

TÜRKDERM

Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi
Yıl:2002 Cilt:36 Sayı:1

Kronik İdiyopatik Ürtikerin Feksofenadin ile Tedavisi öncesi ve Sonrası Klinik ve 'Prick' Test Sonuçları

Ali Sait Çal, Emel Bülbül Başkan, Şükran Tunalı
Uludağ Üniversitesi Tıp Fak. Dermatoloji Anabilim Dalı, Bursa

Özet

Kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ), nedeni bilinmeyen, genç erişkinlerde ve kadınlarda daha sık görülen, altı haftadan daha uzun süren ürtiker ataklarıyla karakterize bir hastalıktır. KİÜ tedavisi genellikle ortama salınan histaminin etkilerinin blokajı temeline dayanır ve bu nedenle tedavide ilk seçenek olarak birinci kuşak H1-antihistaminikler tercih edilir. Bu antihistaminiklerin etkisini değerlendirmede sıklıkla epikutan histamin testi kullanılmaktadır. Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine 1999-2000 yılları arasında başvurup KİÜ tanısı almış 15-74 yaşları arasında 44 kadın, 16 erkek toplam 60 hastada günlük tek doz feksofenadin 180 mg. üç ay süreyle uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası hastaların klinik belirtileri ve prick test sonuçları değerlendirildi. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmelerde hem prick test sonuçları hem de klinik semptomlar yönünden anlamlı gerileme saptandı.

Sonuç olarak; KİÜ'de üç ay gibi uzun süreli antihistaminik tedavisi ile semptomlarda gerileme sağlanabileceği fakat bu uzun süreli antihistaminik kullanımında ortaya çıkan histamin yanıtındaki baskılanmadan dolayı, epikutan histamin testi uygulanması gereken durumlarda en az 10 gün öncesinde ilaçların kesilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Feksofenadin, kronik idiyopatik ürtiker, 'prick' test

çal AS, Başkan EB, Tunalı Ş. Kronik idiyopatik ürtikerin feksofenadin ile tedavisi öncesi ve sonrası klinik ve 'prick' test sonuçları. TÜRKDERM 2002; 36: 40-43.

Summary

Background and Design: Chronic idiopathic urticaria (CIU) is characterized by urticaria attacks of longer than 6 weeks' duration with unknown etiology and is more frequent in women and young adolescents. Since the basis of its' therapy depends on the blockage of the effects of histamine sequestered, first generation H1 histamine antagonists are preferred as the first option. Epicutaneous histamine test is often used to evaluate the effects of these drugs.

Materials and Methods: In our study, a total of 60 patient (44 women, 16 men) applied to Uludağ University Medical Faculty, Dermatology Clinic between 1999-2000 years and diagnosed as CIU, aged between 15-74 years were given 180 mg/day fexofenadine p.o. for three months. The clinical symptoms and prick test results were evaluated before and after therapy.

Results: Significant regression in both clinical symptoms and prick test results were detected after therapy.

Conclusion: We believe that long-term use of antihistamines as three months can provide suppression in the symptoms and because of the suppression of histamine response in this duration, it is necessary to stop these drugs at least 10 days before the epicutaneous histamin test applications.

Key Words: Fexofenadine, chronic idiopathic urticaria, prick test

çal AS, Başkan EB, Tunalı ş. Clinic and prick test results in chronic idiopathic urticaria before and after fexofenadine therapy. TÜRKDERM 2002; 36: 40-43.

