

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ KRONİK SPONTAN VE KRONİK İNDÜKLENEBİLİR
ÜRTİKER HASTALARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ**

Dr. Ayşe Sümeyye ATALAY

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

KOCAELİ

2021

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ KRONİK SPONTAN VE KRONİK İNDÜKLENEBİLİR
ÜRTİKER HASTALARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ**

Dr. Ayşe Sümeyye ATALAY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Metin Aydoğan

Kocaeli
2021

TEŞEKKÜR

Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimim boyunca tüm tecrübe ve birikimlerinden yararlanmamı sağlayan, başarılı olmam için bana yol gösteren, bu tezin hazırlanmasında çok değerli katkı ve önerileri bulunan değerli hocam Prof. Dr. Metin Aydoğan' a çok teşekkür ederim.

Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Metin Aydoğan' ın şahsında eğitimimde büyük katkıları olan Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üye ve öğretim görevlilerine teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Eğitim sürecimde ve tez çalışmamım başlangıcından itibaren değerli katkıları ile bana yardımcı olan Kocaeli Üniversitesi'nin değerli hemşirelerine, teknisyenlerine ve tüm idari personeline;

Birlikte çalışma fırsatı bulup, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma;

Fikri hür, vicdanı hür, irfanı hür bilim insanı olma yolunda en büyük gücü aldığım, kendisini anlamaya çalıştığım ulu önder Mustafa Kemal ATATÜRK'e;

Gelecek günler adına sabretmeyi, affetmeyi ve paylaşmayı öğreten sevgili aileme maddi-manevi destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Atalay, A. ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ KRONİK SPONTAN VE KRONİK İNDÜKLENEBİLİR ÜRTİKER HASTALARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ. Koaceli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Kocaeli, 2021.

Ürtiker sık görülen deri hastalığıdır ve çocuk alerji polikliniğine en sık başvuru nedenlerindedir. Çocuklarda kronik ürtiker etiyolojisi ile ilgili literatürde sınırlı veri mevcuttur. Tanımlanabilen etiyoloji oranı çocuklarda %21 ile %51 arasında değişmektedir. Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Çocuk Alerji Polikliniği'ne kronik ürtiker nedeniyle başvuran hastaların sıklığının, klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin belirlenerek çocukluk çağında kronik spontan ürtiker (KSÜ), kronik spontan ve indüklenabilir ürtiker (KSİÜ), kronik indüklenabilir (KİÜ) demografik özelliklerini araştırmayı amaçladık. Bu çalışma, Ağustos 2018-Mart 2020 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Çocuk Alerji Bilim Dalı'nda yapıldı. Kocaeli Üniversitesi Çocuk Alerji Polikliniği'nde L50 olarak adlandırılan ürtiker tanı kodu ile incelenen hastalar çalışmaya dahil edildi. Retrospektif olarak hastaların başvuru tarihleri, tıbbi hikayelerini, demografik özelliklerini, fizik inceleme ve laboratuvar bulgularını içeren anket dolduruldu. Ürtiker tetikleyicileri olarak enfeksiyon, ilaç, besin, katkı maddesi (paketli ürün tüketimi), polen, fiziksel tetikleyiciler, enfeksiyon ve emosyonel olarak sınıflandırıldı. Tetikleyici faktörler hastalardan alınan öyküye göre belirlendi. Retrospektif olarak incelendiğinde öykü ve fizik inceleme sonucu kronik ürtiker tanısı alan 110 hasta [5,5 yaş ($\pm 4,43$ SDS), ortanca] çalışmaya dahil edildi. 23 hasta (%...) KSÜ, 43 hasta (%...) KSİÜ, 44 hasta (%...) KİÜ tanısı aldı. Çalışmamızda genel grupta kronik ürtikeri olan hastalarda erkek-kız cinsiyeti benzer bulundu, ancak KSÜ erkeklerde istatistiksel olarak daha sık olduğu saptandı ($p=0.036$). Hastaların %99,1 de ürtiker, %32,7'sinde anjiyoödem mevcuttu. Bu hastaların %66,4'ünde sadece ürtiker, %0,9'unda sadece anjiyoödem ve %31,8'inde ürtiker ile anjiyoödem birlikte bulunmaktaydı. Bu çalışmada çocukluk çağında indüklenen kronik ürtikerli hastalarda tetikleyici olarak ilk sırada enfeksiyonlar, ikinci sırada fiziksel tetikleyiciler ve üçüncü sırada gıda katkı maddeleri (paketli ürün tüketimi) bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı kronik ürtiker, kronik spontan ürtiker, indüklenabilir ürtiker

ABSTRACT

Bu bölümü bütün düzeltmeler bittikten sonra en son revize et Atalay, A. Investigation of the clinical and etiological characteristics of the patients admitted to the pediatric allergy outpatient clinic due to chronic spontaneous urticaria and chronic inducible urticaria in childhood. Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Specialization Thesis. Kocaeli, 2021. Urticaria is a common skin disease and is one of the most common reasons for referral to the pediatric allergy clinic. There is limited data in the literature regarding the etiology of chronic urticaria in children. The rate of definable etiology ranges from 21% to 51% in children. In this study, we aimed to investigate the prevalence and demographic characteristics of chronic spontaneous urticaria (CSU), CSU + inducible urticaria (IU) in childhood by determining the frequency, clinical and epidemiological characteristics of patients who applied to Kocaeli University Pediatric Allergy Outpatient Clinic due to chronic urticaria. This study was carried out in Kocaeli University University Umuttepe Hospital Pediatric Allergy Division between August 2018 and March 2020. 110 patients who were examined in Kocaeli University Umuttepe Hospital Pediatric Allergy Outpatient Clinic with urticaria diagnosis code were included in the study. A questionnaire containing the medical history, demographic characteristics, physical examination and laboratory findings of the patients was filled retrospectively. Causes of urticaria were classified as infection, medicine, food, additives (packaged product consumption), pollen, physical triggers, infection and emotional. Triggering factors were determined according to the history taken from the patients. When examined retrospectively, 110 patients [5.5 years (\pm 4.43 SDS), median] who were diagnosed with urticaria with the code L50 as a result of history and physical examination were included in the study. 23 patients presented with KSÜ, 43 patients with KSÜ-KInd, 44 patients with inducible urticaria. In our study, male-female gender was found to be similar in 110 patients with chronic urticaria in the general group. Among the study groups, males in the KSÜ group, females in the KSÜ + KInd group and males in the induced group were observed more frequently. 99.1% of the patients had urticaria and 32.7% had angioedema. 66.4% of these patients had only urticaria, only 0.9% had angioedema, and 31.8% had urticaria and angioedema together.

