

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK ÜRTİKERLİ HASTALARDA
OSTEOPONTİN AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. MUSTAFA TOPSAKAL

DANIŞMAN

YRD. DOÇ. DR. NİDA KAÇAR

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 07.07.2010 tarih ve 2010TPF013 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2011

Yrd. Doç. Dr. Nida KAÇAR danışmanlığında Dr. Mustafa TOPSAKAL tarafından yapılan “Kronik ürtikerli hastalarda osteopontin aktivitesinin araştırılması” başlıklı tez çalışması gün/./ay/2011 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Doç. Dr. Berna Sağı
ÜYE Doç. Dr. Sağız
ÜYE Yrd. Doç. Dr. Nida Kaçar

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

01.11.2011
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Hocalarım; Doç.Dr. Berna ŞANLI, Doç. Dr. Şeniz ERGİN, Yrd. Doç. Dr. Nida KAÇAR, Yrd. Doç. Dr. M. Levent TAŞLI'ya, birlikte çalıştığım tüm değerli asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında, emeğini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Nida KAÇAR'a teşekkür ederim. Tezimin patolojik incelemelerini yapan Prof. Dr. Neşe ÇALLI DEMİRKAN'a ve laboratuvar çalışmalarını yapan Doç. Dr. Hülya AYBEK'e teşekkür ederim.

Hayatımın her anında olduğu gibi uzmanlık eğitimim sürecinde de anlayış ve desteklerini esirgemeyen sevgili eşime, canım kızlarıma ve değerli aileme teşekkür ederim.

Dr. Mustafa TOPSAKAL

2011

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
İNGİLİZCE ÖZET	X
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
ÜRTİKER	2
Tanım.....	2
Epidemiyoloji.....	2
Sınıflama.....	2
Etiyoloji.....	4
Patogenez.....	5
Tanı.....	6
Tedavi.....	7
OSTEOPONTİN	9
GEREÇ VE YÖNTEM	12
BULGULAR	16
TARTIŞMA	19
SONUÇLAR	26
KAYNAKLAR	27
EKLER	

KISALTMALAR

KÜ	: Kronik ürtiker
OPN	: Osteopontin
NSAİİ	: Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar
ACE	: Anjiyotensin konvertin enzim
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
Ig	: İmmunglobulin
FcER1	: Yüksek afiniteli IgE reseptörü
OSDT	: Otolog serum deri testi
RA	: Romatoid artrit
TNF	: Tümör nekrozis faktör
IL	: İnterlökin
Th	: T-helper
MMP	: Matriks metalloproteinaz
UV	: Ultraviyole
NK	: Doğal öldürücü
IFN	: İnterferon
AKD	: Alerjik kontakt dermatit
HE	: Hematoksilen eozin
MS	: Multipl skleroz

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Gruplar arasında plazma OPN düzeyleri	17
Şekil 2 Hasta ve kontrol deri örneklerinde OPN boyanma.....	18

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Ürtiker sınıflaması	2
Tablo 2 Hastaların klinik özellikleri	16
Tablo 3 Plazma OPN düzeyleri ile hasta yaşı, hastalık süre ve şiddeti ile kaşıntı şiddeti arasındaki korelasyon	17
Tablo 4 Hastaların lezyonlu ve lezyonsuz deri örnekleri ile kontrollerin deri örneklerinde intersellüler OPN ekspresyonu	18

ÖZET

Kronik ürtikerli hastalarda osteopontin aktivitesinin araştırılması

Dr. Mustafa TOPSAKAL

Kronik Ürtiker (KÜ), altı haftadan uzun süren, kaşıntılı, eritemli papül ve plaklarla karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Çoğu vakada etiyolojik bir neden ortaya konamaz. Son çalışmalar vakaların önemli bir bölümünün otoimmün kaynaklı olabileceğini göstermiştir. KÜ patogenezinde rol oynayan temel mekanizma mast hücre degranülasyonudur. Ancak bunu tetikleyen faktörler henüz tam olarak anlaşılammıştır.

Osteopontin (OPN), başta immün sistem hücreleri olmak üzere çeşitli doku ve hücreler tarafından sentezlenen bir glikoproteindir. Çeşitli kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogenezinde yer alır. Bu çalışmanın amacı, KÜ patogenezinde OPN'in olası rolünün araştırılmasıdır.

Çalışmaya 34 hasta ile 34 sağlıklı kontrol alındı. Tüm katılımcıların plazma OPN düzeyleri ölçüldü. Biyopsi yapılmasını kabul eden hastaların lezyonlu ve lezyonsuz deri bölgelerinden deri biyopsisi alındı. Abdominoplasti yapılmış beş kişinin arşivlenmiş deri örneklerinin parafin blokları immunohistokimyasal analiz için kontrol olarak kullanıldı. Tüm deri örnekleri anti-OPN antikoru ile çalışıldı.

Hastalarda ortalama plazma OPN düzeyleri (61.0 ± 17.9 ng/ml) kontrollere kıyasla (45.9 ± 15.8 ng/ml) anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0.001$). Hastaların hem lezyonlu hem de lezyonsuz deri örneklerinin %94.7'sinde intersellüler OPN ekspresyonu saptanırken kontrol deri örneklerinin hiçbiri OPN ekspresyonu göstermedi ($p < 0.001$). Hastaların deri örneklerinde keratinositlerde, immün hücrelerde ve/veya endotel hücrelerinde intrasellüler OPN ekspresyonu saptandı, ancak kontrol deri örneklerinde sadece mast hücreler OPN ekspresyonu gösterdi.

Tüm bu bulgular OPN'in KÜ patogenezinde yeri olduğuna işaret etmektedir. Ek olarak, kontrol deri örneklerinde sadece mast hücrelerinde OPN ekspresyonu saptanması erişkin insan derisindeki mast hücrelerinin OPN ürettiğini göstermektedir. OPN'in hangi mekanizmalarla KÜ patogenezinde yer aldığı ileri araştırmaların konusu olmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kronik ürtiker, osteopontin, mast hücresi

SUMMARY

Osteopontin activity in patients with chronic urticaria

Dr. Mustafa TOPSAKAL

Chronic Urticaria (CU) is an inflammatory disorder which is characterized by pruritic, erythematous papules and plaques lasting longer than six weeks. An etiological cause can not be established in most cases. Recent studies have showed that an important part of cases might have an autoimmune origin. The basic mechanism involved in the pathogenesis of the CU is mast cell degranulation. However, triggering factors have not been fully understood yet.

Osteopontin (OPN) is a glycoprotein synthesized particularly in immune system cells and a variety of tissues and cells. It plays a role in the pathogenesis of several chronic inflammatory and autoimmune disorders. The purpose of this study was to investigate the possible role of OPN in the pathogenesis of CU.

In the present study, 34 patients with CU and 34 healthy controls were enrolled. All subjects' plasma OPN levels were measured. Skin biopsy was taken from lesionel and nonlesionel skin regions of the patients who gave permission for biopsy. Archival paraffin blocks of the skin samples of five individuals who had undergone abdominoplasty were used as controls for immunohistochemical analysis. All skin samples were analyzed with anti-OPN polyclonal antibody.

The mean plasma OPN levels of patients (61.0 ± 17.9 ng/ml) were significantly higher compared with controls (45.9 ± 15.8 ng/ml) ($p < 0.001$). While intercellular OPN expression was detected in 94.7% of either lesional or nonlesional skin samples of patients, none of control skin samples exhibited intercellular OPN expression ($p < 0.001$). Intracellular OPN expression was determined in keratinocytes, immune cells and/or endothelial cells of patients' skin samples, whereas only mast cells of control skin samples exhibited OPN expression.

All these data suggest that OPN take a part in the pathogenesis of CU. In addition, the OPN expression of mast cells in control skin samples points out that OPN is produced by mast cells in adult human skin. By which mechanisms OPN act in CU pathogenesis should be the topic of further studies.

Key words: Chronic urticaria, osteopontin, mast cell.

GİRİŞ

Ürtiker deriden kabarık, genellikle kaşıntılı, değişik büyüklüklerde eritemli, ödemli papül ve plaklarla karakterize bir hastalıktır. Hastalık altı haftadan kısa sürerse akut, uzun sürerse kronik ürtiker (KÜ) olarak tanımlanır (1,2).

Akut ürtikerde sıklıkla etiyolojik neden ortaya konabilirken, KÜ’de çoğunlukla herhangi bir neden bulunamamaktadır. KÜ olgularının %35-50’sinin otoimmünite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3). Çoğu hastada etiyolojik bir nedenin bulunamaması, otoimmün tiroidit, diabetes mellitus, vitiligo, pernisiyöz anemi gibi hastalıklarla sık birliktelik göstermesi bunu destekleyen bulgulardır (4).

Ürtiker lezyonları vazodilatasyon ve permeabilite artışı sonucu, plazma içeriğinin çevre dokuya geçmesi ve dermiste ödem oluşmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Başta histamin olmak üzere çok sayıda mediatör bu inflamasyona aracılık etmektedir. Histaminin en önemli kaynağı derideki mast hücreleridir. KÜ patogenezinde ana özellik mast hücre degranülasyonu ve çeşitli mediatörlerin salınımıdır. Ancak bunu tetikleyen faktörler henüz tam olarak anlaşılamamıştır (4). Otoantikorlara ilaveten, serum veya plazmada bulunan başka faktörlerin de mast hücre degranülasyonu ve ürtiker oluşumunda etkisi olabileceği düşünülmüştür (5,6).

