

# Kronik İdiyopatik Ürtikerli Hastalarda Anti-HCV Antikor Sıklığı

İlkin Z. ARINKAL (\*), Arzu YAKUT BÜYÜK (\*), Sibel SÜDOĞAN (\*), Sema AKKIZ (\*), Mukaddes KAVALA (\*\*)

## ÖZET

*Kronik ürtiker, etyolojisinde çok çeşitli etkenlerin rol oynadığı bir hastalıktır. Bu çalışmada, kronik ürtikerli bir grup hastada etyolojik neden olarak hepatit C seroprevalansı araştırılmaktadır. Bu amaçla, Mart-Eylül 1988 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 55 kronik ürtikerli hastada Anti HCV Ab varlığı araştırıldı. Toplam 4 hastada (% 7.27) Anti HCV Ab sonucu pozitif olarak saptandı. HCV ile asosiye olabilecek hastalığı bulunmayan 50 kişiden oluşan kontrol grubunda ise bu antikora rastlanmadı. Hasta grubundan elde ettiğimiz değer, normal popülasyonda rastlanandan yüksekti. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kronik ürtiker etyolojisi belirlenmeye çalışılırken HCV varlığının araştırılmasının, hastada risk faktörü ya da klinik bulgu olmasa dahi yapılması gerektiği sonucuna varıldı.*

**Anahtar kelimeler:** Kronik ürtiker, HCV

## SUMMARY

### Incidence of Anti HCV Antibody in Chronic Idiopathic Urticaria

*Chronic urticaria is a disease in which various etiologic factors play role. In this study hepatitis C seroprevalance is evaluated as an etiologic factor in a group of patients with chronic urticaria. The presence of anti HCV antibody was detected in 55 patients with chronic urticaria who applied to our outpatient clinic between March and September 1998. Anti HCV antibody was found positive in 4 patients (% 7.27). There was no antibody positivity in our control group which consisted of 50 patients who had no HCV associated diseases. HCV antibody positivity in chronic urticaria group was higher than normal population prevalence, but when compared with control group the difference was not statistically different. It was concluded that the presence of HCV should be detected in chronic urticaria even though the patient had no risk factors or clinic symptoms.*

**Key words:** Chronic urticaria, HCV

Ürtiker, deri ve müköz membranlarda geçici eritematöz, ödemli papül ve plaklarla belirlenen vasküler bir reaksiyondur. Lezyonlar, 24 saatten az bir sürede iz bırakmadan kaybolurlar. Çok sayıda etyolojik faktörün neden olabildiği ürtiker, 6 haftayı aştığı takdirde kronik ürtiker olarak nitelendirilir. Etiyolojik ajanın saptanamadığı hastalar kronik idiyopatik ürtiker olarak adlandırılır ve genel popülasyonda sıklığının % 1-2 olduğu kabul edilir (1,2).

Etyolojide, immünolojik ve nonimmünolojik yollarla mast hücresi ve bazofillerden, başta histamin olmak üzere çeşitli mediatörlerin salınımına yol açan pek çok faktör suçlanmıştır (1). Son zamanlarda yüksek afiniteli

IgE reseptörüne karşı antikor oluşumunun ürtikere neden olduğu ve kronik idiyopatik ürtikerin otoimmün bir hastalık olabileceği fikri üzerinde görüş birliği mevcuttur (3).

HCV, son zamanlarda ekstrahepatik manifestasyonlarının çeşitliliği ile gündeme gelmiştir (4). HCV enfeksiyonunun seyri sırasında serumda dolaşan immün komplekslerin gösterilmesi ile birlikte, HCV'nin immün kompleksler yoluyla etkili olabileceği düşünülmüş ve bu konuda araştırmalar yapılmıştır (5).