The reasons that trigger the symptoms of patients with induced chronic urticaria were determined as 28.2% infection, 27.2% physical triggers, 25.5% food additives, 25.5% emotional (stress), 12.7% triggered by exercise. 21% of our patients were found to have KSÜ

urticaria. In this study, infections were found in the first place as triggers, physical triggers in the second and food additives (packaged product consumption) in the third place in patients with chronic urticaria induced in childhood.

Keywords: KSÜ, KSÜ-KInd, IndU, Physical trigger, urticaria, food / additive (packaged product consumption)

1-Giriş – Amaç

Ürtiker çocuk acil polikliniklerine en sık başvuru nedeni olan dermatolojik hastalıklardandır (1). Ürtiker değişik büyüklükte, kaşıntılı, ortası soluk ve deriden kabarık, etrafı eritemli, basmakla solan derinin yüzeysel tabakasını tutan ödem plağıdır. Bazı durumlarda ürtiker periorbital dokular, dudaklar, dil ve ellerde olduğu gibi tipik olarak derin dermis ve subkutan yağ dokusunu içeren anjiyoödem ile birlikte ortaya çıkabilir. Anjiyoödem 72 saate kadar sürebilir ve sıklıkla yanma hissi ve / veya hafif ağrı eşlik eder (2). Birçok aile bu tür durumlarda özellikle şiddetli kaşıntı, tekrarlayan yaygın kabartılar, yüzde ödem, solunum sıkıntısı ve gastrointestinal semptomlar geliştiğinde acil tıbbi yardım gereksinimi hissetmektedir.

Ürtiker nadir olarak hayatı tehdit edici boyutta olabilir ancak yaşam kalitesine hem ruhsal hem fiziksel olarak zararlı etkileri mevcuttur. Bazı çalışmalarda kronik spontan ürtikeri olan hastaların hem sağlık durumu hem de duygusal, fiziksel ve ruhsal halleri sağlıklı kişilerden ve solunum yolu alerjisi olan hastalardan daha düşük bulunmuştur (3).

Ürtiker, akut formu genel popülasyonun %20'sini ve kronik formu genel popülasyonun %5'ini etkileyen yaygın bir hastalıktır. Kronik ürtiker tedavisinde bir monoklonal antikor olan omalizumabın onayı ile son zamanlarda kaydedilen ilerleme, alandaki klinik ve temel araştırmaları yoğun bir şekilde artırmıştır (4). Çocukluk çağında kronik ürtiker erkeklerde kızlardan daha yaygın olabilirken, yetişkinlerde orta yaşlı kadınlarda erkeklerden daha fazladır (5).

Ürtiker için oluşturulan kılavuzlardaki son güncellemelere rağmen sağlık hizmeti sağlayıcılarının geniş klinik belirtiler spektrumu ve hastalığın birkaç alt tipinin aynı hastada bir arada bulunma olasılığı nedeni ile kronik ürtikerin her alt tipini teşhis etmesi ve tanımlaması hala bir zorluktur (6) (7).

Ürtiker tanısı genellikle detaylı hikaye ve klinik bulgularla konulabilir (2). Ancak ürtikere neden olan etyolojik faktörleri belirlemek oldukça zordur. Ürtiker fiziksel uyaranlar,

inflamatuvar olaylar ve malignitenin bir parçası olarak ya da gıda, ilaç, besinlerdeki katkı maddeleri ve enfeksiyon ajanlara immünolojik yanıt olarak ortaya çıkabilir. Oysaki kronik ürtiker etiyojisinin çoğunlukla idiyopatik olduğu düşünülmektedir. Ürtikere eşlik eden anjioödemli olan hastalarda veya sadece anjioödem ile başvuran hastalarda NSAİİ ve/veya ACE inhibitörü ilaç kullanımı özellikle sorgulanmalıdır (8).

Çocuklarda kronik ürtiker etiyojisi ile ilgili literatürde sınırlı veri mevcuttur. Tanımlanabilen etiyojisi oranı çocuklarda %21 ile %51 arasında değişmektedir (6; 9). Bu çalışmanın amacı Kocaeli Üniversitesi Çocuk Alerji Polikliniği'ne ürtiker nedeniyle başvuran hastaların sıklığının, klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin belirlenerek çocukluk çağında kronik spontan ürtikerli hastalarda indüklenabilir ürtiker sıklığını ve KSÜ ile ilişkili olası faktörler ve demografik özelliklerini araştırmayı amaçladık.

2- GENEL BİLGİLER

Ürtiker çocukluk çağında sık görülen bir hastalıktır. Toplumun %15 ile %25'i hayatlarının herhangi bir döneminde ürtiker geçirmektedir (10). Hem çocuklar hem de yetişkinlerde kronik ürtiker gelişebilir ancak yetişkinlerde bu durum daha yaygındır (11). ABD ve Avrupa'daki genel nüfusun %1'inde kronik ürtiker mevcuttur (12) (13) (14). Ürtiker olgularının yaklaşık yarısına anjioödem de eşlik ettiği belirtilmektedir (15) (6).

2.1. Ürtiker ve anjioödem-Tanım

Ürtiker, kaşıntılı ve ödemli papül/plaklarla "ürtika", derin dermis veya subkutan doku tutulumuna bağlı AÖ ile ya da her ikisinin birden gelişimiyle kendini gösteren bir hastalıktır (6).

Ürtikerdeki kabarıklık üç tipik özelliği vardır. Bunlar:

- i. Değişken derecede büyüklüğü olan santral kabarıklığın refleks eritemle çevrelenmiş olması
- ii. Kaşıntı ve bazen yanma hissinin eşlik etmesi,
- iii. Genelde 1-24 saat içinde derinin eski normal görünümüne dönmesidir.

Ürtiker hastalarında anjioödem özellikleri:

- i. Dermis ve subkutan dokuda veya mukozal membranlarda aniden ortaya çıkan belirgin eritematöz cilt rengi ve şişlik varlığı
- ii. Bazen kaşıntı yerine ağrı olması

- iii. Anjiyoödem genelde 72 saate dek uzayabilir ve ürtikerdeki kabarıklıktan daha yavaş iyileşir (8).

Ürtikeryal lezyonların temel semptomlarından biri kaşıntıdır (8). Kaşıntı hikayede tariflenmiyorsa tanıyı tekrar gözden geçirmek gerekir (16). Tipik bir ürtiker lezyonu yoğun kaşıntılı ve eritematöz bir plak şeklindedir. Yeni başlayan ürtikeri olan hastalarda ilaç kullanımı, yiyecek ilişkili, böcek sokması ve enfeksiyon gibi olası bir tetikleyici tanımlanabilir ancak ürtikerin haftalarca ve aylarca devam ettiği durumlarda belli bir neden bulunamaz (17).