Osteopontin (OPN) çeşitli doku ve hücrelerden sentezlenen bir glikoproteindir. Normal deride bazal keratinositlerden salgılanır; ayrıca kıl follikülleri, yağ ve ter bezlerinden de salgılandığı gösterilmiştir. Makrofajlar, dendritik hücreler ve aktive T lenfositlerden salınmakta, aynı zaman da bu hücreler için kemotaktik etki göstermektedir. Normal dokudaki sınırlı dağılımına karşın, inflamasyon ve doku onarımında ekspresyonu artar (7,8). Kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogenezinde yer alır (8). Yapılan araştırmalar OPN’in, mast hücresi ve ilişkili hastalıklarda anahtar rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, OPN’in mast hücrelerinde üretildiği ve mast hücre migrasyonu ve degranülasyonunu artırdığı gösterilmiştir (9).

Birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalıkta rolü olan OPN ile ilgili, KÜ’de henüz literatürde bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, KÜ patogenezinde OPN’in olası rolünün araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

ÜRTİKER

Tanım

Ürtiker keskin sınırlı, eritemli, ödemli, 24 saatten kısa sürede iz bırakmadan kaybolan papül ve plaklarla karakterize, kaşıntılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1).

Epidemiyoloji

Ürtiker sık görülen bir hastalıktır. Toplum bireylerinin yaklaşık %15-25'ini hayatlarının bir döneminde etkiler. Sıklıkla akut olarak görülür. Akut form daha yaygın olarak çocuklarda ve genç erişkinlerde görülürken, KÜ daha çok yetişkinlerde görülmekte ve kadınları erkeklerden daha fazla etkilemektedir (10). KÜ'in toplumdaki prevalansı %0.5-3'tür (2).

Sınıflama

Ürtikerin sınıflandırılması genellikle klinik özelliklerine göre yapılır (Tablo 1).

Tablo 1: Ürtiker sınıflaması (6).

Spontan ürtiker

Akut ürtiker

Kronik ürtiker

Kontakt ürtiker

Fiziksel ürtikerler

Dermografik ürtiker

Gecikmiş basınç ürtikeri

Soğuk ürtikeri

Sıcak ürtikeri

Solar ürtiker

Vibratuar ürtiker/anjioödem

Kolinerjik ürtiker

Egzersiz ürtikeri

Akuajenik ürtiker

Ürtikeryal vaskülit

Anjioödem

1. *Spontan*

Akut Ürtiker

Altı haftadan kısa süren ürtiker formudur (11). Sıklıkla üst solunum yolu veya idrar yolu enfeksiyonuna sekonder, ya da nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) başta olmak üzere çeşitli ilaçlara bağlı olarak oluşur (11,12).

Kronik Ürtiker

KÜ, 6 haftadan uzun süren durumları tanımlar (1). Hastanın yaşam kalitesi, kaşıntı, uyku bozukluğu ve sekonder psikososyal problemlere bağlı olarak bozulur (11). Hastaların büyük bir kısmında sebep ortaya konamaz, ancak son çalışmalarla önemli bir bölümünün otoimmün kaynaklı olabileceği gösterilmiştir (1,2,6).

2. *Kontakt Ürtiker*

Kontakt ürtiker, deri veya mukozaların dışarıdan ısırgan otu, hayvan epiteli gibi çevresel veya lateks eldiveni gibi mesleki alerjenlerle teması sonucu oluşan ürtikeryal tabloyu tanımlar (1,6).

3. *Fiziksel Ürtiker*

Dış fiziksel uyarımlarla ortaya çıkan ürtiker formlarıdır (11). Uyarılan bölgede ürtikeryal lezyonlar dakikalar içerisinde ortaya çıkar ve gecikmiş basınç ürtikeri dışındaki fiziksel ürtiker formlarında lezyonlar 2 saat içerisinde kaybolur (6). Çoğunda hastalık süresi 3-5 yıl veya daha uzundur (11).

4. *Ürtikeryal Vaskülit*

Nadir görülen bir formdur. KÜ'li hastaların %1-10'unda görüldüğü bildirilmiştir. Klinik görünüm KÜ'e benzemekle birlikte KÜ'in aksine lezyonlar 24 saatten daha uzun sürer ve yerinde purpura, peteşi ve pigmentasyon bırakarak kaybolur. Kaşıntıya yanma ve ağrı da eşlik edebilir. Lezyonlu derinin histolojik incelemesinde lökositoklastik vaskülit bulguları izlenir (1). Bağ dokusu hastalıkları gibi sistemik hastalıklara eşlik edebilir (6).

5. *Anjioödem*

Anjioödem, akut veya KÜ'li hastaların yarısından fazlasına eşlik edebilmektedir. Hastalarda %10–20 oranında salt anjioödem görülür (11). Salt anjioödem çoğu vakada idiyopatiktir. Ancak ilaç reaksiyonları ve C1 esteraz inhibitör eksikliği dışlanmalıdır. En sık suçlanan ilaçlar NSAİİ ve anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleridir. Aspirin intoleransı tek başına anjioödem yol açabilir. ACE inhibitörleriyle olan reaksiyon, tedaviye başladıktan 1 yıl sonra görülebilir. Ailede anjioödem öyküsü, laringeal ödem ve akut batın nedeniyle ameliyat öyküsü olanlarda C1 esteraz inhibitör eksikliği düşünülmelidir. Emosyonel stres ve fiziksel travma atakları tetikler. Anjioödem 48-72 saat devam eder. Edinilmiş C1 esteraz inhibitör eksikliği, sistemik lupus eritematozus (SLE), paraproteinemi ve lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkilidir (1).

Etiyoloji

KÜ olgularının çoğunluğunda etiyolojik faktör tespit edilemez. Vakaların %35-50'sinin otoimmünite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve mast hücrelerinde lokalize olan yüksek afiniteli immunglobulin (Ig) E reseptörüne (FcεR1) karşı gelişen otoantikorlar saptanır (3). Bu otoantikorlar ile mast hücrelerinin kronik uyarılması başta histamin olmak üzere vazoaktif mediatörlerin salınımına neden olur. Otolog serum deri testi (OSDT), otoreaktivitenin saptanmasında kullanılan invivo bir testtir. Hastanın kendi serumunun intradermal enjeksiyonu ile yapılır (3,13).

Asetilsalisilik asit başta olmak üzere NSAİİ, mast hücre aktivasyonuna yol açan kodein, morfin, kas gevşeticiler ve dekstran gibi ilaçlar, ürtiker semptomlarını artırabilir ve hastalığın şiddetlenmesine yol açabilirler (11).

Gıda alerjisi ve gıda katkı maddeleri, KÜ'e nadiren neden olabilir (13). Bazı klinisyenler hastalara en azından hayatlarında bir kez eliminasyon diyeti verilmesini tavsiye etmektedir (14).

Hem Hashimoto tiroiditi hem de Graves hastalığının KÜ ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. KÜ'li hastaların %27'sinde tiroid otoantikorları yüksek bulunmuş, %19'unda ise anormal tiroid fonksiyon testleri saptanmıştır (6,13). KÜ ile ilişkili diğer otoimmün hastalıklar arasında vitiligo, Tip 1 diyabet, romatoid artrit (RA), pernisiyöz anemi ve SLE sayılabilir (6,15).

H.pylori'nin immunojenik bir zarfı olduğu, immun toleransı azaltarak ve anti-FcεR1 antikorlarının oluşumunu uyararak, kronik otoimmün ürtikerin etiolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (13). KÜ tedavisinde *H.pylori*'nin eradikasyonunun etkinliği konusu tartışmalıdır (6). Geçmiş yıllarda intestinal kandidiyazis de KÜ'yi tetikleyen faktörler arasında gösterilirken yakın zamanda yapılan çalışmalarla önemini yitirmiştir. Diğer suçlanan faktörler arasında maligniteler, paraziter ve viral enfeksiyonlar yer alır (6,12,16). KÜ etiopatogenezinde genetik faktörlerin de rol oynadığı düşünülmüştür. KÜ'li hastaların 1. derece akrabalarında hastalık prevalansı genel topluma göre daha fazla bulunmuştur. Ayrıca hastalarda HLA-DR4 ve HLA-D8Q'da belirgin artış saptanmıştır (17).

Patogenez

Mast hücreleri, ürtiker patogenezinde rol oynayan temel hücrelerdir. Tüm vücuda dağılmışlardır ve uyaranlara karşı farklı tepkiler verirler. Yüzeylelerinde FcεR1 bulunur. FcεR1, 1α, 1β ve 2γ polipeptid zincirinden oluşan bir transmembran proteindir. Mast hücre degranülasyonu alerjenin, IgE-FcεR1α kompleksi ile çapraz bağ oluşturmasıyla gerçekleşir (18). Degranülasyon, komşu FcεR1'nin çapraz bağlanması, anti-IgE ve anti-FcεR1 antikorları gibi başka mekanizmalar ile de oluşabilir. Opioidler, C5a anaflatoksin, kök hücre faktörleri ve substans P gibi nöropeptidler direkt uyarım ile degranülasyona sebep olabilir. Bu uyarılar, granüller ile hücre membranının birleşmesine ve depolanmış mediatörlerin hücre dışına salınımına neden olur (1,13,18).

Anahtar mediatör histamindir. Diğer mediatörler arasında tümör nekrozis faktör (TNF)-α, interlökin (IL)-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör yer alır. FcεR1 aktivasyonu aynı zaman da prostaglandin D2, lökotrien C4, D4 ve E4 gibi proinflamatuvar mediatörlerin sentez ve salınımına yol açar (1,13,18). Histamin, TNF-α ve IL-8, endotel hücrelerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır ve dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin ürtikeryal lezyona migrasyonuna neden olur (1). Yapılan çalışmalarda, IL-13 üretimindeki artış nedeniyle hafif T-helper (Th) 2 baskınlığı saptanmıştır. IL-4 ve IL-13, mast hücre FcεR1 ekspresyonunu artırır ve mediatör salınımına neden olur (19).