Kronik ürtiker 6-8 haftadan uzun süren ürtiker atakları şeklinde tanımlanabilir. Olguların %80'inde neden bulunamazken enfeksiyon odakları, paraziter hastalıklar, metabolik ve hormonal bozukluklar, maliniteler ve emosyonel faktörler suçlanmışır1,2. Kronik ürtikerli hastaların %37'sinde aynı zamanda geçirilmiş basınç ürtikeri ve seyrek olarak da diğer fiziksel ürtiker nedenleri tespit edilebilmektedir. Bununla birlikte RAST ve 'prick' test özellikle immunolojik mekanizmalarla oluşan ürtiker tanısında şüphelenilen maddelere karşı olumlu yanıt verebilir. Genellikle klinik bulgularla konulan tanı bu testlerle sadece doğrulanmış olur2-4. Etkenin bulunamadığı durumlar kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ) olarak tanımlanır. Ancak KİÜ'li hastaların yaklaşık %60'ında otoimmunitenin sorumlu olduğu iddia edilmektedir5. KİÜ; genç erişkinlerde ve kadınlarda daha sık olmak üzere genel popülasyonun %0.1' ini etkiler. Hastaların %40'ında semptomlar 10 yıldan fazla sürmektedir. KİÜ tanısı, ürtiker nedeni olabilecek etkenlerin anamnez ve laboratuvar incelemeleriyle ekarte edilmesiyle klinik olarak konulur3,6,7. KİÜ, hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir durumdur. Tedavi edilmeyen olgular bu duruma bağlı olarak günlük aktivite, sosyal etkileşimler, mobilite, uyku ve emosyonel sorunlara maruz kalırlar2,6.

KİÜ olgularında antihistaminikler birinci seçenek olmak üzere farklı tedavi yöntemleri olmakla birlikte başlangıç tedavi stratejisi sedasyon yapmayan bir H1-antihistaminik olmalıdır8. KİÜ'da antihistaminiklerin etkinliğini değerlendirmede sıklıkla epikutan histamin uygulanmasıyla yapılan 'prick' test yöntemi kullanılmaktadır9. Biz de bu çalışmamızda KİÜ tanısı konulan ve üç aylık feksofenadin 180 mg/gün tedavisi uygulanan hastalarımızın klinik iyileşmesini ayrıca tedavi öncesi ve sonrası uyguladığımız 'prick' testin tedavi sonrası elde ettiğimiz klinik cevapla uyumluluğunu değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine 1999-2000 yılları arasında başvurup KİÜ tanısı konulmuş 15-74 (39.26 ± 1.83 SH) yaşları arasında 44 kadın, 16 erkek toplam 60 hasta alındı. Tanı aşamasında hastalardan ayrıntılı anamnez alınıp fizik muayene yapılmasının ardından rutin laboratuvar incelemeleri, parazit araştırması, fokal ve sistemik enfeksiyon odakları, kollajen doku hastalıkları, otoimmun hastalıklar, maliniteler yönünden gerekli tetkikler yapıldı. Hastaların yakındığı kaşıntı, eritem ve papül şiddetine göre ve ürtiker plağı varlığı veya yokluğuna göre, tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında skorlandı (Tablo-I). Ayrıca tedavi süresince hastalara tedavinin yan etkileri konusunda da ek bir sorgulama yapıldı (Tablo-II). Antihistaminik aktiviteyi değerlendirmek amacıyla, tedavi öncesinde ve üç aylık 180 mg/gün feksofenadin tedavisi bitiminden bir hafta sonra

olmak üzere iki kez, Tüm hastaların ön kol fleksör yüzüne Tablo-III'deki allergenlerle 'prick' test uygulandı. Uygulamadan 20 dakika sonra oluşan endürasyon alanının en uzun ve en kısa çaplarının aritmetik ortalamaları milimetrik olarak ölçülüp kaydedildi.

Tablo I: Klinik sorgulama formu				
Tarih (.../.../....)	Yok	Hafif	Orta	şiddetli
Kaşıntı	0	1	2	3
papül	0	1	2	3
Eritem-ödem	0	1	2	3
ürtiker plağı	0	1	1	1

Tablo II: Tedavi süresince ortaya çıkan yan etkiler *				
Yan Etki	7.Gün	30.Gün	60.Gün	90.Gün
Yok	53	55	58	58
Uyku hali	2	0	0	0
Acı tad	1	0	0	0
Başağrısı	1	3	1	0
Dispepsi	1	0	0	0
Nefes darlığı	1	0	0	0
Uyku düzensizliği	1	0	0	0
Bulantı	0	1	1	0
Meteorizm	0	0	0	0
Gece sayıklama	0	0	0	0
Halsizlik	0	0	0	0
Hapşırık	0	1	0	0
Burun akıntısı	0	1	0	0
Kilo artışı	0	1	1	1
iştah artışı	0	0	0	1

(*) Bazı hastalarda görülen birden fazla yan etki ayrı ayrı

değerlendirmeye alınmıştır.

