

Kronik İdiopatik Ürtiker Patogenezinde Serum Dehidroepiandrosteron Sülfatın Rolü

The Role of Dehydroepiandrosterone Sulfate In Chronic Idiopathic Urticaria Pathogenesis

Filiz Canpolat, Bengü Çevirgen Cemil, Fatma Eskiöğlü

Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) gibi adrenal androjenler doğal immünsüpresör olarak otoimmün hastalıkların patofizyolojisinde yer almaktadır. Dolaşımdaki serum DHEA-S konsantrasyonu ile kronik idiyopatik ürtiker (KIÜ) arasındaki ilişki daha önce bahsedilmiştir. Fakat bu bağlantı ve altta yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı, KIÜ'lü daha geniş bir hasta grubunda dolaşan DHEA-S düzeylerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: 34 kadın, 31 erkek, toplam 65 KIÜ'lü hasta ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş atopik olmayan 40 sağlıklı gönüllünün serum DHEA-S düzeyleri ölçüldü. Hasta grubunun hastalık süreleri ve lezyonların yayılımı kaydedildi.

Bulgular: KIÜ'lü hasta grubunda DHEA-S düzeyleri (102.66±28.95 µg/dl) kontrol grubuna göre (174.22±39.58 µg/dl) anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0.01). DHEA-S konsantrasyonları ile hastalık süresi, hastalık aktivitesi ve hastaların cinsiyetleri arasında bir korelasyon bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, DHEA-S'nin cinsiyetten bağımsız olarak, KIÜ gelişiminde etkili olabileceği hipotezini desteklemektedir. DHEA-S'nin KIÜ patogenezindeki rolünü açıklayabilmek için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

(Türk Dermatoloji Dergisi 2009; 3: 5-8)

Anahtar kelimeler: Kronik idiyopatik ürtiker, dehidroepiandrosteron sülfat

Abstract

Objective: Adrenal androgens, dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) seem implicated in the pathophysiology of autoimmune disorders, as natural immunosuppressors. The relationship of chronic idiopathic urticaria (CIU) with circulating concentration of DHEA-S has been reported previously. However, this link and underlying mechanisms remain unknown. The aim of this study was to evaluate circulating DHEA-S concentration in larger patients group suffering from CIU.

Materials and Methods: Serum concentration of DHEA-S was measured in 65 patients (34 women, 31 men) with CIU and compared with 40 age and sex matched, non atopic healthy volunteers. Disease duration and extent of involvement were recorded.

Results: The patients with CIU presented significantly decreased values of DHEA-S levels (102.66±28.95 µg/dl) with respect to control group (174.22±39.58 µg/dl) (p<0.01). No significant correlation was found between DHEA-S concentration and the duration of the disease, disease activity and gender.

Conclusion: Our results support the hypothesis that DHEA-S may be a cause for the development of CIU, regardless of their gender. For definitive role of DHEA-S in CIU pathogenesis, further studies are needed.

(Turkish Journal of Dermatology 2009; 3: 5-8)

Key words: Chronic idiopathic urticaria, dehydroepiandrosterone sulfate

Giriş

Kronik ürtiker (KÜ), eritemli deri lezyonları ile karakterize, genel popülasyonun %20'sini etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Bazofil ve mast hücre degranülasyonu,

kronik idiyopatik ürtiker (KIÜ) patogenezinde merkezi rol oynamaktadır, fakat bunu tetikleyen etyolojik faktörler henüz tam olarak anlaşılamamıştır (1,2). Bu nedenle KIÜ etyolojisi ve yapılacak araştırmalar halen önemini korumaktadır. KIÜ'de otoimmünite patogenezinden his-

tamin salgılatıcı antikorların IgE/FcεRI ile çapraz bağlanması sorumlu tutulmaktadır (3). Psikolojik durum, stres ve çeşitli nöroendokrin mekanizmalar hastalığın patofizyolojisini etkileyebilmektedir (4,5).