Mast hücrelerinden başta histamin olmak üzere çeşitli mediatörlerin salınımı, deride postkapiller venüllerde vazodilatasyon, permeabilite artışı ve doku ödemeine yol açar. KÜ'in histopatolojisinde, CD4+ T lenfositler, monosit, nötrofil, eozinofil ve bazofillerin oluşturduğu perivasküler infiltrasyon görülür (4).

Özellikle şiddetli seyreden KÜ'li hastalarda kan matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) artışı görülmüştür. (6,20). MMP-9'un hücrel kaynağı bilinmemekle birlikte derideki mast hücreleri olduğu tahmin edilmektedir. C-reaktif protein karaciğerde üretilen bir akut faz reaktanıdır, KÜ'de düzeyinin MMP-9 ile korele olarak arttığı gösterilmiştir (20). Substans P'nin de KÜ'in tetiklenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (6).

KÜ patogenezinde otoimmunitenin rolüne ilişkin ilk kanıtlar, mast hücreleri ve bazofillerdeki FcεR1 reseptörlerine karşı IgG antikorlarının gösterilmesidir (3). Fonksiyonel otoantikolar sadece KÜ'li hastalarda gösterilmiştir (2).

Dermal mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımında C5a anahtar rol oynamaktadır. Anti-FcεR1 otoantikoları tarafından mast hücresi ve bazofillerden histamin salınımı primer olarak C5a'nın aktivasyonu ile artmaktadır (4).

İn vitro bir çalışmada KÜ'li hastaların %65'inde eozinofillerdeki CD23 antijenine karşı otoantikolar saptanmıştır. Bu antikorların eozinofillerden major basic protein salınımı yoluyla mast hücresi ve bazofil degranülasyonuna neden olduğu düşünülmüştür (21).

Trombinin FcεR1 aracılı mast hücre degranülasyonunu ve vasküler permeabiliteyi artırdığı bilinmektedir. KÜ'li hastalarda, pıhtılaşma faktörlerini içeren otolog plazma deri testleri OSDT'den daha çok pozitiflik gösterir ve serum trombin düzeyi ürtiker şiddetiyle direkt olarak ilişkili bulunmuştur (22).

Tanı

Tanıda anamnez çok önemlidir. Hastalığın başlangıç zamanı, lezyonların sıklık ve süresi, eşlik eden anjioödem, subjektif semptomlar, ailede ürtiker veya atopi hikayesi, alerji öyküsü, infeksiyonlar, sistemik hastalıklar, psikosomatik veya psikiyatrik hastalıklar, cerrahi implantlar, gastrointestinal problemler, fiziksel uyarana ya da egzersizle tetiklenme, ilaç kullanımı, yiyeceklerle ilişkisi, menstrual dönemle ilişkisi, mesleği, hobileri, stres, ürtikerle ilişkili yaşam kalitesi ve önceki tedaviler ve

tedaviye yanıt sorgulanmalıdır. İkinci basamak hastanın fizik muayenesidir. Sorğu doğrultusunda etiyolojiye yönelik laboratuvar testleri planlanmalıdır (23).

KÜ'in değerlendirilmesinde en yararlı test OSDT'dir. Hastanın kendi serumu önkol volar yüze intradermal olarak enjekte edilir. Eş zamanlı negatif ve pozitif kontrol olarak sırası ile serum fizyolojik ve histamin enjekte edilir. Serum enjekte edilen yerdeki eritemli papül çapı, serum fizyolojik kontrol enjeksiyonuna göre 1,5 mm'den daha büyük ise sonuç pozitif olarak kabul edilir. Testin sensitivitesi %65-81 ve spesifitesi %71-78 aralığında değişmektedir (13).

Tedavi

Ürtiker tedavisinin temel dayanağı, tetikleyici faktörlerden kaçınmaya yönelik genel önlemler ve farmakolojik tedavileri içerir (24).

Birinci Basamak Tedaviler

Hasta eğitimi ve genel önlemleri kapsar. Hastalara aşırı sıcak, stres ve alkol gibi artırıcı faktörlerden kaçınmaları, asetil salisilik asit, NSAİİ ve ACE inhibitörlerini kullanmamaları önerilir. Önlemlere rağmen şikayetler devam ederse antihistaminik tedavisine geçilir. Antihistaminikler mast hücresi ve bazofillerden histamin salınımını ve alerjenle uyarılmış eozinofil akümüülasyonunu önlerler. Etkilerine göre, H₁ ve H₂ reseptör antagonisti olmak üzere iki tiptir (1,12,16,24,25).

1. H₁ Reseptör Antagonistleri

Birinci ve 2. kuşak H₁ antihistaminikler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Birinci kuşak H₁ antihistaminikler arasında hidrosizin, difenhidramin, siproheptadin ve klorfeniramin yer alır. Bu antihistaminikler sedasyon ve antikolinergik yan etkileri nedeniyle nadiren tek başlarına kullanılırlar. Özellikle ürtiker semptomları sebebiyle uyku bozukluğu görülen hastalarda tedaviye eklenebilirler. Levosetrisin, loratadin, desloratadin, feksofenadin, ebastin, rupatadin ve mizolastin ikinci kuşak H₁ reseptör antagonistleridir. Hem birinci kuşak antihistaminiklerden daha etkili olmaları hem de merkezi sinir sistemi ve antikolinergik yan etkilerinin yok denecek kadar az olması nedeni ile ürtiker tedavisinde öncelikli tercih edilirler (1,2,6,12,16,24-26).

2. *H₂ Reseptör Antagonistleri*

H₂ reseptör antagonistlerinin etkinlikleri sınırlıdır. H₁ antihistaminiklere yeterli cevap alınamadığında tedaviye eklenebilir. Başlıcaları simetidin, ranitidin, nizatidin ve famotidindir (1,6).

İkinci Basamak Tedaviler

1. *Fototerapi*

Üst dermisdeki mast hücre sayısını azaltır. Kronik spontan ürtiker ve semptomatik dermografizm tedavisinde 1-3 ay süreyle antihistaminik tedaviye UV (ultraviyole) A ve UVB eklenebilir (24).

2. *Antidepresanlar*

Trisiklik antidepresan doksepin, H₁ ve H₂ reseptör antagonist etkilidir. Özellikle KÜ ile beraber depresyonu olan hastalarda yararlıdır (26).

3. *Sistemik Kortikosteroidler*

Mast hücresinden mediatör salınımını inhibe ederler. Akut ürtiker ve KÜ'in akut alevlenmelerinde kullanılır. Yan etkilerinden dolayı uzun süreli kullanımları tavsiye edilmez (24,26).

4. *Lökotrien Reseptör Antagonistleri*

Montelukast, zafirlukast ve zileuton gibi lökotrien reseptör antagonistlerinin KÜ tedavisinde plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Antihistaminiklere cevap vermeyen KÜ'li hastalarda etkili olabilirler (6,26).

Üçüncü Basamak Tedaviler

Birinci ve ikinci basamak tedavilere cevap vermeyen hastalarda siklosporin, takrolimus, metotreksat, siklofosfamid, mikofenolat mofetil, intravenöz immunglobulin ve omalizumab gibi immunmodülatör ajanlar kullanılabilir. Plazmaferez, kolşisin, dapson, hidrosiklorokin, sulfasalazin gibi diğer tedaviler yararlı olabilir (6,12).

OSTEOPONTİN

Osteopontin, sekrete fosfoprotein-1 ve erken T-lenfosit aktivasyon proteini-1 olarak da adlandırılan arginin-glisin-aspartat sekansları içeren fosforile asidik bir glikoproteindir. Sekrete ve intrasellüler OPN olmak üzere iki değişik formu vardır. İlk olarak kemik dokusundan izole edilmiştir. OPN'in bir ekstrasellüler matriks proteini olduğu ve aspartat residüleri aracılığıyla kemik hücrelerinin hidroksiapatit matrikse tutunmasını sağladığı düşünülmektedir (7,8).

OPN, derinin bazal keratinosit tabakasından, kıl folliküllerinden, yağ ve ter bezlerinden fizyolojik olarak salgılanır. Kemik, böbrek, iç kulak, uterus, plasenta, arteryel düz kas hücreleri ve insan sütü gibi birçok doku ve vücut sıvısında bulunur. İdrarda bulunan OPN üropontin olarak isimlendirilir ve kalsiyum oksalat kristallerinin üretimini inhibe ederek idrar taşı oluşumunu engeller. OPN, makrofajlar, dendritik hücreler, doğal öldürücü (NK) hücreler, aktive T ve B lenfositler gibi birçok immun hücre tarafından sentezlenir. Normal dokudaki sınırlı dağılımına karşın, inflamasyon ve doku onarımında ekspresyonu artar (7,8).

İnsan genomunda, OPN geni 4q13 kromozomunda bulunur. Moleküler ağırlığı 44 ile 75 kDa arasında değişmektedir. Fosforilasyon ve glikozilasyon gibi posttranslasyonel modifikasyonla ve proteolitik parçalanmayla daha aktif ve fonksiyonel OPN fragmanları oluşur. Proteolitik parçalanma trombin ve MMP tarafından sağlanır (7,8,27).