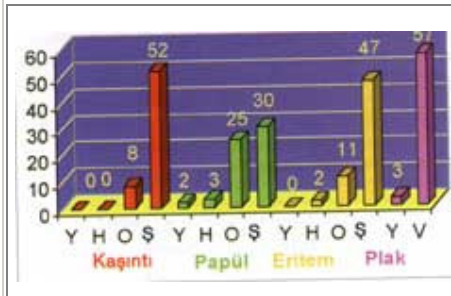
Betulaceae	Avena sativa	D.farineae	Tomato
Olea europea Mix of 5 grasses	Hordeum vulgare Alternaria	D.Pteronyssinus Orange	Egg white Egg yolk
Secale cereale	Candida albicans	Banana	Wheat flour
Triticum vulgare	Dog hair	Strawberry	Onion
Zea Mays	Cat hair	Peach	Cocoa
Pozitif kontrol(Histamin)	Negatif kontrol(Temoin)		

Bulgular

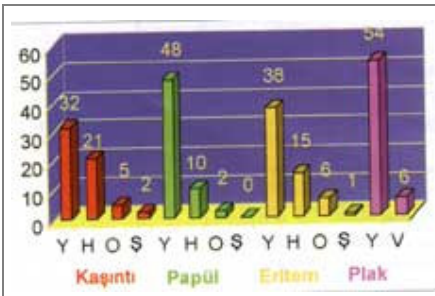
Hasta grubumuz, 15-74 (ortalama, 39.26 ± 1.83) yaşları arasında 44 kadın, 16 erkek toplam 60 hastadan oluşuyordu. Klü anamnezi hastaların %55'inde iki yıldan fazla süredir mevcuttu.

Hastaların başlangıç ve tedaviden bir hafta sonraki tamamen ilaçsız dönemde ayrı ayrı değerlendirilip kaydedilen klinik skorlarının farkı Wilcoxon Signed Ranks Test ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında kaşıntı, eritem ve papül bulgularının dökümü şekil-1 ve 2'de sunulmuştur. Bu bulgularda tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı gerileme saptandı (şekil-3) ($p < 0.05$). Tedavi öncesinde 60 hastanın 57'sinde ürtiker plağı bulunurken tedavi sonrasında 6'ya düşTÜğü saptanmış ve ürtiker plağındaki gerileme çok anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Tedaviyle ilgili olarak ortaya çıkan yan etkiler 7, 30, 60 ve 90'ıncı günlerde yapılan sorgulamalarda kaydedildi. Yan etkilerin genellikle tedavinin ilk haftasında daha sık görüldüğü, tedaviye devam edilmesiyle ortadan kalktığı gözlemlendi. En sık rastlanan yan etki başağrısı olarak saptandı. Antihistaminiklerin kognitif performansı etkileyen en önemli yan etkisi olan uyku hali sadece iki hastada gözlemlendi. Tedavinin sonlandırılmasını gerektiren yan etki ise gözlenmedi (Tablo-II).

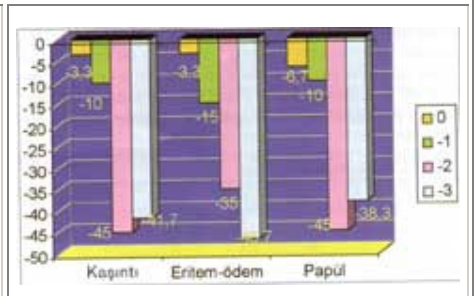
Tüm olguların 'prick' test cevaplarındaki baskılanmanın yüzde değişimleri Mann-Whitney U testi ile hesaplandı. Tedavi öncesi ve sonrasında pozitif kontrol olan histamin cevabında istatistiksel olarak anlamlı gerileme saptandı ($p < 0.05$). Ancak klinik fark skorları ile 'prick' test yüzde değişimleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.