Anjiyoödem, vasküler bütünlüğün kaybı nedeni ile sıvının intersitisyuma ekstarvazasyonundan kaynaklanan cilt ve/veya mukozal dokuların kendini sınırlayan lokalize şişmesidir (18). Anjiyoödem en fazla baş, boyun ve ellerde görülmekle birlikte vücudun her yerinde ortaya çıkabilir ve genellikle mukozal dokuyu da tutar. Anjiyoödem sadece bir yerde sınırlı olmaması, gode bırakmaması ve genellikle asimetrik olması ile diğer ödem tiplerinden ayırt edilir. Anjiyoödem daha yavaş başlangıçlıdır ve iyileşmesi ürtikere göre daha geçtir (16). Anjiyoödem 72 saate kadar sürebilir ve sıklıkla yanma hissi ve/veya hafif ağrı eşlik edebilir. Anjiyoödemde kaşıntı yaygın değildir (8).

Ürtiker lezyonları, anjiyoödem farklı olarak nadiren mukozal yüzeyleri etkiler ancak mukozal tutulum insidansı tetikleyici faktöre bağlı olarak değişir. Bununla birlikte anjiyoödem ve ürtiker lezyonları arasında temel bir fark yoktur. Ürtikerdeki kabartılar papiller dermis ve orta dermisi içerirken anjiyoödem retiküler dermis ve submukozal dokuyu içerir. Her iki durumda da ana değişiklik lokal vazodilatasyon ve artmış vasküler geçirgenliktir.

Ürtiker ve anjiyoödem arasındaki benzerlik ve farklılıklar aşağıda özetlenmiştir (16);

	Ürtiker	Anjiyoödem
Patoloji	Papiller dermal tutulumu, vazodilatasyon +++, Ödem +, esas nötrofillerin seyrek olarak eozonofil, T lenfosit ve monositlerin perivasküler infiltrasyonu	Retiküler dermal tutulumu, subkutan/submukozal ödem +++, vazodilatasyon +/-, alerjik anjiyoödem dışında eozonofil infiltrasyonu dışında hücrel infiltrasyon az veya hiç yok

Lokasyon	Sadece deri	Deri veya mukoza
Süre	Geçici (<24 saat)	Geçici (24-48 saat)
Lezyonların rengi	Kırmızı	Pembe veya cilt renginde
Kaşıntı	Var	Değişken
Ağrı- Hassasiyet	Nadir	Yaygın

Ürtiker ve anjioödem epidemiyolojisi hakkında çalışma azdır (16). Champion ve ark. yetişkin yaş grubunda yaptığı 554 hastayı kapsayan bir çalışmada ürtikeri olan tüm hastaların %49'unda anjioödem saptanmıştır. Hastaların %11'inde anjioödem tek başına gelişmiştir (19). İngiltere'de yetişkin yaş grubunda yapılan bir çalışmada kronik ürtikeri olan 107 hastanın 93'ünde anjioödem meydana gelmiştir (20).

Anjioödem eşlik ettiği ürtikeri olan olgularda veya sadece anjioödemi olan olgularda anafilaksi meydana gelebilir. Anafilaksinin diğer belirtileri arasında göğüste rahatsızlık hissi, ses kısıklığı, hırıltılı solunum, karın ağrısı ve ishal olabilir. Anafilakside solunum zorluğu ve dolaşım bozukluğu ciddi ve hayatı tehdit eden bir durum olan anafilaktik şoka yol açabilir. Anafilaksi tanısı aşağıdaki 3 kriterden herhangi biri sağlandığında konulur:

1. Akut başlangıçlı (Dakikalar veya birkaç saat içinde) deri ve/veya mukozal doku tutulumun olduğu semptomların olması (Yaygın kabarıklık, kaşıntı, kızarıklık, dudak, dil ve uvulada şişlik) ve aşağıdakilerden en az biri;
 - i. Rinit, ses kısıklığı, nefes darlığı, bronkospazm kaynaklı hırıltılı solunum, stridor, azalmış tepe akım hızı (PEF) veya kan oksijen seviyelerinde azalma gibi solunum semptomları
 - ii. Kan basıncında düşme veya çoklu organ yetmezliği
2. Şüpheli bir alerjenle temas ettikten sonra dakikalar veya saatler içinde ortaya çıkan aşağıdaki semptomlardan iki veya daha fazlası;
 - i. Deri ve submukozal membran tutulumu (Yaygın kabarıklık, kaşıntı, kızarıklık, dil, dudak ve uvulada şişlik gibi)
 - ii. Rinit, ses kısıklığı, nefes darlığı, bronkospazm kaynaklı hırıltılı solunum, stridor, azalmış tepe akım hızı (PEF) veya kan oksijen seviyelerinde azalma gibi solunum semptomları
 - iii. Kan basıncında düşme veya çoklu organ yetmezliği
 - iv. Karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal sistem tutulumu

3. Bilinen bir alerjenle temas ettikten sonra dakikalar veya birkaç saat içinde ortaya çıkan düşük kan basıncı
 - i. Bebekler ve çocuklar için sistolik kan basıncının yaşa göre normal değerden düşük olması veya sistolik kan basıncının yaşa göre alt değerine göre %30'undan fazla azalması
 - ii. Yetişkinler için sistolik kan basıncının 90 mmHg' den az olması veya sistolik kan basıncında bazal değer %30'undan fazla azalması (21)

2.2- Ürtiker ve Anjiyoödem ile İlgili Epidemiyolojik Veriler

Ürtiker hakkındaki literatürün çoğu yetişkinlerde ürtiker ile ilgilidir. Çocuklarda ürtiker hakkında yayınlanmış veriler daha az bilgilendiricidir. Bu durum akut ürtiker ve kronik ürtiker arasındaki sıkça olan ayırım zorluğu, fiziksel ürtiker ve şüpheli gıda kaynaklı ürtiker için uygunluk testi sonuçlarının azlığı ve farklı hasta seçimlerine yol açan veri tabanlarındaki temel farklılıklardır (22).