Kronik idiyopatik ürtikerin kadınlarda erkeklere göre 2 kat fazla görülmesi, 11-40 yaşları arasında pik yapması ve menapoz sonrası sıklığının azalması, hastalığın patogenezinde seks hormonlarının rolü olduğunu düşündürmektedir (6). Östrojen ve testosteron gibi adrenal steroid hormonlarının öncüsü olan dihidroksiepiandrosteron (DHEA) ve onun esteri olan dihidroksiepiandrosteron sülfat (DHEA-S)'in immün ve inflamatuvar yanılarda rol aldığı ve eksikliklerinin sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, otoimmün tiroidit gibi kadınlarda sık görülen hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir (7-9). Biz de bu bilgiler ışığında kadınlarda sık görülen diğer bir otoimmün hastalık olan KIÜ etyopatogenezinde serum DHEA-S'nin rolünü araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya polikliniğimizde takip edilen, 18 yaş üstü aktif KIÜ'lü 34 kadın, 31 erkek toplam 65 hasta alındı. Hastaların yaşları 18-45 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 34±12.5 yıl idi. KIÜ'lü grup ile yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş olarak, bilinen bir otoimmün hastalığı ve atopisi olmayan 24 kadın, 16 erkek olmak üzere 40 sağlıklı birey (ortalama yaş: 33±6.5 yıl) kontrol grubu olarak belirlendi. KIÜ tanısı; 6 haftadan daha uzun süre devam eden, 24 saatten daha az sürede iz bırakmadan kaybolan, ürtikeryal vaskülit, fizik ürtiker ve ürtikere neden olduğu bilinen ilaç ya da gıda öyküsünün olmadığı ürtikeryal plakların varlığı halinde kondu (3). İlaç ve şüpheli besin öyküsü olmayan, besin ve respiratuvar alerjenlere karşı serumda radioallergosorbent test (RAST) ile spesifik Ig E'leri (-) olan, tam kan sayımı, sedimentasyon, idrar analizi, ardışık 3 kez gaytada parazit incelemesi, hepatit serolojisi, akciğer grafisi, sinüs grafisi ile kulak burun boğaz ve diş konsültasyonu sonucu lokal veya sistemik enfeksiyon odağı tesbit edilemeyen hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmadan 10 gün öncesine kadar anti-histaminik, 1 ay öncesine kadar herhangi bir ilaç kullanımı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Bütün katılımcılardan çalışmaya dahil olmaları ile ilgili onay alındı.

Kan örnekleri, DHEA-S'nin bazal değerinin ölçüldüğü sabah saat 8 ve 9 arasında, gece boyu süren açlık sonrasında alındı ve 15 dk. 3000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Kontrol ve hasta grubunda serum DHEA-S ölçümü yapıldı. Hormon konsantrasyonları elektrokemiluminesans yöntemiyle Elecsys® Systems E170 Modular Analytics otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak ölçüldü. (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Hastalık süresi ve lezyon yaygınlığı kaydedildi. Hastalarda Blant ve arkadaşlarının (10) çalışmalarında kullanmış oldukları klinik skorlama uygulandı. Skor 0; belirti yok, Skor 1; 1-4 noktada ürtiker lezyonu, Skor 2; 5-9 noktada ürtiker lezyonu, Skor 3; 10'dan fazla ürtiker lezyonu bulunması olarak hastaların ürtiker aktivite skoru belirlendi.

İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. DHEA-S düzeylerinin hasta ve kontrol grubu arasındaki farkını değerlendirmede bağımsız grup t testi, DHEA-S düzeyi ile hastalık aktivitesi ve süresi arasındaki korelasyonu değerlendirmede Spearman testi kullanıldı. Cinsiyet farkının DHEA-S düzeyi ile ilişkisini değerlendirmek için t testi yapıldı. Bütün analizler SPSS (version 11.0) kullanılarak Windows XP programında yapıldı. (SPSS, Inc., Chicago). p<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Gruplar istatistiksel olarak değerlendirildiklerinde hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Kronik idiyopatik ürtikerli hastaların hastalık süreleri 3 ay ile 25 yıl arasında değişmekte olup ortalama 42.22 ay idi. Hastalardaki lezyon yaygınlığı vücut yüzdesi olarak ortalama %35±23 idi. Hastaların tümü klinik değerlendirmede skor 3 olarak değerlendirildi. KIÜ'li grupta serum DHEA-S sonuçları ortalama 102.66±28.95 µg/dl iken kontrol grubunda 174.22±39.58 µg/dl bulundu (DHEA-S normal düzeyi 35-430 µg/dl). Tüm hasta bireyler kontrol grubu ile kıyaslandığında serum DHEA-S sonuçları hasta bireylerde normal aralıkta bulunmasına rağmen, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.05). Çalışma grubunun klinik özellikleri Tablo 1'de, hasta ve kontrol grubunun DHEA-S sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Yapılan korelasyon analizinde DHEA-S düzeyi ile hastalık süresi (r=-0.26) ve aktivitesi (r=-0.35) arasında ilişki saptanmadı.