Şekil 1: Tedavi öncesi skorum
Y:yok O:orta H:hafif V:var



Şekil 2: Tedavi sonrası skorum
Y:yok O:orta H:hafif V:var



Şekil 3: Tedavi öncesi ve sonrası hastaların fark skorları

Tartışma

KİÜ, fizyopatolojisinde birbirleriyle bağlantılı çok çeşitli olayların rol aldığı ancak tam olarak aydınlatılamamış ve tedavisi açısından da hala hekim ve hasta için ciddi sorun olmaya devam eden bir hastalıktır^{7,10}. O'Donnell ve ark.¹¹ KİÜ'nün yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisinin, iskemik kalp hastalığının yaşam kalitesinin üzerine olan olumsuz etkisiyle kıyaslanabilir olduğunu bildirmişlerdir.

KİÜ'nün fizyopatolojisi kısaca derinin mast hücrelerinden histamin ve diğer medyatörlerinin salınımı şeklinde açıklanabilir. İnsanda vazodilatasyona SRS-A, bradikinin, serotonin, histamin gibi maddeler yol açsa da yalnızca histaminin kaşıntıya yol açtığı bilinmektedir. Thomas Lewis¹² intradermal histamin enjeksiyonundan sonra spontan ürtiker plaklarına benzer lezyonlar ve pruritus geliştiğini görmüştür. Bu yanıt antihistaminiklerle baskılanabilmekte bu da ürtikerde major farmakolojik mediyatör olduğunu kanıtlamaktadır¹³.

KİÜ tedavisinin ilk basamağı potansiyel tetikleyici faktörlerden uzak durulması ile birlikte kaşıntı, eritem ve kızamık gibi semptomların başlıca medyatörü histamin olduğundan ilaç tedavisi teorik olarak üçe ayrılabilir. Bunlar; salınan histaminin hedef organ olan kutanöz kan damarlarındaki reseptör bölgelerindeki etkilerinin blokajı, mast hücrelerinden histamin salınımının engellenmesi, ürtiker oluşumunda etkili olan histamin dışındaki uyarıcılar olan enflamatuvar hücreler ve hücrel komponentlerinin blokajı şeklindedir.

Etkilerini histamin yerine reseptörde yarışmalı, geridönüşümlü inhibisyona yol açarak gösteren antihistaminikler, farmakolojik tedavide ilk seçenektir. Antihistaminikler uzun zamandan beri allerjik kökenli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Birinci jenerasyon antihistaminiklere bağlı merkezi sinir sistemi etkileri KİÜ'ya bağlı şikayetlerin daha da artmasına yol açabilir. Bu yüzden tedavide daha yeni nonsedatiflerin tercih edilmesi önerilmektedir⁸.

Feksofenadin HCl yüksek oranda selektif ve güvenilir bir periferik histamin H1-reseptör blokeridir. Paul ve ark.¹⁴ 208 hasta üzerinde yaptıkları plasebo kontrollü bir çalışmada KİÜ'de günde tek doz 180 ve 240 mg. feksofenadinin düşük dozlara oranla daha etkili olduğunu ve iyi tolere edildiğini bildirmişler ve optimal doz olarak 180 mg/gün önermişlerdir. Finn ve ark.¹⁵ çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarında feksofenadin HCl'ün KİÜ hastalarında günlük kaşıntı ve eritem skorlarını anlamlı ölçüde azalttığını, günlük aktivite ve uyku düzenlerini olumlu etkilediğini bildirmiştir. Biz de yeni kuşak antihistaminiklerden feksofenadini literatüre uygun şekilde önerilen

dozda (180 mg/gün) 3 ay süresince kullandık ve hastaların klinik bulgularında (eritem, ürtiker plağı, papül ve kaşıntı) anlamlı bir gerileme gözlerken günlük aktivite ve sosyal etkileşimlerini etkileyecek ciddi bir yan etki tespit etmedik. Olgularımızda en sık görülen yan etki Mason ve ark.nın¹⁶ bildirdiğine uygun şekilde başağrısı idi.