Yapılan bir çalışmada 6 yaşındaki 404 çocuğun %5,4'ünün hayatında en az bir kez ürtiker atağı geçirdiği saptanmıştır (23). Bu çalışmayla uyumlu olarak Henz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm çocukluk çağı ürtiker sınıflarının görülme sıklığının %2,1 ile %6,7 arasında olduğunu bildirmiştir (24). Ürtiker (akut, aralıklı ve kronik) İngiliz çocukların yaklaşık %3,4'ünü etkiler (25). Bunların sadece küçük bir kısmı kroniktir. Kronik ürtikerli çocukların yaklaşık %50-80'inde ilişkili anjiyoödem vardır (26). Çocukluk çağında kronik ürtiker / anjiyoödem genellikle hayatı tehdit edici değildir. Ürtikerde meydana gelen kabartı ve anjiyoödem ile ilişkili sistemik semptomların fiziksel görünümü ile ilgili endişeler yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir.

Erişkinlerde kronik ürtiker kadınları %60 oranında, erkekleri %40 oranında etkiler. Genel bir kural olarak, kronik ürtikeri olan bireylerin %50'si 1 yıl içinde kendiliğinden iyileşir (27) (28). Erişkin hastaların aksine çocuklarda her iki cinsiyette ürtiker görülme sıklığı eşittir. Genel popülasyona oranla ürtiker geçiren çocuklarda atopi görülme oranı daha fazladır. Okul öncesi çocukları kapsayan bir çalışmada ürtiker görülme sıklığı %6 ile %7 arasındayken, atopik dermatiti bulunan hastalarda %17'e kadar yükselmektedir (29). Akut ürtiker geçiren hastalarda yapılan çalışma sayısı az olsa da bir çalışmada Kuzey ve Güney Avrupa arasında belirgin genetik, coğrafik ve çevresel değişkenlik olmasına rağmen bu iki bölgede ürtikerin epidemiyolojik dağılımının benzer olduğu görülmüştür (30).

2.3- Ürtikeri olan hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

Kronik ürtiker yaşam boyu bireylerin %2-3'ünü etkiler ve yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltır (2). Her ne kadar özellikle anjioödem ile ilişkili ürtiker olguları için yatış oranının arttığını gösteren raporlar olmasına rağmen kronik ürtikerin hastalar üzerindeki ana etkisi yaşam kalitesi üzerindeki azalmadır (31) (32). Ürtikerin hem fiziksel hem ruhsal etkileri mevcuttur. Örneğin O'Donnell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KSÜ olan hastalarda ürtikerin yaşam kalitesine olan olumsuz etkisi koroner baypas operasyonu bekleyen hastalar ile benzer bulunmuştur (3). Uluslararası kılavuzlar ürtikeri olan hastalarda yaşam kalitesindeki bozulmayı değerlendirmek ve hastalık aktivitesini izlemek için Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi ve Anjioödem Yaşam Kalitesi Anketi kullanılmasını önermektedir (33). Halen pediyatrik yaşta KSÜ için kabul edilmiş şiddet skorları yoktur. Bununla birlikte, klinik uygulamada, hastalığın şiddetini derecelendirmek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için yetişkin puanlarını kullanmak mümkündür (Ürtiker Aktivite Skoru 7-UAS 7) (Kanıt düzeyi V. Öneri gücü B).

Şekil?????????: Kronik spontan ürtikerde hastalık aktivitesini değerlendirmek için ürtiker aktivite skoru;

Skor	Kabarıklık	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20 adet/gün)	Hafif
2	Orta (<20-50 adet/gün)	Orta (Günlük hayatı-uykuyu etkilemiyor)
3	Ağır (>50 adet/gün veya büyük alanlarda kabarıklık)	Yoğun (Günlük aktivite ve uykuyu etkiliyor)

2.4- Patogenez ve sınıflandırma

2.4.1. Ürtiker Patofizyolojisi

Ürtiker üst ve orta dermal ödemdir. Klasik Tip 1 reaksiyonunda belirli bir allerjen ile ilk temas sonrası alerjene spesifik IgE üretilir. Tekrarlayan temasta ise spesifik IgE'ye bağlanan allerjen mast hücre yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerine çapraz bağlanır. Mast hücrelerinin aktive olmasıyla salınan moleküllere cevaben vasküler dilatasyon sonucu cilt altına sıvı kaçağı olur. Ürtiker üst ve orta dermisen ödemi iken, anjiyoödemde benzer değişiklikler alt dermis ve subkutan dokuda meydana gelir. Salınan en önemli mediatör histamindir. Tipik olarak kısa süreli ürtikere neden olur. Mast hücre degranülasyonu sonucu ortaya çıkan gecikmiş inflamatuvar yanıt ise 1-2 saat içinde ortaya çıkan eritem ve endürasyonla karakterizedir ve 6-12 saat içinde maksimuma ulaştıktan sonra 24 saat içinde sonlanır. Bu duruma “geç faz kutanöz cevap” denir. Ancak ürtikerin değişik klinik spektrumda olması ve lezyonların değişkenlik göstermesi değişik zamanlarda mast hücrelerinden salınan diğer mediatörlerin de rolü olduğunu göstermektedir. Bunlar prostaglandinler, lökotrienler, sitokin ve kemokinlerdir. Substance P, histamin salıcı faktör ve bradikinin de ürtiker ve anjiyoödem patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (34) (35).

Kronik indüklenebilir ürtikeri (KIÜ) açıklayacak patolojik mekanizmalar hala araştırılmaktadır. Dokuda mast hücrelerin aktivasyonu ve histamin gibi proenflamatuvar mediatörlerin degranülasyonu anahtar rol oynamaktadır (36) (37) (38) (39). KIÜ olan birçok hastada anti-IgE' nin (Omalizumab) etkinliği, KIÜ' deki mast hücrelerinin degranülasyonunda olası bir rolüne işaret eder. Öne sürülen hipotezde otoalerji olarak da bilinen Tip I otoimmünite KIÜ patogenezinde büyük önem taşımaktadır. Bu Hipotez farklı otoantijenlerin deri üzerindeki mast hücreleri ve bu hücreleri aktive eden bazofillerin üzerindeki IgE'ye bağlandığını desteklemektedir (40).

Kronik Ürtiker'de mast hücre degranülasyonunu indükleyen en önemli mekanizmalardan birisi FcεRIα (Yüksek afiniteli IgE reseptörü) ve IgE'ye karşı gelişmiş histamin salgılayan IgG yapısında otoantikordlardır ve KIÜ'li hastaların %25-45'inde bu antikordların varlığı gösterilmiştir (40). FcεRIα; 1α, 1β ve 2γ polipeptid zincirinden oluşan transmembran bir proteindir (41).