Biz de çalışmamızda kronik ürtiker etyolojisinde, HCV enfeksiyonunun rolünü belirleyebilmek amacıyla, 55

kronik idiyopatik ürtiker tanısı almış hastada Anti HCV antikorunu sıklığını araştırdık.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza Mart 1998-Eylül 1998 tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Dermatoloji Kliniğine başvuran, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile belirli bir etkenin saptanamadığı, 43'ü kadın, 12'si erkek toplam 55 kronik idiyopatik ürtiker (KIÜ) tanısı alan hasta alındı. Bu hastalarda Anti-HCV IgG antikorunu bakılarak kronik ürtikerli hastalarda Anti-HCV antikorunu sıklığının belirlenmesi amaçlandı. Kontrol grubu, HCV ile asosiyasyon gösterebilecek hastalığı olmayan, kan transfüzyonu ve ürtiker/angioödem anamnezi bulunmayan, randomize seçilmiş 40 kadın ve 10 erkek toplam 50 sağlıklı kişiden oluşturuldu.

Tüm hastaların tam kan sayımı, sedimentasyon, SGOT, SGPT, AP, LDH, GGT'yi de içeren biokimya, immünglobulin G ve C3 düzeylerinden oluşan laboratuvar tetkikleri yapıldı. Anti-HCV IgG antikorunu varlığı 2. kuşak ELISA testiyle araştırıldı. Anti-HCV antikorunu pozitif bulunan hastaların virüs RNA'sı, polimeraz zincir reaksiyonu ile belirlendi.

Çalışmamızda istatistik analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programında yapıldı, yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı. İstatistiksel analizlerde Ki kare testi, Fisher kesin Ki kare testi, Student t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 55 kronik ürtikerli hastanın 42'si kadın ve 13'ü erkekti. Tüm hastaların yaşları 5-66 (ort. 38.85), kadın hastaların 5-65 (ort. 37.64) ve erkek hastaların yaşları 15-66 (ort. 38-80) arasında değişmekte idi. En kısa 7 hafta ve en uzun 16 yıl (ort. 90.5 hafta) olmak üzere, tüm hastaların ürtiker süreleri 6 haftadan uzundu. 50 kişilik kontrol grubu olgularının 40'ı kadın, 10'u erkek idi. Bu grubu oluşturan kadın hastaların yaşları 19-52 (ort. 43.85) ve erkeklerin yaşları 11-57 (ort. 36.1) arasında idi. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı ve cinsiyete göre yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) ve bu iki grubun dağılımı homojendi.

Toplam 55 kronik ürtikerli hastanın 4'ünde (% 7.27) Anti-HCV IgG antikorunu pozitif olarak belirlendi. Kontrol grubunda ise Anti-HCV pozitifliğine rastlanmadı. Anti-HCV pozitifliği açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Anti HCV antikorunu pozitif bulunan 4 hastada PCR tekniği ile HCV-RNA'sı araştırıldı ve 4'ünde de negatif olarak belirlendi.

İmmün kompleks oluşumu ve kompleman aktivasyonunun etyopatogenezdeki rolü düşünülerek, hasta ve kontrol grubunun IgG ve C3 düzeyleri karşılaştırıldı. Hasta grubunun C3 düzeyi ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.22$ ). IgG düzeyleri arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 1).