Tartışma

Kronik idiyopatik ürtiker kadınlarda erkeklerden iki kat daha fazla görülür ve menapozda sıklığı azalır. Yaş ve seks farklılığının yanı sıra hastalık patogenezinde hormonal farklılığın rolü olabileceğini düşündüren, seks hormon metabolizmasının bazı immünolojik ve inflamatuvar hastalık aktivitelerini etkilediğinin gösterilmesidir (11). Son yıllarda yapılan çalışmalar adrenal steroid hormonlarının immün sistem üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermiştir. Genel olarak

Tablo 1. Kronik idiyopatik ürtikerli hastaların klinikleri özellikleri

	Ortalama±standart sapma
Yaş (yıl)	34±12.5
Hastalık süresi (ay)	42.22
Lezyon yaygınlığı (vücut yüzdesi)	%35±23

Tablo 2. Kronik idiyopatik ürtikerli hastalar ile kontrol grubunun serum DHEA-S düzeyleri

	KIÜ (n=65)	Kontrol (n=40)	p
DHEA-S (µg/dl)	102.66±28.95	174.22±39.58	p<0.01

androjenlerin hümmoral ve hümmesal immün cevabı baskılayıcı oldukları ve doğal anti-inflamatuar hormon olarak görev yaptıkları, tersine östrojenlerin immün cevabı artırıcı olarak rol oynadıkları bilinmektedir (12,13).

Dihidroksiepiandrosteron ve onun esteri DHEA-S, adrenal bezden salgılanan ve seks hormonlarının öncüsü olan majör androjenlerdir (14). DHEA-S dolaşımında inaktif prohormon olarak bulunurken, periferik hedef hümmrede aktive olmaktadır. Dolaşımındaki konsantrasyonu 3. dekada pik yapar ve sonrasında kademeli olarak azalır (15) fakat mens-trual siklüs ve menapozdan etkilenmez (16).

Dihidroksiepiandrosteron sülfat mediatör üretimini ve proliferasyonunu sağlayarak immün sistem ve inflamatuar hümmre aktivitesini kontrol etmede rol almaktadır (13). DHEA-S'nin immünmodulator etkisinin, T helper 1 aktivitesini artırarak yaptığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (17,18). Ayrıca, DHEA'nın IL-4 (interlökin-4) ve IL-5 gibi T helper 2 sitokinlerini azalttığı bilinmekte ve atopik dermatitli hastalarda IgE sentezinin düzenlenmesinden ve eozinofil proliferasyonundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (19).

Alerjik hastalarda, hastalığın şiddeti, sistemik inflamatuar cevabın derecesi, hastalığın süresi veya hastanın yaşı ile dolaşımındaki DHEA ve DHEA-S konsantrasyonlarının etkile-nebileceği belirtilmiştir (14). Buna göre bu hormonların düzeyleri alerjinin değişik klinik belirtilerini gösteren hastalar arasında farklılık göstermektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda DHEA ve DHEA-S düzeyi düşüklüğünün, atopik diatezin eşlik ettiği alerjik inflamasyonun genel bir özeliği olduğu gösterilememiştir (14).