OPN, hücreler üzerindeki etkilerini integrin ve CD44 aracılığıyla gerçekleştirir. Fibronektin ve kollajen gibi ekstrasellüler matriks proteinleri ile direkt olarak etkileşir. OPN, birçok fizyolojik ve patolojik olayda görev alır. Önemli bir fizyolojik fonksiyonu kemik dokuda biomineralizasyonun kontrolüdür. Ayrıca yara iyileşmesinde rol oynar. Çoğu kronik inflamatuvar ve otoimmun hastalığın regülatörü önemli bir mediatördür (8).

OPN, akut ve kronik inflamasyonda rol oynamaktadır. Kemotaktik etkisi gösterilmiştir (8,28). Ayrıca immun hücrelerden sitokin salınımını da düzenler. Makrofajlarda integrin ve CD44 ile etkileşerek IL-12 sekresyonunu uyarırken, anti-inflamatuvar etkili IL-10 sekresyonunu azaltır (8). T lenfositlerde ise CD3 reseptörü aracılığıyla, IFN (interferon)- γ ve CD40-ligand ekspresyonunu uyarır. Bu sayede makrofajlardan T hücre bağımlı IL-12 üretimini artırır (29). Dendritik hücrelerden

TNF- α ve IL-12 salınımını artırarak T hücrelerinden IFN- γ salgılanmasını sağlar (30). Sonuç olarak Th1 aracılı immün yanıt artar. Ayrıca, dendritik hücrelerde IL-27 salınımını bloke ederek Th17 cevabında artışa yol açar (28). Th1 hücreleri hücreSEL immunitede rol oynarken, Th17 hücreler otoimmünite ile ilgilidir (27,31).

Psoriasisın patogeneğinde Th1 ve Th17 aracılı immün yanıt önemli rol oynar (32). Psoriasisli hastalardan alınan lezyonel biyopsi örneklerinde, dendritik hücreler, T lenfositleri, endotel hücreleri ve keratinositlerden yüksek oranda OPN eksprese edildiği saptanmıştır. Ayrıca bu hastalarda serum OPN düzeyleri de yüksek bulunmuştur (7,33). OPN endotel hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi artırır. Apoptozisi önleyerek inflamasyona ve keratinosit proliferasyonuna katkıda bulunur. Kemotaktik etki göstererek, dendritik hücreler, nötrofiller, NK hücreleri, T lenfositleri ve makrofajlar gibi immün hücreleri inflamasyon alanına çeker. Bu hücrelerden salınan IFN- γ gibi inflamatuvar sitokinler keratinositlerden OPN sekresyonunu daha da artırır (7,34).

Alerjik kontakt dermatit (AKD) sık gözlenen T-hücre aracılı bir hastalıktır. AKD'de, T hücrelerinin antijen spesifik uyarılmaları yüksek düzeyde OPN salgılanmasına neden olur. Salgılanan OPN monositler, nötrofiller ve mast hücreleri gibi diğer inflamatuvar hücreleri de etkiler. Ayrıca makrofaj ve dendritik hücrelerden IL-12 sekresyonunu uyararak IFN- γ baskın Th1 aracılı immün yanıtı neden olur (7,27).

OPN'in, B hücrelerinde poliklonal aktivasyona ve immünglobulin üretimine neden olarak otoimmünite patogeneğinde rol aldığına dair kanıtlar mevcuttur (29). SLE bozulmuş T-hücre yanıtı ve B-hücre aktivasyonu ile otoantikor üretiminde bozuklukla karakterize otoimmün bir hastalıktır. SLE hastalarında serum OPN düzeyleri yükselir ve lupus nefritinde böbrek dokusundan ekspresyonu artar (35).

Mikobakteriyel infeksiyonlarda hastalık şiddeti ve aktivitesi OPN ekspresyonu ile koreledir. Tüberküloz, sarkoidoz ve silikozis gibi granümatöz hastalıklarda, T lenfositler ve makrofajlarda OPN üretimi artar. TNF- α granülom formasyonunda merkezi rol oynar ve makrofajlardan OPN salınımını indükler (7). OPN, makrofajların granülom formasyonu için bir araya toplanmasında özel bir öneme sahiptir (8).

Malign melanomun agresifliği yüksek OPN ekspresyonu ile yakından ilişkilidir. OPN ekspresyonu, invaziv ve metastatik melanomlarda yüksek bulunurken, benign ve displastik nevuslar ile insitu melanomda düşük bulunmuştur. Primer melanomda eksprese edilen OPN'in, tümör büyüklüğü, yüksek invazyon düzeyi, mitotik indeks ve lenf nodu metastazıyla önemli derecede ilişkili olduğu saptanmıştır (36). Meme, kolon, karaciğer ve prostat gibi kanserlerde OPN ekspresyonu artışı, yüksek invazivlik, kemik metastazı ve kötü prognoz ile ilişkilidir (37). OPN, metastatik potansiyeli olan yassı hücreli karsinomda eksprese edilirken bazal hücreli karsinomda eksprese edilmez veya minimal düzeyde edilir (38).

Nagasaka ve arkadaşları, mast hücrelerinin OPN'in biyoaktivitesi için hem kaynak hem de hedef hücre olduklarını bildirmiştir. Mast hücreleri doğal immun yanıt, alerji, kronik inflamatuvar olaylar, anjiyogenez, kıl büyümesinin kontrolü, doku onarımı ve yara iyileşmesinde önemli fonksiyonları olan immun hücrelerdir. OPN'in fetal fare derisinden elde edilen konnektif doku tipi mast hücrelerinden spontan üretildiği, CD44 ve integrin reseptörlerine bağlanarak IgE-aracılı mast hücre degranülasyonunu artırdığı ve mast hücre kemotaksisini uyardığı saptanmıştır (9,39).

GEREÇ VE YÖNTEM

'Kronik ürtikerli hastalarda osteopontin aktivitesinin araştırılması' adlı tez çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 23.02.2010 tarih ve 02 sayılı kurul kararı ile çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair onay alındı. Çalışmaya alınan her hastaya ve kontrole, çalışma hakkında bilgi içeren ve kişinin onayının alındığını belgeleyen 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' dolduruldu ve imzalatıldı.

15.04.2010-15.02.2011 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran, klinik bulguları doğrultusunda KÜ tanısı konmuş hastalar ve sağlıklı kontroller çalışmaya dahil edildi. Altı haftadan uzun süredir, günlük veya günlüğe yakın ürtiker atağı geçiren hastalar KÜ olarak kabul edildi (1, 2).

Onsekiz yaş altındakiler, gebeler veya emzirenler, kollajen doku hastalığı, kronik karaciğer ve/veya böbrek hastalığı, akut veya kronik enfeksiyonu veya malignitesi olanlar, son 2 ay içinde immunsupresif, son 4 hafta içinde sistemik steroid veya son 1 hafta içinde antihistaminik veya ketotifen tedavisi almış kişiler çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar yaş, cinsiyet, hastalığın süresi ve lezyonların klinik seyri, hastalığa yönelik alınan önceki tedavi, hastalığı ortaya çıkartan aktiviteler ve olası nedenler, anjiyoödem varlığı, eşlik eden dermatolojik ve sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar yönünden sorgulandı. Hastaların sistem sorgusu ve fizik muayenesi yapıldı.

Kaşıntı şiddeti 0-3 arasında aşağıdaki gibi derecelendirildi (40).

- (0) yok
- (1) hafif
- (2) orta
- (3) şiddetli

Hastalık şiddeti dermatolojik muayenedeki lezyonların sayısı ve büyüklüğüne göre 0-4 arasında aşağıdaki gibi derecelendirildi (41).

- (0) Hiç plak yok
- (1) <3cm boyutlarda 1-10 adet plak var
- (2) <3cm 10-50 plak veya >3cm 1-10 plak var

(3) <3cm 50'den fazla plak veya >3cm 10-50 plak var

(4) deri tamamen plakla kaplı

Tüm hastaların ürtikeryal dermografizm yanıtına bakıldı. OSDT yapıldı.

KAN ÖRNEKLERİ

Hastalardan ve kontrollerden EDTA içeren tüplere 5 cc venöz kan örnekleri alınarak, 30 dakika içerisinde soğutmalı santrifüjde +4 C' de 4100 devir/dakika'da 7 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen plazma örnekleri, endorf kapaklı tüplere alınarak çalışma gününe kadar derin dondurucuda -20 C' de muhafaza edildi.

DERİ ÖRNEKLERİ

Hastalarda, güneş görmeyen, ürtikeryal ve sağlam deri bölgesinden biyopsi alınacak alanlar seçilerek işaretlendi. Sağlam deri bölgesinden alınan biyopsi alanının ürtikeryal lezyonlardan en az 10 cm uzaklıkta olmasına dikkat edildi. İşaretli alanlar povidon iodin ile silindikten sonra, beyazlaşmaya kadar insülin enjektörüyle lidokain ile lokal anestezi yapıldı. Biyopsi için 4 mm punch deriye dik açıyla tutularak saat yönünde çevrildi. Subkutan dokuya ulaştıktan sonra penset yardımıyla kaldırılan doku bistüri ile kesildi. Elde edilen deri biyopsi materyali %10'luk formalin ile fikse edilip incelenmek üzere patoloji laboratuvarına gönderildi.

Hastaya biyopsi alınan bölgelerin antiseptik solüsyon ile günlük pansumanının yapılması önerildi. Yara iyileşmesinin takibi ve biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi açısından hasta 7-10 gün sonra polikliniğe çağırıldı.

Araştırmamızın laboratuvar çalışmaları, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalları'nda yapıldı.