Hasta grubu, Anti-HCV pozitif ve Anti-HCV negatif olarak tekrar gruplandı. İki grubun ürtiker süreleri, kan lökosit, trombosit, SGOT, SGPT, GT, AP, LDH, IgG ve C3 düzeyleri karşılaştırıldı. Anti-HCV pozitif olan hastaların IgG ortalamaları daha yüksekti ( $p=0.010$ ) ve bu gruptaki trombosit sayısı ortalamaları Anti-HCV negatif grupla karşılaştırıldığında daha düşüktü ( $p= 0.000$ ). Anti-HCV pozitif ve negatif hastalar arasında diğer değişkenler açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Ürtikerin etyolojisinde infeksiyonlar, ilaçlar, gıdalar, aeroallerjenler gibi fiziksel ve kimyasal pek çok ajan sorumlu tutulmuştur. Bu ajanlar, immünolojik veya nonimmünolojik yollarla direkt mast hücrelerini etkileyerek, IgE yoluyla ya da immünkompleksler meydana getirmek suretiyle mast hücrelerinden mediatör salınımına ve ardından inflamasyona neden olurlar (1,2). Son yıllarda kronik idiyopatik ürtikerin otoimmün kökenli bir hastalık olduğu ve olguların 1/3'ünde yüksek afiniteli IgE reseptörüne (FCεRI) karşı oluşmuş IgG tipinde otoantikorların varlığı bildirilmektedir (3). Çift sarmallı bir RNA virüsü olan HCV'nin porfiria kutanea tarda, eritema nodosum, eritema multiforme gibi hastalıklarda tetikleyici faktör olabilmesinin yanı sıra Sjögren sendromu, ITP, Hashimoto tiroiditi, membranoproliferatif glomerulonefrit, vaskülit gibi etyolojilerinde immün

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun ortalama IgG ve C3 düzeyleri.

	Hasta	Kontrol	p
IgG	12.32±14.36	12.62±4.41	p>0.05
C3	1.36±0.66	1.13±0.3	p=0.0222

Tablo 2. Anti-HCV pozitif ve negatif hastaların hastalık süresi ve laboratuvar özellikleri.

	Anti HCV+	Anti HCV-	p
Süre	286±35.41	75.25±11.90	p>0.05
Trombosit	83.750±40.285	253.274.5±97.749	p=0.000
IgG	19.29±4.8	11.777±5.43	p=0.010
C3	1.92±0.96	1.31±0.617	p>0.05

komplekslerin rol oynadığı düşünülen otoimmün hastalıklarla birlikteliği de dikkat çekmektedir (4).

Avustralya Ag (HBsAg)'nin ürtikeryojenik faktör olarak etki edebileceği ve HBsAg pozitif hepatitlerde HBsAg'nin dolaşan immün kompleksler oluşturarak, kompleman yoluyla ürtikere neden olduğu bilinmektedir (6). HCV infeksiyonunun seyri sırasında serumda dolaşan immün komplekslerin gösterilmesiyle birlikte HCV'nin de benzer bir mekanizma ile ürtikere neden olabileceği düşünülmüş ve bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmıştır (5). Llanos ve ark. (7) 25'i akut ve 148'i kronik ürtikerli 173 hastalık geniş bir seride, pozitif HCV oranını % 1.6 bulmuş ve bu oranın normal popülasyondakinden farklı olmadığını bildirmişlerdir. Smith ve ark. (8), 50 KİÜ'li hastada tüm sonuçları negatif bulmuşlardır. Doutre ve ark. (9) da 50 hastadan 1'inde HCV pozitifliği saptarken kontrol grubunda tüm sonuçları negatif bulmuşlardır.

Bildiğimiz kadarıyla, Kazanawa ve ark., 21 akut ve 58 ürtikerli hasta ile yaptıkları çalışmada, 19 hastada (% 24) HCV pozitif bularak en yüksek oranı bildirmişlerdir. KİÜ'li hastaların 15'inde de HCV RNA'sını pozitif belirlemişlerdir. Bulunan sonuçlar, Japon hastalarda Anti-HCV sıklığının ürtikerli olmayan normal popülasyonda da yüksek olmasına bağlı olabilir, şeklinde yorumlanmıştır. Biz de çalışmamızda Anti HCV pozitiflik oranını % 7.27 bularak, yapılmış diğer çalışmalarla paralel bir oran saptadık. Bulduğumuz bu sonuç normal popülasyonda % 0.3 ile % 1.8 arasında değişen HCV pozitifliği ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmasına rağmen, istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Kazanawa ve arkadaşları HCV RNA'sı pozitif kronik ürtikerli hastalarda IgG düzeyini yüksek ve trombosit sayısını anlamlı olarak düşük bularak, bu bulguların immün kompleks teorisini desteklediğini bildirmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda C3 düzeyi, Anti HCV pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı farklar göstermekle birlikte, IgG düzeyi Anti-HCV pozitif grupta anlamlı olarak daha yüksek ve trombosit sayısı yine bu grupta anlamlı olarak daha düşüktü. Bu son bulgular, literatürle uyumlu ve immün kompleks teorisini destekler niteliktedir(10-12).