Biz, bu çalışma ile KİÜ'lü hastaların DHEA-S düzeylerinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük olduğunu ($p<0.01$) belirledik. Çalışmamıza benzer olarak Kasperska-Zajak ve ark. (20), KİÜ'lü 34 kadın hastanın DHEA-S serum düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak saptamışlardır (20). Aynı araştırmacıların 31 KİÜ'lü erkek hasta üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada, DHEA-S düzeylerinin erkek hastalarda da kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu gözlenmiştir. Aynı hastalar tedavi alan semptomsuz ve tedavi almayan semptomlular şeklinde iki gruba ayrılarak DHEA-S düzeyleri karşılaştırılmış, bu iki grup arasında fark olmadığı bulunmuştur (21). Biz de kadın ve erkek hastaların DHEA-S düzeyleri arasında fark olmadığını tespit ettik. Bu da bize patogene-zde rolü olabileceği düşünülen DHEA-S'nin etkisinin cinsiyetten bağımsız olduğunu göstermektedir.

Postmenopozal KİÜ'lü kadın hastalardaki DHEA-S düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, DHEA-S düzeylerinin kontrol grubuna göre farklı olmadığı görülmüştür. Araştırmacılar, DHEA-S düzeylerinin 18-41 yaş arası kadınlarda anlamlı derecede düşük bulunmasına karşın, 49-69 yaş arası postmenopozal KİÜ'lü kadınlarda kontrolle benzer olmasını, yaşlı kişilerde KİÜ insidansının düşük olmasına bağlamışlardır (22). Menopozda, ürtiker patogene-zinde rol oynayan TNF- α (tümör nekroze edici faktör) gibi kemokilerin salgılandığı hümmrelerin azalması da bu dönemde ürtiker sıklığının azalmasının bir nedeni olarak düşünülmektedir (22). DHEA-S'nin TNF- α 'yı inhibe edici etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu bulgular ışığında DHEA-S düzeyinin post-

menopozal dönemde azalmaması, bu dönemdeki ürtiker insidansının düşüklüğünün diğer bir nedeni olabilir.

Yapılan çalışmalarda DHEA-S seviyesindeki düşüklüğün, artmış immün süreç yolu ile hastalık aktivitesinde rolü olabileceği ileri sürülmektedir (20-24). Ancak ürtiker oluşumundaki önemi ve altta yatan mekanizmalar tam olarak belli değildir. Genç bayanlarda yoğun stres durumlarında hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın aktive olduğu ve bununla ilişkili olarak da adrenal androjenlerden DHEA-S'nin serum düzeyinin düştüğü bilinmektedir (25). Bununla birlikte, KİÜ'lü hastalarda DHEA-S düzeyleri ile hastaların psikolojik stres durumları arasında negatif korelasyon bulunması sonucu, DHEA-S düşüklüğünün psikolojik strese ikincil olduğu üzerinde durulmuştur (26). Psikoterapinin DHEA-S düzeyini artırdığı bilinmekte ve düşük DHEA-S düzeyi olan KİÜ'li hastaların da psikoterapiden fayda görecekleri düşünülmektedir (26).

Bunun yanı sıra DHEA-S düzeyini artırdığı bilinen bir androjen olan danazol ve stanazolol gibi androjenlerin kronik ürtikerli bazı olgularda semptom kontrolünde etkili olduğu bilinmektedir (14). Buna göre immün aracılı hastalıkların tedavisinde başarılı ve güvenilir olarak kullanılan DHEA'nın KİÜ tedavisindeki yerinin araştırılması gerekmektedir.