KİÜ'in kadınlarda iki kat daha fazla görülmesi, 11-50 yaş arasında pik yapması, mensturasyonda şiddetlenmesi ve menapoz sonrası azalması, hastalığın patogeneğinde seks hormonlarının rolü olduğunu düşündürmektedir (42). Ancak 2009 yılında Canpolat ve arkadaşları tarafından 65 KİÜ'li hastada serumda östrojen ve testesteron gibi seks hormonlarının öncüsü olan dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeyleri ölçülmüş ve DHEA-S konsantrasyonları ile hastalık süresi, hastalık aktivitesi ve hastaların cinsiyetleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Çalışma bulguları değerlendirildiğinde KİÜ patogeneğinde DHEA-S düşüklüğünün cinsiyetten bağımsız olarak rol oynayabileceğini görülmüştür (43).

Tüm fiziksel ürtiker formlarındaki ortak özellik spesifik fiziksel uyaranlara (mekanik, soğuk, ısı, ışık) karşı ürtiker reaksiyonudur. Altta yatan patomekanizma çoğunlukla belirsizdir, ancak mast hücresi degranülasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir (44). Soğuk ürtikerinde kandaki bazı anormal proteinlerin komplemanı fikse ettiği, kriyopresipitasyon oluşturduğu ve tip 3 allerjik reaksiyona sebep olduğu düşünülmektedir. Kolinerjik ürtikerde, mast hücrelerinde kolinerjik ajan varlığında mediatör salınımına yol açan intrinsek bir anomali olduğu düşünülmektedir. Kolinerjik maddeler cGMP'yi artırarak mast hücre degranülasyonu neden olur. Ayrıca bu hastalarda nörojenik bir refleks ile olayın yayıldığını gösteren bulgular da vardır. Basınç ürtikerinde dermal ödem ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Antihistaminiklere az cevap vermesi ve kaşıntıdan çok ağrının olması akla bu olayda kininlerin mediatör olabileceğini getirmektedir (45).

Kronik indüklenbilir ürtikerde patofizyolojiyi açıklamak için birçok teori mevcuttur;

2.4.1.a- Bazofiller ve Mast Hücreleri

Ürtiker, kapiller ve venüllerdeki lokal permeabilite artışına bağlı olarak oluşmaktadır. Ürtiker mast hücresi kaynaklı bir hastalıktır. Ürtiker dermatopatolojisinde mast hücre sayısında artış olmadığı bilinmektedir (46). Ancak mast hücre degranülasyon ürünleri ortamda artmıştır. Buna bağlı olarak adezyon molekülleri artışı ile vasküler permeabilite artışı da önemli bir bulgu olarak izlenmektedir (47). Bunun yanı sıra mast hücre sayısında artış bulunmama ile birlikte mast hücrelerinden histamin salınımının kolaylaştığı bildirilmektedir. Mast hücre salıverdiricisi olarak bilinen kodein ve 48/80 maddesine karşı ürtikerli bireylerin mast hücrelerinde salıvericilik kolaylaşmıştır (48). Bir dizi immünolojik ve immünolojik olmayan uyaran, kutanöz mast hücrelerini in vivo ve in vitro degranüle edebilir. Non-immunolojik mast hücre aktivasyonu; ilaçlar, substans-P gibi nöropeptidler, morfin ve kodein

gibi opioid deriveleri, radyokontrast maddeler, çilek gibi bazı gıdalar ile ortaya çıkabilmektedir. İmmunolojik mast hücre aktivasyonu ise, spesifik allerjenin, mast hücre yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE resptörleriyle (FcεRIα) çapraz bağ yapmasıyla ortaya çıkmaktadır (49). İdiyopatik ürtikerdeki ilk etkili hücre mast hücresidir ve histamin salınımı sonucu kabarıklık oluşumuna neden olur (50). Hem gecikmiş basınç ürtikeri hem de idiyopatik ürtikerdeki inflamatuvar infiltrasyon histamin salınımına yol açarak iyileşme sürecine katkıda bulunabilecek mononükleer hücreleri içerir (51).

2.4.1.b- Otoimmünite;

Uzun yıllardan beri kronik ürtikerli hastalarda diğer otoimmün hastalıkların da sık birliktelik gösterdiği gözlemlenmiştir (52). Bu konu üzerine yapılan 2012 senesinde Contino Cohen ve ark. nın 12778 kronik ürtikerli (KÜ) hasta ve 10714 kontrol hastasını karşılaştırdıkları kronik ürtikerli hastalarda sistemik lupus eritematosus, sjögren hastalığı, çölyak hastalığı, romatoid artrit ve tip 1 diyabetes mellitusun daha sık birliktelik gösterdiğini saptamışlardır. Aynı çalışmada kronik ürtikerin muhtemelen otoimmün bir hastalık olduğu ve bu durumun bilinmesi hastalık sürecini anlamaya, bireyselleştirilmiş tedavilerin gelişmesine, hastalık prognozunu ve komorbidite durumlarını belirlemek için yardımcı olacaktır (53). Antitiroid mikrozomal ve antitiroglobulin otoantikörlerinin da kronik ürtiker (KÜ) hastalarda %12 ile 29 arasında pozitiflik gösterdiği de bilinmektedir (54). Bu gözlemler ışığında ilk defa Rorsman 1960'lı yıllarda KÜ'nün otoantikör ile otoantijen reaksiyonları neticesinde bazofillerin degranüle oldukları hipotezini ortaya atmıştır (55). 1986 yılında Grottan serumdaki otoreaktifliği göstermek amacı ile otolog serum deri testini tanımlamıştır (56). Bu tetkikte hastanın kendi serumu ön kola enjekte edilir. Kontrol olarak ön kola SF enjeksiyonu yapılır ve eritem ödem yanıtının sadece OST alanında gözlemlenmesi durumunda, hastada otoimmünite varlığından şüphelenilir. OSDT pozitifliği, hastalık aktifken mevcut olup, hastalık remisyona girince kaybolur bu yüzden hastalık aktivitesini markırı olarak da kullanılabilir (57). Ancak farklı araştırmacılar OSDT'nin güvenilirliğinden şüphe duymuş ve çeşitli çalışmalar yapmışlardır. Taşkapan ve ark. çalışmalarında KÜ'lü hastalarda OST pozitifliğini %53 oranında bulmuşken alerjik rinit/astımı olanlarda %20 pozitiflik ve sağlıklı kontrollerde %56 oranında pozitiflik göstermişlerdir (58). Fagiolo ve ark. ile Fusari ve ark. ise yaptıkları çalışmalarda otolog serum testinin remisyonda da pozitifliğinin devam ettiğini bulmuşlardır (59) (60). OST hücre içi mast hücre aktivasyon testi olarak da adlandırılır. Mast hücrelerin izolasyonu ve kültürünün oldukça zor olması nedeni ile hücre dışı mast hücre

çalışması yapılamamaktadır. Bu hastalarda otoimmünitenin serumdaki otoantikordardan mı yoksa serum faktörlerinden mi kaynaklandığı ise araştırılmaktadır (47).