Ürtiker patogenezinde immün kompleks oluşumunun kompleman kaskad sisteminin aktivasyonuna yol açarak mediatör salınımına neden olduğu konusunda görüş birliği mevcuttur (7). HCV infeksiyonu sırasında yüksek

seviyede immün komplekslerin sirkülasyonda bulunduğu bilinmektedir ve bu, deneysel olarak da kanıtlanmıştır (5). Bu bulgudan sonra HCV infeksiyonunun seyri sırasında oluşan immün komplekslerin ürtiker lezyonlarını başlatabileceği, destek görür bir hipotez olmuştur. HCV ile infekte kişilerde saptanan otoantikörlerin çeşitliliği ve yüksekliği literatürde ilgi çekici bir bulgudur. Pawlotsky ve ark. (13), 59 HCV ile infekte kronik aktif hepatitli hastada mevcut otoantikörleri araştırmış ve 20 hastada kriyoglobulin, 42 hastada RF ve 24 hastada antidoku antikörlerini yüksek düzeylerde bulmuşlardır. Mevcut otoantikörlerin yüksekliği, HCV infeksiyonunun çeşitli otoimmün hastalıklarla birlikte görülebileceği varsayımını destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak; kronik idiyopatik ürtiker etyolojisi çoğu kez saptanamayan, bu yüzden de hekimi ve hastayı uğraştıran, çok çeşitli araştırmaları gerektiren bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Etiyolojiye yönelik araştırmalar sırasında, diğer provoke edici ajanların yanında HCV infeksiyonu varlığının, risk grubunda olmayan ve bulgu vermeyen hastalarda dahi araştırılması gerektiği kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. **Soter NA:** Urticaria and angioedema. *Dermatology in General Medicine*. Ed: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. Newyork, McGraw-Hill, inc. 4. baskı, 1993.
2. **Tüzün Y:** Ürtiker. *Dermatoloji*. Ed: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. stanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2. baskı, 1994.
3. **Sabroe R, Greaves MW:** The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 133:1003-1008, 1997.
4. **Schwaber MJ, Zlotogorski A:** Dermatologic manifestations of hepatitis C. *Int J Dermatol* 36:251-254, 1997.
5. **Dienstag JI, Bhan AK, Alter HJ, et al:** Circulating immune complexes in non A non B hepatitis. Possible masking of viral antigen. *The Lancet* 1:1265-1267, 1979.
6. **Koehn GG, Thonre EG:** Urticaria and viral hepatitis. *Arch Dermatol* 106:422, 1972.
7. **Llanos F, Raison -Peyron N, Meunier L, et al:** Hepatitis C virüs infection in patients with urticaria. *J Am Acad Dermatol* 38(4):646, 1998.
8. **Smith R, Caul EO, Burton JL:** Urticaria and hepatitis C infection. *Br J Dermatol* 136:980, 1997.
9. **Doutre MS, Beylot-Barry M, Beylot C:** Urticaria and hepatitis C infection. *Br J Dermatol* 138:194, 1998.
10. **Kazanawa K, Yaoita H, Tsuda F et al:** Hepatitis C virüs infections in patients with urticaria. *J Am Acad Dermatol* 35:195-198, 1996.
11. **Pawlotsky JM, Dhumeaux D, Bagot M:** Hepatitis C virüs in *Dermatology*. *Arch Dermatol* 131:1185-1193, 1995.
12. **Nagamine T, Ohtuka T, Takehara K, et al:** Trombocyto-penia associated hepatitis C viral infection. *Journal of Hepatology* 24:135-140, 1996.
13. **Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, et al:** Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virüs serotypes. *Ann Intern Med* 122:169-173, 1995.