PLAZMA OSTEOPONTİN DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ

Plazma OPN düzeyleri, insan osteopontinine karşı geliştirilmiş monoklonal antikor (Human Osteopontin Enzyme Immunoassay Kit, Catalog No.900-142, Assay Designs) kullanılarak Enzim İmmunometrik Assay (EİA) yöntemiyle ölçüldü. Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından, tüm kan örnekleri tek seferde ve ürün kataloğunda ayrıntılı olarak tanımlanmış yöntemlerle çalışılarak plazma OPN değerleri hesaplandı.

İMMUNOHİSTOKİMYASAL İNCELEME

Biyopsi materyalleri aşağıdaki aşamalardan geçirilerek incelenmiştir.

1. Fiksasyon
2. Doku takip işlemi
3. Bloklama
4. Kesit alınması
5. Hematoksilen Eozin (HE) boyama
6. İmmunohistokimyasal boyama
7. Mikroskopik incelemeye hazır hale getirme

1. Fiksasyon

Alınan biyopsi materyalleri fiksasyonun sağlanması için oda ısısında (20-25°C) %10'luk formalin içinde 12-16 saat bekletildi. Sonrasında dik ekseni boyunca ikiye bölünerek makroskopik diseksiyon yapıldı.

2. Doku Takip İşlemi

Fiksasyonu tamamlanmış biyopsi materyalleri doku takip kasetlerine alınarak otomatik doku takip cihazına (Shandon, England) yerleştirildi. Doku takip cihazında doku takip işlemi denilen bir dizi kimyasal solüsyondan geçirildi.

3. Bloklama

Doku takip işlemi sonrasında kasetteki dokular blok cihazında (Leica EG 1160, Germany) çelik kalıplar içerisine parafin dökülerek bloklandı. Dokular bloklama sonrasında buzdolabında (-5 ile -15 °C arası) dondurulup kalıptan çıkarıldı.

4. Kesit Hazırlama

Dokular mikrotom (Leica RM 2255, Germany) cihazına yerleştirilerek 2-4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler 35-45°C su banyosuna konulup ardından lam üzerine alındı. Lamalar etüvde (37-50°C) bekletilerek dokuların lama yapışması sağlandı. Hazırlanan kesitlerden bir tanesi OPN immunohistokimyasal incelemesi için, diğer bir adet kesit ise HE ile boyanmak üzere ayrıldı.

5. HE Boyama

Hazırlanan lamalar 65°C etüvde 1 saat bekletildi. Sonrasında ksilende 4 kez 5'er dakika bekletilerek deparafinizasyon yapıldı. Hidrasyon işlemi için absolu alkolde 5 dakika, %95'lik alkolde 2 dakika, %80'lik alkolde 2 dakika, %70'lik alkolde 2 dakika bekletildi. Lam üzerindeki doku kesitleri HE ile boyandı.

6. İmmunohistokimyasal Boyama

Ürtikeryal ve lezyonsuz dokuda OPN ekspresyonu immunohistokimyasal yöntemle incelendi. Poli-L-lizinli lamlara alınan doku örnekleri bir gece 56-60°C etüvde bekletildi. Daha sonra kesitlerin immünohistokimyasal olarak boyanması, antijen retrieval dahil tüm boyama basamaklarını sabit ısı ve koşullarda gerçekleştiren tam otomatik immünohistokimya cihazında (VENTANA Bechmark/LT, Ventana Medical Systems, USA) gerçekleştirildi. Kesitlere primer antikör olarak OPN poliklonal antikoru (dilüsyon: 1/1000, no. ab8448; Abcam) damlatılarak hedeflenen proteinler görünür hale getirildi. Kesitlerin zıt boyaması Harris Hematoksilen ile yapıldı. OPN için malign melanom tümör hücrelerinde izlenen boyanma, pozitif kontrol olarak kullanıldı.

7. Mikroskopik İncelemeye Hazır Hale Getirme

HE ile boyanan ve immunohistokimya işlemi yapılan kesitler %95 alkolde 5 dakika ve absolü alkolde 5 dakika bekletilerek dehidratasyonu sağlandı. Ardından lamalar ksilende 5 dakika bekletilerek şeffaflandırma yapıldı. Üzerine 1 damla entellan damlatılarak lamel 45 derece açıyla artefakt oluşmayacak şekilde kapatılarak mikroskopik incelemeye hazır hale getirildi.

İSTATİSTİK ANALİZ

İstatistiksel analizde χ^2 (ki kare), student-t test ve pearson korelasyon kullanıldı. İstatistiksel hesaplamalar SPSS (Sürüm 12.0) kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. İstatistiki hata payı 0.05 kabul edildi.

BULGULAR

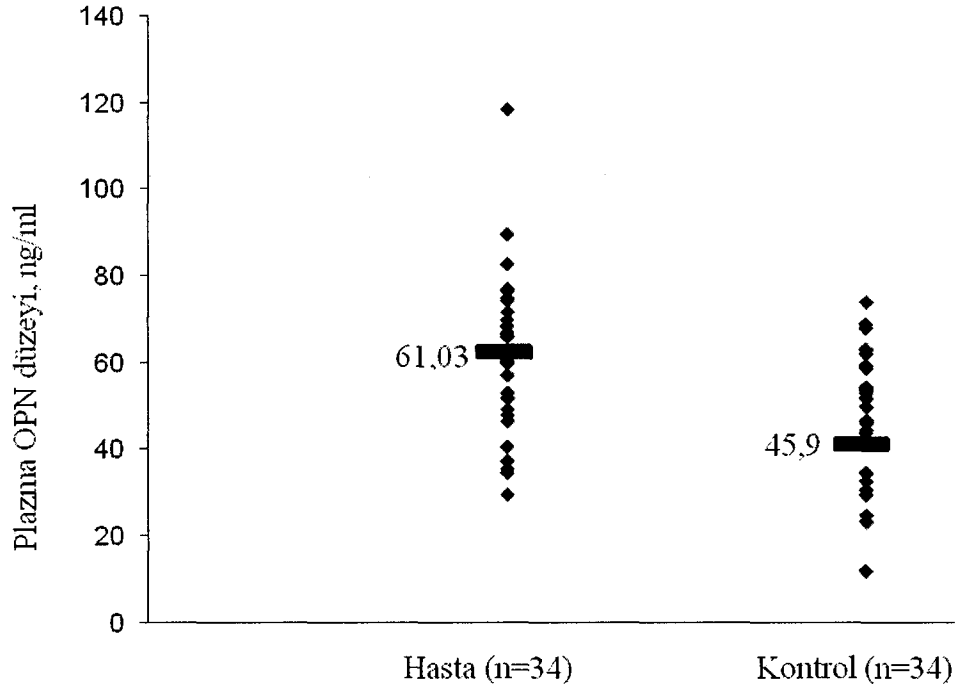
Çalışmaya 34 hasta (27K, 7E) ve 34 kontrol (27K, 7E) dahil edildi. Hasta ve kontrollerin yaş ortalaması benzerdi (41.02 ± 14.00 'e 40.32 ± 13.94 , $p > 0.05$). Biyopsiyi 20 hasta kabul etti. Biyopsi örneklerinden birinde immunohistokimyasal inceleme teknik nedenlerden dolayı yapılamadı. Üniversitemiz patoloji arşivinde parafin blokları bulunan abdominoplasti yapılmış 5 sağlıklı kişiye ait deri örnekleri kontrol olarak kullanıldı. Hastaların klinik özellikleri Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2: Hastaların klinik özellikleri

Klinik özellikler	Hasta sayısı=34	
Hastalık süresi, ort. \pm SD ay (min.ay-max.yıl)	60.14 \pm 16.50 (2-17)	
Hastalık şiddeti, n (%)	(0) Hiç plak yok	6 (16.62)
	(1) <3cm boyutlarda 1-10 adet plak	14 (40.99)
	(2) <3cm 10-50 veya >3cm 1-10 plak	12 (36.50)
	(3) <3cm 50'den fazla veya >3cm 10-50 plak	2 (5.89)
	(4) deri tamamen plakla kaplı	0 (0.00)
Kaşıntı şiddeti, n (%)	(0) yok	3 (8.84)
	(1) hafif	15 (44.11)
	(2) orta	9 (26.48)
OSDT, n (%)	(3) şiddetli	7 (20.57)
	-	10 (29.41)
Anjioödem, n (%)	+	24 (70.59)
	-	14 (41.18)
Ürtikeryal dermografizm, n(%)	+	20 (58.82)
	-	25 (73.52)
Lezyonların süresi	+	9 (26.48)
	24 saatten kısa	18 (52.95)
	24 saatten uzun	16 (47.05)
Fiziksel ürtiker	Vibrasyon ürtikeri	5 (14.70)
	Kolinerjik ürtiker	5 (14.70)
	Akuajenik ürtiker	2 (5.89)
Eşlik eden hastalık	Solar ürtiker	1 (3.10)
	-	24 (70.6)
	+	10* (29.4)

*Hastaların 5'inde hipertansiyon, 2'sinde hiperkolesterolemi, 1'inde tip 2 diyabet, 1'inde peptik ülser ve 1'inde osteoporoz mevcuttu.

Hastaların ortalama plazma OPN düzeyleri kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (61.03 ± 17.99 'e 45.94 ± 15.81 ng/ml, $p < 0.001$) (Şekil 1). Plazma OPN düzeyi ile hasta yaşı arasında negatif bir korelasyon saptanırken, hastalık süresi, hastalık şiddeti ve kaşıntı şiddeti arasında pozitif bir korelasyon gözlemlendi, ancak farklar istatistik açıdan anlamlı değildi (Tablo 3). Plazma OPN düzeyi ile OSDT pozitifliği arasında da bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).