2.4.1.c- Histamin salınımına neden olan otoantikolarlar

Kronik ürtiker hastaların serumları, normal bazofillerden histamin salınımını sağlar (46). KIÜ'li hastaların ortalama %60'ında histaminin cilt-altı enjeksiyonu ile pembe kabarıklık oluşmaktadır (41). Aktivasyon, fonksiyonel IgG tipi otoantikoların FcεRIα'nın α subünitine direkt bağlanmasıyla olabileceği gibi, daha az oranda da IgE reseptörlerine bağlanarak da oluşmaktadır. KIÜ'li hastaların %30-50'sinde fonksiyonel anti-FcεRIα ve anti-IgE otoantikoları pozitifdir. Bu otoantikoların %35-40'ı anti-IgE, %60-65'i anti-FcεRIα'dır. Yapılan bir çalışmada, %30 hastada anti-IgE, %70 hastada ise anti-FcεRIα otoantikoları saptanmıştır (61). Fonksiyonel otoantikolar sıklıkla IgG1 ve IgG3' tür. Ig G4 ise nadiren histamin salınımına neden olur (62). Kaplan ve ark., 9 KÜ hastasında yaptığı çalışmada hastalardan IgG2 alt tipinde anti FcεRI izole etmiştir. Ancak bu otoantikordardan hiçbiri bazofillerden histamin salınımına yol açmamıştır. Çalışma sonucunda IgG2 alt tipinin işlevsiz olduğunu ispat etmişlerdir (46).

2.4.1.d- Hücresel Defekt Teorisi:

Kronik ürtikeri olan hastalardan elde edilen bazofillerin normal bireylere kıyasla çeşitli testlerde farklı yanıtlar sergilemesi, patogeneizde bazofillerdeki hücresel bir defektin rol oynayabileceği düşüncesini akla getirmiştir. KÜ hastalardan elde edilen bazofillerde temel olarak iki fark vardır. Elde edilen bir grup bazofilde histamin salınımı kolaylaşmış diğer bir grupta ise histamin salınımı azalmıştır (47). Lessof ve arkadaşları histamin infüzyonundan sonra KÜ'li bazı hastalarda normal kontrol hastalarına göre plazma histamin seviyesinin daha yavaş düştüğünü saptamışlardır. Bu bulgu, KÜ'li hastalarda histamin metabolizmasında bir defekt olduğunu göstermiştir (63). Sonuç olarak KIÜ'li hastalarda histamine duyarlılık, histamin salınımı ve mast hücre yoğunluğu artmakta, histamin eliminasyonu ise azalmaktadır (41).

2.4.1.e- Serum faktörü;

Anti IgE, IgE reseptörüne bağlanır ve IgE gibi mast hücre degranülasyonuna yol açar. KÜ olan hastaların bazofilleri anti IgE'ye maruz bırakıldığında normal insanların ve atopik bireylerin bazofillerine göre daha az degranüle olurlar (64). Bu durum, KÜ olan hastaların bazofillerinin dolaşımında, anti IgE ile desensitize oldukları yönünde açıklanmıştır (65). KÜ

olan hastaların bazofilleri, otoantikor barındırmayan KÜ olan hastaların serumu ile karşılaştırıldığında ise normal insanların bazofillerine kıyasla çok daha belirgin histamin salıvermişlerdir (66). Bu durum serumda otoreaktif bir maddenin varlığını destekler nitelikte olduğunu düşündürmüştür (47).

2.4.1.f- Kompleman ve Kinin Sistemi

Kaplan ve ark. nın komplemanın patogenezdaki rolünü çözümleyebilmek için yaptıkları çalışmalarda kompleman aktivasyonunun bazofil degranülasyonunda önemli olduğunu göstermişlerdir (46). Kompleman aktivasyonu için, iki immünglobulin G'nin fiziksel olarak yakın konumlanmış iki FcERI reseptörüne bağlanması gereklidir. Sonrasında C1 aktivasyonu ile klasik kompleman yolağı aktive olur ve aktive C5 oluşur. Mast hücreleri ve bazofiller, vücudun pek çok bölgesinde yerleşir ve önemli işlevleri bulunmaktadır. Kronik ürtikerli hastalarda, bronşial hiperraktivite saptanmıştır (67) (68). Buna karşın akciğer bulgularının izlenmeyişi, akciğer yerleşimli mast hücrelerinin C5a reseptöründen yoksun olmaları ile açıklanabilir. İntestinal sistem yerleşimli mast hücrelerinde de C5a reseptörleri bulunmaz (69) (70). Kallikrein, kinin benzeri peptidler ve kompleman sisteminin erken komponentleri, C1 esterez inhibitör eksikliğiyle seyreden herediter anjiyoödem patogenezinde önemlidir. Ayrıca kininler; anafaksi, ödem oluşumu ve dermografizmde de rol alır. Anafilatoksinler (C3a ve C5a), antikora gerek olmadan direkt olarak histamin salınımına neden olduğu gibi ayrıca nötrofil ve eozinofiller için güçlü bir kemotaktiktir (71).

2.4.1.g- Hücresel İnfiltrasyon

Kronik ürtikerin patogenezinde perivasküler CD4+ lenfosit infiltrasyonu ve monosit ağırlıklı infiltrasyon izlenir. İnfiltrasyonda eosinofil, nötrofil ve bazofiller bulunur. B hücreler infiltrasyonda yer almaz. Aslında bu bulgular, alerjik geç faz reaksiyonuna benzerdir. Oysa kronik ürtikerde farklı olarak nötrofil ve monositler alerjik geç faz reaksiyonundan daha baskındır (72). Kronik ürtikerdeki infiltrasyonun alerjik geç faz reaksiyonundan ayrımında C5a boyasının kullanılabileceğinden bahseden çalışmalar vardır (47).

Kronik ürtikerde hem Th1 ürünleri hem de Th2 ürünleri saptanabilir (73). Bu nedenle KÜ'deki T hücreler için bazı çalışmalarda Th0 terimi kullanılır. Bununla farklılanamamış bir T helper hücre grubu varlığı yönünde bir hipotez kurarlar (46). Otoimmüniteye dair kanıtların saptandığı KÜ hastalarının biyopsi örneklerinde granülositler ve sitokin seviyeleri daha çok saptanmışken, idiyomatik olanlarda ise triptaz pozitifliği daha yüksek ve mast hücrelerin daha az degranüle olduğu izlenmiştir (74).