Histamin ile yapılan epikutan test, antihistaminiklerin oluşturduğu periferik H1 blokajının miktarını objektif olarak değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir. Allerjik bozukluğu olan olgularda veya sağlıklı gönüllülerde standart olarak uygulandığında, bu yöntemin özgünlüğünün ve duyarlılığın mükemmele yakın olduğu ileri sürülmektedir¹⁷. Bu testin klinikofarmakolojik olarak antihistaminik ilacın doz yanıt ilişkisini değerlendirmede etkili olabileceği düşüncesiyle biz de çalışmamızda diğer allerjenleri de kapsayan 'prick' test yöntemini kullanarak KİÜ'da feksofenadinin periferik H1-antagonistik etkisini araştırdık. KİÜ'de aeroallerjen ve gıda panelini de içeren 'prick' testin rutin etyolojik araştırmada yeri yoktur. Bununla beraber, etyolojik incelemede yardımcı olabileceği düşüncesi ile, üç ay gibi uzun süreli feksofenadin tedavisi kesildikten 10 gün sonra 'prick' testi tekrarlayarak sonuçlarını karşılaştırdık. Histamin cevabında saptanan anlamlı düzeyde baskılanma ilacın sistemik birikimine (<%5) veya feksofenadinin antienflamatuvar ve antiallerjik etkilerinin uzun süreli olabileceğine bağlıyoruz¹⁸.

KİÜ'de allerjik cevap sadece bir maddenin neticesinde değil birçok hücre ve mediatör arasındaki karmaşık bir etkileşim sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden bu mediatörlerin sadece birini kullanarak yapılan epikutan test antihistaminiklerin etkinliğini ve doz-yanıt ilişkisini değerlendirmede mükemmele yakın olarak kabul edilse de çalışmamız sonucunda desteklediği gibi klinik yanıtla korelasyonun olmayışı, bu yöntemin allerjik hastalıklarda klinik etkinliği karşılaştırmak ve öngörmek amacıyla kullanılmasında yetersiz kaldığını göstermektedir^{9,17}.

Kaynaklar

1. Soter AN. Urticaria and Angioedema. In: Dermatology in General Medicine. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. Fifth ed. New York: McGraw-Hill;1999:1409-19.
2. Black AK, Champion RH. Urticaria. In: Textbook of Dermatology. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. Sixth ed.Oxford: Blackwell-Science;1998:2113-39.
3. Denli YG, Yücel A, Baba M, Karakaş M, Memişoğlu HR. ürtikerde tanı. TÜRKDERM 2001;35:70-75.
4. Friedmann PS. Assessment of urticaria and angio-oedema. Clin Exp Allergy. 1999;29(3):109-12.
5. Demirçay Z, Gürbüz O. Kronik otoimmün ürtiker. TÜRKDERM.1999;33:190-93.
6. Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria and its management. Dermatologic Therapy. 1999;13(4): 384-391.
7. Kaya Tı, Akyol A. ürtiker patogenezi: Kronik idiyopatik ürtiker patogenezi konusundaki gelişmeler. T Klin Dermatoloji 1999;9:41-50.
8. Monroe E. Treatment of acut and chronic urticaria. JEADV.1997;8(1):11-17.
9. Monroe EW, Daly AF, Shalhoub RF. Appraisal of the validity of histamine-induced wheal and flare to predict the clinical efficacy of antihistamines. J Allrgy Clin Immunol. 1998;Aug;102(2):333-4.
10. Greaves M. Chronic urticaria.J Allergy Clin Immunol 2000; 105:664-72.

11. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997 Feb;136(2):197-201.
12. Lewis T. Blood vessels of the human skin and their response. London. 1927; Shaw&Sons.Ltd.(10'dan naklen).
13. Phanupkak P et al. Skin histamine in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1980;May: 371-75.
14. Paul E, Berrth-Jones J, Ortonne JP, Stern M. Fexofenadine hydrochloride in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *J Dermatol Treat.* 1998;9:143-49.
15. Finn AF, Kaplan AP, Fretwell R, Qu R, Long J. A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103:1071-8.
16. Mason J, Reynolds R, Rao N. The systemic safety of fexofenadine HCl. *Clin Exp Allergy* 1999;29(3)163-70.
17. Estelle F, Simons R, Simons KJ. Peripheral H1-blockade effect of fexofenadine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;79:530-2.
18. Simpson K, Jarvis B. Fexofenadine; A review of its use in the management of seasonal allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *Drugs.*2000;59(2):301-21.