Şekil 1: Gruplar arasında plazma OPN düzeyleri.

Tablo 3: Plazma OPN düzeyleri ile hasta yaşı, hastalık süre ve şiddeti ile kaşıntı şiddeti arasındaki korelasyon.

	r	p
Hasta yaşı	-0.143	>0.05
Hastalık süresi	0.280	>0.05
Hastalık şiddeti	0.870	>0.05
Kaşıntı şiddeti	0.158	>0.05

Hastaların hem lezyonlu hem lezyonsuz deri örneklerinin %94.7'sinde epidermis ve/veya dermiste intersellüler OPN ekspresyonu saptanırken, incelenen 5 kontrol deri örneğinde OPN ekspresyonuna rastlanmadı ($p<0.001$, Tablo 4). Hastalara ait örneklerde keratinositlerde, immün hücrelerde ve/veya endotel hücrelerinde intrasellüler OPN ekspresyonu saptandı. Bununla birlikte mast hücrelerinde boyanma kontrol deri örneklerinde de izlendi (Şekil-2).

Tablo 4: Hastaların lezyonlu ve lezyonsuz deri örnekleri ile kontrollerin deri örneklerinde intersellüler OPN ekspresyonu.

	Lezyonlu deri, n	Lezyonsuz deri, n	Kontrol derisi, n
OPN (+)	18	18	0
OPN (-)	1	1	5
Çalışma dışı	1	1	0
Toplam	20	20	5



Şekil 2: Hasta ve kontrol deri örneklerinde OPN boyanma. A: Kontrol deri kesitinde mast hücrelerinde boyanma (ok başı, 40X). B: Hasta lezyonlu deri kesitinde hem epidermis hem de dermiste intersellüller, keratinositler (ok başı) ve endotel hücrelerinde (ok) intrasellüler boyanma (40X).

Hastaların 18 lezyonlu deri örneğinde (%94.7) ve 7 lezyonsuz deri örneğinde (%36.8) vaskülit saptandı ($p<0.001$). Vaskülit saptananlarla saptanmayanlar arasında lezyon süresi açısından farklılık yoktu ($p>0.05$).

TARTIŞMA

KÜ, 6 haftadan uzun süren ürtiker formudur. Etiyopatogenezi hala net olarak ortaya konulamamıştır. Sık rastlanılan ve tedaviye dirençli bir hastalık olması bakımından, hastalar ve doktorlar için oldukça önemli bir sorun teşkil etmektedir (42). Etiyolojik nedenlerin ve tetikleyici faktörlerin saptanarak ortadan kaldırılması hedeflenen en iyi tedavi stratejisidir. Ancak etiyolojik araştırmaların büyük oranda başarısızlıkla sonuçlanması, tedavilerin semptomları gidermeden öteye gidememesi, hastalığın uzun süreli seyri, doktorları çoğu zaman çaresiz bırakmaktadır (11).

KÜ'in kadınlarda iki kat sık görüldüğü bildirilmektedir (2). Hormonal faktörlerle ilgili olarak kadınların bu hastalığa daha eğilimli olabileceği ileri sürülmüştür (43). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde, hastaların %79.4'ünü kadınlar oluşturuyordu. Kadın/erkek oranı yaklaşık 3.8 olarak saptandı.

KÜ orta yaşlarda daha sık rastlanan bir hastalıktır (2). Hastalığa %33-67 oranında anjioödem, %10-50 arasında değişen oranlarda dermografizmin eşlik ettiği bildirilmiştir. Hastaların büyük bölümünde ilk 1 yıl içerisinde hastalık geçmekle birlikte hatırı sayılır miktarda hastada daha uzun süre devam eder (44). Çalışmamız hasta yaş ortalaması, eşlik eden anjioödem ve dermografizm sıklığı ve hastalık süresi açısından literatür ile benzerlik göstermektedir.

Ürtiker lezyonları, vazodilatasyon ve kan damarlarının geçirgenliğinin artması sonucu plazma içeriğinin çevre dokuya geçmesi ve dermisde ödem oluşmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Çok sayıda mediatör damar geçirgenliğini artırarak ürtiker papülünün oluşmasına neden olabilmektedir. Değişik mediatörlerin varlığı olasılıkla hastalığın farklı klinik görünümünde ortaya çıkması ile ilişkilidir. Tutulan başlıca hücre mast hücresi, salınan başlıca mediatör histamindir. Bazofiller de histamin içermesine rağmen histaminin en önemli kaynağı derideki mast hücreleridir (1,4). KÜ patogenezinde mast hücresi ve bazofil degranülasyonu başlıca rol oynamaktadır. Ancak bunu tetikleyen faktörler henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Otoantikorlara ilaveten, serum veya plazmada bulunan başka faktörlerin de mast hücre degranülasyonu ve ürtiker oluşumunda etkili olabileceği düşünülmüştür (5,6).

Mast hücreleri tüm vücutta yaygın olarak bulunur, özellikle deri, mukozal yüzeyler, akciğer ve sindirim sisteminde daha yoğundur. Genellikle kan

damarlarının, lenfatiklerin ve periferik sinirlerin çevresinde yerleşmişlerdir. Doğal immün savunma, alerji, kronik yangısal olaylar, anjiyogenez, doku onarımı, kıl büyümesinin kontrolü ve yara iyileşmesinde önemli fonksiyonları vardır (39). Mast hücreleri, alerjik cevabın başlıca hücreleridir. IgE bağımlı immün yanıt, mast hücrelerinin yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerine antijenlerin bağlanması ve degranülasyonun tetiklenmesiyle başlar. Takiben bu hücrelerden çok çeşitli kimyasallar ve lipid mediatörleri salınır (1,13,18).

Mast hücresi ve bazofillerdeki FcεR1 reseptörlerine karşı IgG antikörlerinin gösterilmesi ile KÜ patogenezinde otoimmunitenin rolü olduğu anlaşılmıştır (3). KÜ olgularının yaklaşık %40'ı otoimmün olarak nitelendirilir. Hastaların %35-40'ında FcεR1 α subünitine karşı IgG antikörleri ve %5-10'unda IgE'ye karşı IgG antikörleri bulunduğu bildirilmiştir (1,4). OSDT, otoreaktiviteyi gösteren kolay uygulanabilen ve ucuz bir testtir. Pozitif OSDT hasta serumunda fonksiyonel anti-IgE antikörlerinin ve diğer histamin salgılatıcı faktörlerin bulunduğunu gösterir (3,13).

OSDT'yi ilk uygulayan Grattan ve arkadaşları 12 KÜ hastasının 7'sinde (%58) pozitiflik saptamışlardır (49). Niimi ve arkadaşları ise test pozitifliğini %60 olarak bildirmişlerdir (50). Tüzün ve arkadaşları tarafından 40 KÜ'li hasta üzerinden yapılan bir çalışmada ise OSDT pozitifliği %75 olarak bulunmuştur (51). Biz de önceki çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak hastalarımızın %70.5'inde OSDT'ni pozitif olarak saptadık.

KÜ'de deri patolojisi alerjen aracılı geç faz deri reaksiyonlarına benzer. Lezyonel deri biyopsi örneklerinde vazodilatasyon, doku ödemi, mast hücre degranülasyonu ve CD3+/ CD4+/ CD8+ T lenfositler, eozinofil, nötrofil ve bazofillerin perivasküler infiltrasyonu gözlenir. KÜ lezyonlarında hem Th1, hem de Th2 tip hücrelerin karakteristik olarak bulunması sebebiyle geç faz deri reaksiyonları ile KÜ arasında doğrudan bir bağlantı bulunduğu düşünülmektedir. Alerjen aracılı geç faz deri reaksiyonlarında Th2 sitokin profili mevcutken, KÜ lezyonlarında hem Th2, hem de Th1 sitokinleri eksprese edilir (5,45). Caproni ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kronik otoimmün ürtikerli hastaların serolojik incelemelerinde hafif Th2 baskınlığının izlendiği karışık şekilde Th1/Th2 örnekleri gözlemişlerdir (46). Bir başka çalışmalarındaysa, Th1 ve Th2 lenfositlerin ürtiker plaklarında IFN-γ ve IL-5 ekspresyonunu artırdığını bulmuşlar ve ek olarak infiltrasyon alanında nötrofiller de

saptamışlardır. Ayrıca KÜ'li hastaların sağlam deri bölgelerinde lenfositik ve nötrofilik hücre infiltratları ile karakterize latent inflamasyon bölgeleri gözlemişler, bunun ürtika plağının yayılması ile ilgili olabileceğini bildirmişlerdir (19).

Her ne kadar mekanizmalar KÜ oluşumunda kronik mast hücre aktivasyonunu işaret etse de, lezyonların klasifikasyonunda çeşitli yaklaşımlar bildirilmiştir ve patogenezi hala belirsizliğini korumaktadır. Yapılan çalışmalar KÜ'in otoimmünite, genetik, çevre ve diğer bazı faktörlerle ilişkili olduğunu gösterir. İmmün disfonksiyon ve Th farklılaşmasında dengesizlik suçlanmıştır. Th17 yeni keşfedilmiş Th hücresi alt tipidir. Th17 ve salgıladığı iki önemli sitokin IL-17 ve IL-23 birçok otoimmün ve inflamatuvar hastalıkta önemli rol oynar. Th17'nin keşfi KÜ'in patogenezi ve tedavi stratejilerine yeni bir anlayış getirmiştir. Kırk beş KÜ hastası ve 42 kontrol olgusunun dahil edildiği bir çalışmada IL-4, IL-17 ve IL-23 serum düzeyleri KÜ'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (47). Otuz KÜ hastası ve 30 kontrol olgusu üzerinde yapılan başka bir çalışmada, serum IL-17 düzeyleri kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş, IL-17'nin hastalık şiddetiyle pozitif ilişkisi olduğu gösterilmiştir (48).