Sonuç olarak, kronik ürtiker pratikte sık karşılaşılan bir problem olmakla birlikte henüz patogenezi dair kesin kanıtlar bulunmamaktadır.

2.4.2- Kronik ürtikerde sınıflanma:

En son kılavuzlardan önce Avrupa ve Amerika kılavuzları arasında isimlendirilmede küçük farklılıklar vardı. ABD’ de Amerikan Alerji Astım ve İmmünoloji Akademisi (AAAI) kronik ürtiker ile ilgili kılavuzlara katkıda bulunan konsensüs grubudur. JTF kronik ürtikeri en az 6 hafta boyunca “sürekli” veya “aralıklı” olarak adlandırdı. Kronik ürtiker ve otoantikor pozitifliği (ANA, tiroit otoantikoları, RF) olan hastalar için (AAAI) “Otoantikor ile ilişkili kronik ürtiker” adlandırmasını önermiştir. AAAI kılavuzları dermatografizm, güneş, aquojenik, vibratuar, kolinerjik, soğuk ürtikeri, gecikmiş basınç ürtikeri ve anjioödem dahil olmak üzere fiziksel ürtikerlerin tanı testleri ve spesifik özellikleri ile ilgili önemli ayrıntılara girmektedir. Avrupa ve Dünya kılavuzları idiyopatik olan kronik ürtikeri “Spontan Kronik Ürtiker” ve fiziksel kronik ürtikeri “Kronik İndüklenebilir Ürtiker” olarak adlandırmıştır. Bu terminoloji, Zuberbier ve ark. tarafından yapılan son 2017 güncellemesine göre %90’ın üzerinde fikir birliği ile kabul edilmiştir. Tüm kılavuzlar coğrafyadan bağımsız olarak ürtiker tanımında anjioödemden bahseder. Kılavuzlar ürtikeri anafilaksiden ayırmanın önemini vurgulamaktadır. Kılavuzlar kronik ürtikerin dışlama tanısı olmasının önemini vurgulamaktadır. Kılavuzlar ürtiker semptomlarını belirlemek için pratik araçlar belirlemeye çalışsalar da EAACI/WAO klinik uygulamada ürtiker aktivite skoruna ek olarak anjioödem aktivite skoru ve ürtiker kontrol testinin kullanılmasını özellikle önermektedir.

Farklı ürtiker alt tiplerinin klinik belirtileri spektrumu çok geniştir. Herhangi bir hastada 2 veya daha fazla farklı ürtiker alt tipi bir arada bulunabilir. Ürtiker 2 tipte sınıflandırılır:

1-Süresine göre 2 alt türe sınıflandırılan spontan ürtiker;

- A- Akut spontan ürtiker: 6 haftadan kısa bir süre kabarıklık ve/veya anjiyoödemle birlikte bulunmasıdır.
- B- Kronik Spontan Ürtiker: 6 hafta veya daha uzun bir süre boyunca haftada en az 2 gün kendiliğinden oluşan kabarıklıklar ve/veya anjiyoödemle eşlik etmesi

2- İndüklenebilir ürtiker (fiziksel ürtiker olarak da bilinir): Belirli fiziksel uyaranlarla tetiklendiğinde ortaya çıkar (8).

Ürtiker alt tipleri sınıflandırması Zuberbier ve ark. tarafından aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (6);

Tablo??Ürtiker alt tiplerinin sınıflandırılması;

Tip	Alt tipler	Tanım
Spontan Ürtiker	Akut Spontan Ürtiker	Spontan kabarıklık, kızarıklık, anjioödem, <6 hafta
	Kronik Spontan Ürtiker	Spontan kabarıklık, kızarıklık, anjioödem <6 hafta
Fiziksel/İndüklenebilir Ürtiker	Soğuk kontakt ürtikeri	Tetikleyici: Soğuk maddeler
	Geç basınç ürtikeri	Tetikleyici: Vertikal basınç
	Isı kontakt ürtikeri	Tetikleyici: Lokal ısı
	Solar ürtiker	Tetikleyici: UV veya görünür ışık
	Dermografik ürtiker	Tetikleyici: Mekanik bası yapan kuvvetle
	Vibratuar ürtiker/anjioödem	Tetikleyici: Vibrasyon
	Akuajenik ürtiker	Tetikleyici: Su ile temas
	Kolinerjik ürtiker	Tetikleyici: Egzersiz, sıcak banyo, emosyonel faktörler
	Kontakt ürtiker	

Altta yatan bir neden olmayan 6 haftadan uzun süren ürtiker durumu “kronik spontan ürtiker” olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamalar sadece sınıflama amaçlı kullanılmaktadır. Fiziksel ürtikerler 6 haftadan uzun sürdüğü durumlarda nedeni tanımlanmış kronik ürtiker başlığı altında incelenirler (6);

Tablo ... Kronik Ürtiker Alt Tiplerinin Sınıflandırılması

Kronik Spontan Ürtiker	Fiziksel Ürtiker
Ürtiker ve/veya anjiyoödem bilinen veya bilinmeyen nedenlerden dolayı 6 hafta veya daha uzun süreli spontan olarak bulunması	Soğuk kontakt ürtikeri
	Geç basınç ürtikeri
	Isı kontakt ürtikeri
	Solar ürtiker
	Dermografik ürtiker
	Vibratuar ürtiker/anjiyoödem
	Akuajenik ürtiker
	Kolinerjik ürtiker
	Kontakt ürtiker