Sonuç olarak bulgularımız KİÜ patogene-zinde DHEA-S düşüklüğünün cinsiyetten bağımsız olarak rol oynayabileceğini göstermektedir. Hastaların psikolojik stres durumlarını araştırmamış olmamız çalışmamızı sınırlandırmaktadır. Ancak DHEA-S düşüklüğünün mü KİÜ'ye neden olduğu yoksa KİÜ'lü hastalardaki inflamatuar mediatörler, stres ve endojen hormonlara sekonder olarak mı DHEA-S düşüklüğünün olduğu kesin değildir. Bu hormonun inflamatuar ve immünolojik olaylar ile stresle ilişkisini açıklayabilecek ileri araştırmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Demirçay Z, Gürbüz O. Kronik otoimmün ürtiker. *Türkderm* 1999;33:190-3.
2. Harmaneri Y, Doğan B, Taşkapan MO, Öz M. Otolog serumda deri testi: Kronik idyopatik ürtikerli hastalarda prevalans çalışması. *Türkderm* 2000;34:93-4.
3. Graves M. Chronic urticaria: *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:664-72.
4. Kimyai Asadi A, Umsan A. The role of psychological stres in skin disease. *J Cutan Med Surg* 2001;5:140-5.
5. Papadopoulou N, Kalogeromitros D, Staurianean NG, Tiblalex D, Theoharides TC. Corticotropin-releasing hormone receptor-1 and histidine decarboxylase expression in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 2005;125:952-5.
6. Humpreys F, Hunter JAA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998;138:635-8.
7. Barry NN, McGuire JL, van Vollenhoven RF. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus: relationship between dosage, serum levels, and clinical response. *J Rheumatol* 1998;25:2352-6.
8. Dillon JS. Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and related steroids: their role in inflammatory, allergic and immunological disorders. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:377-85.

9. Tagawa N, Tamanaka J, Fujinami A, et al. Serum dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and pregnenolone sulfate concentrations in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Chem* 2000; 46: 523-8.
10. Blant TE, Kessel A, Golan A. Low dose cyclosporine A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997;52:312-6.
11. Schwartz KE. Autoimmunity, dehydroepiandrosterone (DHEA), and stress. *J Adolesc Health* 2002;30S:37-43.
12. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Serolo B, et al. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus* 2004;13:635-8.
13. Kasperska-Zajak A, Brzoza Z, Rogala B. Sex hormones and urticaria. *J Derm Sci* 2008;52:79-86.
14. Kasperska-Zajak A, Brzoza Z, Rogala B. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in atopic allergy and chronic urticaria. *Inflammation* 2008;31:141-5.
15. Kroboth PD, Salek FS, Pittenger AL, Fabian TJ, Frye RF. DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol* 1999;39:327-48.
16. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulphate and sex hormone binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2832-938.
17. Daynes RA, Dudley DJ, Araneo BA. Regulation of murine lymphokine production in vivo. II. Dehydroepiandrosterone is a natural enhancer of interleukin 2 synthesis by helper T cells. *Eur J Immunol* 1990;20:793-802.
18. Suzuki T, Suzuki N, Daynes RA, Engleman EG. Dehydroepiandrosterone enhances IL-2 production and cytotoxic effector function of human T cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;61:202-11.
19. Tabata N, Tagami H, Terui T. Dehydroepiandrosterone may be one of the regulators of cytokine production in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1997;289:410-4.
20. Kasperska-Zajak A, Brzoza Z, Rogala B. Serum concentration of dehydroepiandrosterone sulphate in female patients with chronic idiopathic urticaria. *J Derm Sci* 2006;41:80-1.
21. Kasperska-Zajak A, Brzoza Z, Rogala B. Lower serum concentration of dehydroepiandrosterone sulphate in patients suffering from chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 2006;61:1489-90.
22. Kasperska-Zajak A, Brzoza Z, Rogala B. Circulating concentration of dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S) in women suffering from chronic idiopathic urticaria in relation to their pre- or post-menopausal status. *Maturitas* 2007;58:211-5.
23. Kasperska-Zajak A, Brzoza Z, Rogala B. Serum prolactin concentration and its relationship with dehydroepiandrosterone sulphate concentration in chronic urticaria patients with positive and negative response to autologous serum skin test. *Allergy* 2007;62:566-7.
24. Kasperska-Zajak A, Brzoza Z, Rogala B. Plasma concentration of interleukin 6 (IL-6), and its relationship with circulating concentration of dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S) in patients with chronic idiopathic urticaria. *Cytokine* 2007;39:142-6.
25. Cutolo M, Giusti M, Foppiani L, Serolo B, Briata M, Bisso A, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenocortical and gonadal axis function in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2000;59 (suppl 2):65-9.
26. Brzoza Z, Kasperska-Zajak A, Badura-Brzoza K, Matysiakiewicz J, Hese RT, Rogala B. Decline in dehydroepiandrosterone sulphate observed in chronic urticaria is associated with psychological distress. *Psychosomatic Medicine* 2008;70:723-8.