KÜ, patogenezi Th1, Th2 ve Th17 aracılı inflamasyona dayanan, otoimmünitenin de rol oynadığı düşünülen inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (45,46,48). Otoimmün hastalıklar ve antimikrobiyal yanıt patogeneziinde güçlü bir Th1-Th17 aracılı immünitenin oluşması için OPN'in çok önemli fonksiyonlara sahip olduğu görülmüştür (8).

OPN, birçok doku ve hücre tipinden salgılanan bir glikoproteindir. Derinin bazal keratinosit tabakasından, kıl folliküllerinden, yağ ve ter bezlerinden fizyolojik olarak salgılanır. Normal dokudaki sınırlı dağılımına karşın, inflamasyon ve doku onarımında ekspresyonu artar (7,8). OPN'in inflamatuvar ve immün yanıtları ayarladığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. OPN salgılayan immün hücreler arasında makrofajlar, aktive T hücreler, dendritik hücreler, mast hücreleri, eozinofiller ve NK hücreleri sayılabilir. İntrasellüler ve sekrete edilen olmak üzere iki OPN formu tarif edilmiştir (7-9,27,28,30). Birçok kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıkta regülatör mediatör olarak rol oynadığı gösterilmiştir. Crohn hastalığı, kanser, ateroskleroz, aort anevrizması, SLE, multipl skleroz (MS) ve

RA'de hastalık şiddeti ile plazma OPN düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (8). Mast hücrelerinin patojenik olarak önemli olduğu hastalıklarda OPN'in dikkat çekici bir hedef olduğu düşünülmektedir (39).

Kanıtlar, otoimmün inflamatuvar bir hastalık olan MS'da ilerleyen demiyelinizasyon ve inflamatuvar olaylara mast hücrelerinin katıldığını göstermektedir (52). Comabella ve arkadaşlarının MS'in farklı klinik formlarında yaptıkları bir çalışmada relaps MS'li hastalarda serum OPN seviyelerinin remisyondaki MS hastaları ve sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek olduğu görülmüştür. Bulguları doğrultusunda OPN'in, MS hastalığının progresyonunda önemli rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (53).

Mast hücreleri ve OPN'in inflamatuvar hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynadığına dair diğer bir örnek de inflamatuvar artritlerdir. Özellikle RA'lı hastalarda sinoviyal doku ve sıvılarda çok sayıda mast hücresi saptanmıştır (54). Bazzichi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada RA'lı hastalarda plazma OPN düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (55).

OPN ekspresyonunun, direkt olarak dendritik hücreler, makrofajlar ve T lenfositleri etkileyerek, Th hücre fenotipini düzenlediği gösterilmiştir (8). OPN, Th1 aracılı immün yanıtta yer alan anahtar bir sitokin olarak sınıflandırılmasına rağmen, son zamanlardaki çalışmalar astım gibi Th2 aracılı hastalıklarda da rolü olduğunu göstermektedir (27,56). Nitekim, astım hastalarının bronkoalveoler lavaj örneklerinde OPN düzeyleri hastalık şiddetiyle korele olarak kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bronş mukozasındaki OPN ekspresyonunun, ağır astımlı hastalarda hafif düzeydeki hastalara göre arttığı gösterilmiştir (57).

OPN'in immün reaksiyonların düzenlenmesindeki etkileri, son zamanlarda IgE aracılı aktive olmuş mast hücrelerinin OPN ürettiğinin keşfedilmesiyle daha iyi anlaşılmıştır. Bu bilgiler mast hücrelerinden salınan OPN'in, Th2 aracılı immün yanıtı düzenlediğini düşündürmektedir. Çünkü inflame dokuda OPN düzeyi daha yüksek olduğunda mast hücreleri antijene daha duyarlı görünmektedir (9, 39).

OPN'in, dendritik hücreler ve Th17 lenfositlere doğrudan etkiyle otoimmünite ile ilişkili olduğu bilinen IL-17 regülasyonunu düzenlediği gösterilmiştir (28,31).

Nagasaka ve arkadaşları, 2008 yılında yaptıkları çalışma ile mast hücrelerinin OPN ürettiğine dair ilk kanıtları bulmuş ve bunun mast hücre fonksiyonunu

etkilediğini bildirmişlerdir. Çalışmalarında fetal fare derisinden elde edilen konnektif doku tipi mast hücrelerinin spontan OPN ürettiğini ve OPN'in CD44 ve integrin reseptörlerine bağlanarak IgE aracılı mast hücre degranülasyonu ve migrasyonuna yol açtığını göstermişlerdir. Ayrıca inflamasyon bölgesindeki OPN düzeyi arttıkça mast hücrelerinin antijenlere karşı daha duyarlı hale geldiğini tesbit etmişlerdir. Sıklıkla konnektif doku tipi mast hücre modeli olarak kullanılan taze izole edilmiş fare peritoneal mast hücrelerinin anti-OPN antikor ile boyandığını saptamışlardır. Bulguları doğrultusunda birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogeneğinde OPN artışı olduğunu, bu nedenle OPN ve mast hücreleri ile bunlarla ilişkili hastalıklar arasında bir bağlantı olabileceğini bildirmişlerdir (9).

Buommino ve arkadaşları tarafından, kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olan psoriasisde OPN'in rolünü araştıran bir çalışma yapılmıştır. Otuz plak tip psoriasisli hastanın 12'sinin psoriasisli ve lezyonsuz derilerinden alınan iki biyopsi örneğinde ve 2 kontrol vakasında normal görünümlü deriden alınan biyopsi örneğinde OPN ekspresyonunu göstermek için immunohistokimyasal incelemeler yapılmıştır. Psoriasis plaklarından alınan deri örneklerinin tamamında OPN ekspresyonu saptanırken, sağlam deri biyopsi örnekleri ve kontrol grubu biyopsi örneklerinin hiçbirinde OPN ekspresyonu gösterilememiştir. Hastalarda cinsiyet ve hastalık şiddetiyle OPN ekspresyonu arasında korelasyon bulunmamıştır (58). Chen ve arkadaşları tarafından psoriasis hastalarında yapılan başka bir çalışmada da, psoriasisli hastalarda plazma OPN düzeylerinin sağlıklı kontrol olgularına kıyasla anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada da OPN düzeyi ile hastalık şiddeti arasında korelasyon bulunmamıştır (33). Franziska Buback ve arkadaşları da daha önceki çalışmaları destekler şekilde psoriasisli hastaların lezyonel deri bölgesinde ve serumda OPN'in arttığını gözlemlemişlerdir (7).

Kadry ve arkadaşları, yirmi psoriasisli hastanın lezyonlu ve lezyonsuz derilerinden ve 10 kontrol vakasında normal görünümlü deriden alınan biyopsi örneklerinde OPN düzeylerini incelemişlerdir. Aynı zaman da hasta ve kontrollerin plazma OPN düzeylerini karşılaştırmışlardır. Hastaların lezyonlu ve lezyonsuz deri örnekleri, kontrollerin deri örnekleriyle karşılaştırıldığında OPN düzeylerinde anlamlı oranda yükseklik olduğu tesbit edilmiş, hastaların lezyonlu ve lezyonsuz doku OPN düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark görülmemiştir. Hastalarda plazma

OPN düzeylerinin sağlıklı kontrol olgularına kıyasla anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışma sonucunda doku ve plazma OPN düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır (59).

Zhou ve arkadaşları 2008 yılında başka bir inflamatuvar deri hastalığı olan oral liken planuslu hastalarda yaptıkları çalışmada, 26 oral liken planus hastası ve 26 kontrol olgusuna ait oral mukoza epitel ve kan örneklerini incelemişlerdir. Hastaların %65.38'inde intrasellüler ve intersellüler OPN ekspresyonu saptanırken; kontrollerin oral mukoza epitelinden elde edilen örneklerin hiçbirinde OPN ekspresyonu gösterilememiştir. Plazma OPN düzeyleri, hastalarda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (60).

Seier ve arkadaşları, 19 AKD'li hastada plazma OPN konsantrasyonunu yaş ve cinsiyet uyumlu 19 kontrol olgusuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır (P=0.007). Ayrıca hastaların lezyonsuz derisinden alınan biyopsi örneklerinde hiç OPN ekspresyonu saptamazken kronik lezyonlu deri bölgesinden alınan biyopsi materyalinde daha yoğun olmak üzere hem akut hem de kronik lezyonlu deri bölgesinde OPN ekspresyonu saptamışlardır. Bulguları doğrultusunda AKD'de OPN'in yüksek oranda eksprese olduğunu ve hastalığın kronikleşmesine katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir (61).

OPN'in kemotaktik özellikleri, endotel hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi uyarıcı, mast hücre regülasyonu ve Th1/Th2/Th17 immun yanıt üzerine etkileri KÜ patogenezinde OPN'in rolü olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde bu konuda yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda sadece hastalarda epidermiste ve/veya dermiste intersellüler boyanma saptadık. Ek olarak, hastalara ait deri örneklerindeki keratinositlerde, immun hücrelerde ve endotel hücrelerinde intrasellüler boyanma mevcut iken kontrol deri örneklerinde sadece mast hücrelerinde boyanma izledik. Plazma OPN düzeylerini de hastalarda kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olarak saptadık. Tüm bu bulgular OPN'in KÜ patogenezindeki yerini işaret etmektedir. Ek olarak kontrol deri örneklerinde sadece mast hücrelerinde boyanma saptamamız erişkin insan derisinde de mast hücreleri tarafından OPN üretildiğini göstermektedir. Ayrıca hastaların lezyonsuz deri bölgelerinde histopatolojik olarak inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve OPN

ekspresyonu olması Caproni ve arkadaşlarının daha önce ileri sürdüğü gibi latent hastalık varlığına işaret ediyor olabilir (19).