Spontan ürtikerdeki hastalık aktivitesi ile ilgili klinik deneyimler ve basit puanlama sistemi olan ürtiker aktivite skoru ile ilgili deneyimler birleştirilmiş ve kılavuzların son sürümünde önerilmiştir. Ürtiker aktivite skoru, hasta tarafından belirtilen semptomlara verilen puanlarla ilişkilidir. Bu skoru özellikle değerli kılan ürtiker belirtileri ve semptomlarının (kaşıntı ve kabarıklık) değerlendirilmesine dayanmaktadır. Ürtiker aktivite skorunun kullanımı farklı merkezlerdeki çalışma sonuçlarının karşılaştırılmasını kolaylaştırır. Ürtiker semptomlarının şiddeti zamanla çok çabuk değiştiğinden ürtiker süresince günlük ÜAS yapılması önerilir. Ayrıca 7 gün süreyle günde iki kez ürtiker semptom şiddetinin değerlendirildiği ÜAS7'nin hastalık şiddeti yanında tedaviye yanıtı değerlendirmede ve fiziksel tetikleyicilere bağlı kronik ürtiker izleminde kullanımı da önerilmektedir. Ardışık 7 gün sonunda skorların toplamı izlemde kullanılmaktadır. Her iki skorlama sistemi, ÜAS ve ÜAS7, kabul edilmiş olup gerek klinik pratikte gerekse klinik çalışmalarda uygulaması kolay izlem yöntemleridir. Yeni bir aktivite skoru olan anjiyoödem hastaları için, anjiyoödem aktivite skoru geliştirilmiş ve kabul edilmiştir. Hastalık aktivitesine ek olarak klinik uygulamada hastalığın yaşam kalitesi ve hastalık kontrolü üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi önemlidir. Son zamanlarda, ürtiker kontrol testi hastaların hastalık durumunun değerlendirilmesinde değerli hale gelmiştir (75). Ürtiker kontrol testi, tüm kronik ürtiker (kronik spontan ürtiker ve kronik indüklenebilir ürtiker) formlarındaki hastalık kontrol seviyesini belirlemek için geliştirilmiş ve kabul edilmiştir. Ürtiker kontrol testinde “iyi

kontrol edilen” ve “kötü kontrol edilen” hastalara karşı tanımlanmış 4 madde vardır ve bu nedenle rutin klinik uygulamadaki hastaların yönetimi için uygundur. Hastalar, ilk muayenesinde ve takip eden izlemlerinde hastalık aktivitesi, etkisi ve kontrol açısından değerlendirilmelidir, örneğin UAS sadece prospektif olarak kullanılabilir ve diğerleri, örneğin UCT, retrospektif değerlendirmeye izin verir. UAS7, AAS gibi onaylanmış skorlamalar bu amaçla kronik ürtikerde kullanılmalıdır (75).

Tablo?? Ürtikerde hastalık aktivitesinin belirlenmesi (75);

Skor	Ürtiker Plağı	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20 adet/24 saat)	Hafif (mevcut ancak rahatsız etmez)
2	Orta (20-50 adet/24 saat)	Orta (rahatsızlık verir ancak günlük aktivitesini ve uykuyu engellemez)
3	Şiddetli (>50 adet/24saat veya çok geniş alanlarda ürtiker)	Şiddetli (günlük aktiviteyi ve uykuya etkiler)

Tablo2??- Ürtiker kontrol testi (76);

*Her cevap 0’dan 4’e kadar skorlanır; en düşük skor 0’dır; skorun ≥ 12 olması iyi kontrollü hastalığı; ≤ 11 olması ise kontrolün sağlanamadığını gösterir.

Sorular*	Çok fazla	Fazla	Orta	Az	Hiç
1-Son 4 haftada ürtikere dayalı fiziksel belirtileri (kaşıntı, kabarıklık ve/veya şişlik) hangi şiddette yaşadınız?					
2-Son 4 haftada yaşam kaliteniz ürtikerden dolayı ne kadar etkilendi?					
3-Son 4 haftada ürtikerden kaynaklanan rahatsızlıkları baskılamada ürtiker tedavisi ne kadar başarılı olmuştur?					

4- Son 4 haftada ürtikeriniz genel olarak ne kadar iyi baskılandı?					
--	--	--	--	--	--

2.5-Ürtiker ve Anjiyoödem Etiyolojik Sınıflandırılması;

Çocuklarda kronik ürtikerin patogenezi henüz anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalar çoğu durumda, kronik ürtikerin nedeninin tespit edilmediğini göstermiştir (77). Son zamanlarda yapılan bir araştırmada, kronik ürtikerli çocukların sadece %8,8'inde potansiyel bir neden bulunmuştur (78). Kronik ürtiker/anjiyoödem etyolojik sınıflandırılması aşağıda belirtilmiştir:

Kronik ürtiker/anjiyoödem etyolojik sınıflandırılması;

Etyoloji	Mekanizma	Örnek	Tetkikler
Spontan (%40-50)	Bilinmiyor		Tipik olarak özellik yok
Otoimmünite	Mast hücre Ig E reseptörüne veya mast hücresine bağlanan Ig E' ye karşı Ig G otoantikor	Otoimmün tiroidit ilişkili	ANA, tiroit otoantikorları
Fiziksel Uyarıcı	Direkt mast hücre mediatörlerinin salınımı	Egzersiz,ısı,soğuk, basınç, aquajenik, solar, güneş, gecikmiş basınç, titreşim, dermografizm	Uygun uyaranlarla challenge testi
İlaç ilişkili	Azalmış kinin metabolizması, yüksek lökotren seviyelerinin	ACE inhibitörleri (sadece anjiyoödem) NSAID	Kaçınmaya yanıt (Günler veya haftalar sürebilir)
Enfeksiyon	İmmün kompleks	Parazitler, EBV,	Klinik öyküye göre

	oluşumu nedeni ile kompleman aktivasyonu	hepatit B ve C, viral enfeksiyonlar	seroloji
Alerjik	Ig E aracılı alerjik kontakt ürtiker	Lateks, hayvan, gıda, çimen	Cilt testleri, alerjene özgü spesifik Ig E
C1 inhibitör eksikliği			
-Genetik	Artmış kinin üretimi	AA tip 1-2	C4, C1 inhibitör
-Genetik	Kompleman aktivasyonu, fibrinoliz ve koagülasyon sistemi	AA tip 3	C4, C1 inhibitör ve Faktör 12
-Edinilmiş	C1 inhibitörünün para-protein ile bağlanması	Para-protein eksikliği ilişkili	C4, C1 inhibitör, idrar ve kanda para-protein
Ig E aracılı olmayan mast Hücre degranülasyonu	Reseptör aracılı olmayan	Opiot ve ACTH	Kaçınmaya Yanıt
Vaskülit	Küçük damar vaskülit, İmmünoglobulin ve kompleman birikimi	Ürtikeryal vaskülit	Tam kan sayımı, Sedimentasyon, İdrar tahlili, Böbrek fonksiyon testi, Hepatit B ve Hepatit C serolojisi, ANA, ANCA, Cilt

			biyopsisi, C3, İmmünoglobulin elektroforezi
Gıda ilişkili	Bilinmiyor	Salisilatlar/ Benzoat	Önce sakınma ve sonra yeniden maruz bırakma

AA: Ailesel Anjioödem



Enfeksiyon;

Enfeksiyonun akut ürtikerle ilişkisi belirgin olsa da kronik spontan ürtikerle ilişkisi net olarak gösterilememiştir. Kronik ürtikerin indüklenmesinde virüslerin, bakterilerin veya parazitlerin rolüne dair kanıtlar seyrek. