tedavi:**   Genel yaklaşım tedaviye nonsedatif antihistaminikle başlamaktır. Hastalara ilacı sadece şikayetleri olduğunda değil, düzenli olarak her gün kullanmaları söylenmelidir. Yeterli etki sağlanamazsa akşamları sedatif antihistaminik tedaviye eklenebilir.  Sıcak, stres ve alkolün lezyonları arttırabileceği konusunda bilgi verilmelidir.  Hastalar aspirin, NSAİ ilaç ve ACE inhibitörleri kullanmamaları yönünde uyarılmalıdır.  **2. Basamak tedavi:**  Nonsedatif antihistaminik dozu 4 kata kadar arttırılabilir  **3. Basamak tedavi:**  Omalizumab (anti IgE), siklosporin veya lökotrien reseptör antagonistleri  Sistemik steroid tedavisi ürtiker tedavisinin herhangi bir basamağında şiddetli ataklarda tedaviye eklenebilir (0.5-1mg/kg/gün). Uzun süreli tedaviden kaçınılmalıdır ve etkinin geç ortaya çıktığı unutulmamalıdır.  **ANJİOÖDEM TEDAVİSİ**  Hastalarda öncelikle damar yolu ve hava yolu açılmalıdır. Anjioödemde asıl hayat kurtarıcı en hızlı etkili ilaç epinefrindir. Epinefrinin 1/1000 solüsyonundan 0.2-0.5 ml intramuskuler olarak uygulanır. Gereken durumlarda 10-20 dakikada bir tekrarlanabilir. Antihistaminik tedavi oral, intramuskuler veya intravenöz yolla uygulanabilir. Şiddetli olgularda sistemik glukokortikosteroidler 1-2 mg/kg olacak şekilde oral ya da parenteral yolla verilebilir. Sistemik steroid tedavisi akut tedavide çok hızlı etki etmez ancak ancak reaksiyonun uzamasını ve relapsını önlemek amacıyla kullanılır.  **ÜRTİKERYAL VASKÜLİT**  Ürtiker sınıflamasında yer almamasına rağmen klinik olarak lezyonlar ürtikere büyük benzerlik göstermektedir.  Ürtikeryal vaskülit tip III hipersensitivite reaksiyonu sonucunda gelişir. İmmun komplekslerin damar duvarında birikmesi ve kompleman aktivasyonu sonucunda C3a,C4a ve C5a (anaflatoksinler) açığa çıkar. Anaflatoksinlerin etkisiyle mast hücrelerinden mediatör salınımı ve ürtika lezyonları gelişir. Ancak ürtikerden farklı olarak C5a nın etkisiyle nötrofil infiltrasyonu ve damar duvarı hasarı görülür. Ürtikeryal vaskülit temelde vaskülitler içinde ele alınmaktadır. En önemli etyolojik faktörler Hepatit B ve C enfeksiyonu, Epstein Barr virüs enfeksiyonları ve sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu gibi otoimmun hastalıklardır. Olguların önemli bir kısmında ise neden gösterilememektedir. Geçmiş yıllarda heterolog serumların kullanıldığı dönemde daha çok gözlenen serum hastalığı temelde bir ürtikeryal vaskülittir. Günümüzde çok daha nadir gözlenmektedir.  Ürtikeryal vaskülitte hastalarda gözlenen bazı klinik ipuçları ürtikeryal vaskülitin ürtikerden ayrılmasında yardımcı olur.   * Lezyonlar 24 saatten daha uzun süre devam eder * Kaşıntı dışında yanma, ağrı gibi semptomlar görülebilir * Tabloya purpurik lezyonlar eşlik edebilir * Lezyonlar postinflamatuar hiperpigmentasyon bırakarak geriler * Artralji, karın ağrısı, proteinüri ve hematüri, üveit,lenfadenopati gibi sistemik bulgular eşlik edebilir.   Hastaların laboratuvar incelemesinde de ürtikerden farklı olarak sedimentasyon artışı, hipokomplementemi, dolanan immunkompleksler, ANA ve RF pozitifliği, kryoglobulin pozitifliği saptanabilir. Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülitin en önemli nedeni sistemik lupus eritematozusdur.  Ürtikeryal vaskülit tanısı kesin olarak biopside vaskülit bulgularının gösterilmesi ile konulur.  **HEREDİTER ANJİOÖDEM**  C1 esteraz inhibitör eksikliğine bağlıdır. Otozomal dominant geçiş gösterir. Hastalarda ürtika lezyonu gözlenmez. Tekrarlayan anjioödem atakları ile karakterlidir. Şiddetli anjioödem atakları nedeniyle erken yaşlarda fatal seyredebilir. Lezyonlar ağrılıdır ve 48-72 saat devam edebilir. Emosyonel stress, minor travmalar ve cerrahi girişimlerle tetiklenebilir. Özellikle diş tedavileri sırasında şiddetli atak gelişebilir. Larenks ödemi ve gastrointestinal sistem bulguları ön planda olabilir. Gastrointestinal system etkilendiğinde kolik şeklinde karın ağrısı, bulantı ve kusma ile apandisiti taklit edebilir.  Kesin tanı C1 esteraz inhibitor düzeyi ve fonksiyonu tayini ile konulmakla birlikte tarama test olarak C4 düzeyine bakılır.  Herediter anjioödem bradikinin aracılı olarak gelişen bir anjioödemdir. Tedavide antihistaminikler etkili değildir. Bu nedenle tedavide C1 esteraz inhibitörü, bradikinin reseptör antagonisti, kallikrein inhibitörü kullanılır. Bu ilaçların bulunmadığı acil durumlarda taze donmuş plazma kullanılabilir. |

|  |
| --- |
| **ÖNERİLEN KAYNAKLAR:**  Basılı Kaynaklar:  1. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S., Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2008, 3. baskı, 913-928.  2. Fitzpatrick 'in Renkli Klinik Dermatoloji Atlası ve Özeti, Çeviri Editörü: Prof. Dr. Neslihan ŞENDUR, 6.baskı, McGraw Hill, ISBN : 9789752773806  3. Dermatoloji, Jean L Bolognia çeviri. Prof.Dr. Hayriye Sarıcaoğlu, Prof. Dr. Emel Bülbül Başkan, Nobel Tıp Kitapevleri, 1.baskı, ISBN:9789754209034  Elektronik Kaynaklar:  1. **emedicine**.medscape.com  2. www.uptodate.com |