Sonuç olarak çalışmamız, etiolojisinde otoimmunitenin de yer aldığı inflamatuvar ve alerjik bir deri hastalığı olan KÜ'ün tetiklenmesi ve progresyonunda OPN'in rolü olduğunu düşündürmektedir. OPN'in hangi mekanizmalar ile KÜ patogenezinde katkıda bulunduğu ileri araştırmaların konusu olmalıdır. OPN'in mast hücrelerinin patojenik açıdan önemli olduğu diğer hastalıklardaki rolüne ilişkin çalışmalara da ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1. Hasta ve kontrol grupları cinsiyet ve yaş dağılımı açısından benzer bulundu ($p>0.05$).

2. Hastaların ortalama plazma OPN düzeyleri kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$).

3. Hastaların plazma OPN düzeyi ile hastalık şiddeti ve süresi, hasta yaşı ve kaşıntı şiddeti arasında istatistik açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

3. Hastaların plazma OPN düzeyi ile OSDT pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

4. Hastaların lezyonlu ve lezyonsuz deri örneklerinde OPN ekspresyonu saptanırken, kontrollerin deri örneklerinde OPN ekspresyonuna rastlanmadı ($p<0.001$).

5. Hastaların lezyonlu ve lezyonsuz deri örnekleri vaskülit açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Vaskülit saptananlarla saptanmayanlar arasında lezyon süresi açısından farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

KAYNAKLAR

1. Grattan CEH, Black AK. Urticaria and angioedema. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology* 2nd ed. ABD: Mosby, 2008:261-76.
2. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:664-72.
3. Hide M, Francis DM, Grattan CE, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *New Engl J Med* 1993;328:1599-604.
4. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39:777-87.
5. Vonakis BM, Saini SS. New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol* 2008;20:709-16.
6. Poonawalla T, Kelly B. Urticaria. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:9-21.
7. Buback F, Renkl AC, Schulz G, Weiss JM. Osteopontin and the skin: multiple emerging roles in cutaneous biology and pathology. *Experimental Dermatology* 2009;18:750-9.
8. Lund SA, Giachelli CM, Scatena M. The role of osteopontin in inflammatory processes. *J Cell Commun Signal* 2009;3:311-22.
9. Nagasaka A, Matsue H, Matsushima H et al. Osteopontin is produced by mast cells and affects IgE-mediated degranulation and migration of mast cells. *Eur J Immunol* 2008;38:489-99.
10. Amar SM, Dreskin SC. Urticaria. *Prim Care Clin Office Pract* 2008;35:141-57.
11. Wedi B. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:306-17.
12. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:196-205.

13. Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:363-8.
14. Buhner S, Reese I, Kuehl F, et al. Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy* 2004;59:1118-23.
15. Asero R, Orsatti A, Tedeschi A, et al. Autoimmune chronic urticaria associated with type 1 diabetes and Graves' disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1088-9.
16. Khan DA. Chronic urticaria: diagnosis and management. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:439-46.
17. O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:853-8.
18. Venarske D, deShazo RD. Molecular mechanisms of allergic disease. *South Med J* 2003;96:1049-54.
19. Caproni M, Giomi B, Volpi W, et al. Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. *Clin Immunol* 2005;114:284-92.
20. Kaplan AP. Inflammation in chronic urticaria is not limited to the consequences of mast cell (or basophil) degranulation. *Clin Exp Allergy* 2010;40:834-5.
21. Puccetti A, Bason C, Simeoni S, et al. In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc epsilonRII/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1599-607.
22. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, et al. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes whealand-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1113-7.
23. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64:1417-26.

24. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427-43.
25. Najib U, Sheikh J. The spectrum of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:1-10.
26. Jurakić Tončić R, Lipozencić J, Marinović B. Treatment of chronic urticaria. *Acta Dermatovenerol Croat* 2009;17:305-22.
27. Frenzel DF, Weiss JM. Osteopontin and allergic disease: pathophysiology and implications for diagnostics and therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:93-109.
28. Shinohara ML, Kim JH, Garcia VA, Cantor H. Engagement of the type I interferon receptor on dendritic cells inhibits T helper 17 cell development: role of intracellular osteopontin. *Immunity* 2008;29:68-78.
29. O'Regan AW, Hayden JM, Berman JS. Osteopontin augments CD3-mediated interferon-gamma and CD40 ligand expression by T cells, which results in IL-12 production from peripheral blood mononuclear cells. *J Leukoc Biol* 2000;68:495-502.
30. Renkl AC, Wussler J, Ahrens T, Thoma K, Kon S, Uede T, et al. Osteopontin functionally activates dendritic cells and induces their differentiation toward a Th1-polarizing phenotype. *Blood* 2005;106:946-55.
31. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 2007;13:139-45.
32. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1 / Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol* 2009;129:79-88.
33. Chen YJ, Shen JL, Wu CY, Chang YT, Chen CM, Lee FY. Elevated plasma osteopontin level is associated with occurrence of psoriasis and is an unfavorable cardiovascular risk factor in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:225-30.

34. Wang KX, Denhardt DT. Osteopontin: role in immune regulation and stress responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008;19:333-45.
35. Wong CK, Lit LC, Tam LS, Li EK, Lam CW. Elevation of plasma osteopontin concentration is correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:602-6.
36. Rangel J, Nosrati M, Torabian S, et al. Osteopontin as a molecular prognostic marker for melanoma. *Cancer* 2008;112:144-50.
37. Mandelin J, Lin EC, Hu DD, et al. Extracellular and Intracellular mechanisms that mediate the metastatic activity of exogenous osteopontin. *Cancer* 2009;115:1753-64.
38. Chang PL, Harkins L, Hsieh YH, et al. Osteopontin expression in normal skin and non-melanoma skin tumors. *J Histochem Cytochem* 2008;56:57-66.
39. Bulfone-Paus S, Paus R. Osteopontin as a new player in mast cell biology. *Eur J Immunol* 2008;38:338-41.
40. Köşlü A, Gökdemir G, Acıöz E. Dermatoloji Yaşam Kalitesi. *Türkderm* 2003;37:16-23.
41. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, et al. Classification of anti- Fc epsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:492-9.
42. Kaya TI, Akyol A. Ürtiker Patogenezi: Kronik idiyopatik ürtiker patogenezi konusundaki gelişmeler. *T Klin Dermatoloji* 1999;9:41-50.
43. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala. Sex hormones and urticaria. *B. J Dermatol Sci* 2008;52:79-86.
44. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy* 2011;66:317-30.

45. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:694-700.
46. Caproni M, Cardinali C, Giomi B, et al. Serological detection of eotaxin, IL-4, IL-13, IFN-gamma, MIP-1alpha, TARC and IP-10 in chronic autoimmune urticaria and chronic idiopathic urticaria. *J Dermatol Sci* 2004;36:57-9.
47. The Research about Cytokines Related to Th17, Th1 and Th2 in Chronic Urticaria Patients. Medical Science Article. <http://www.medical-science.net>. Erişim tarihi: 20 Ağustos 2011.
48. Chen B, Ling JK, et al. Detection of peripheral blood regulatory T cells and serum interleukin-17 in patients with chronic idiopathic urticaria. *Chinese Journal of Dermatology* 2010;43:871-2.
49. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, et al. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986;114:583-90.
50. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell B, Hide M, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *The Journal of Investigative Dermatology* 1996;106:1001-6.
51. Tüzün B, Hasman D. Kronik ürtikerde otolog serum deri testi ve *Helicobacter pylori* Ig G antikoru arasındaki korelasyon. *Türkiye Klinikleri Allerji Astım* 2001;3:113-7.
52. Zappulla JP, Arock M, Mars LT, Liblau RS. Mast cells: New targets for multiple sclerosis therapy? *J Neuroimmunol* 2002;131:5-20.
53. Comabella M, Pericot I, Goertsches R, et al. Plasma osteopontin levels in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 2005;158:231-9.
54. Nigrovic PA, Lee DM. Mast cells in inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:1-11.

55. Bazzichi L, Ghiadoni L, Rossi A, et al. Osteopontin Is associated with increased arterial stiffness in Rheumatoid Arthritis. *Molecular Medicine* 2009;15:402-6.
56. Konno S, Kurokawa M, Uede T, Nishimura M, Huang SK. Role of osteopontin, a multifunctional protein, in allergy and asthma. *Clin Exp Allergy* 2011;30:1-7.
57. Samitas K, Zervas E, Vittorakis S, Semitekolou M, Alissafi T, Bossios A, et al. Osteopontin expression and relation to disease severity in human asthma. *Eur Respir J* 2011;37:331-41.
58. Buommino E, Tufano MA, et al. Osteopontin: a new emerging role in psoriasis *Arch Dermatol Res* 2009;301:397-404.
59. Kadry D, Rashed L. Plasma and tissue osteopontin in relation to plasma selenium in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;2:1-5.
60. Zhou ZT, Wei BJ, Shi P. Osteopontin expression in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2008;37:94-8.
61. Seier AM, Renkl AC, Schulz G, et al. Antigen-specific induction of osteopontin contributes to the chronification of allergic contact dermatitis. *Am J Pathol* 2010;176:246-58.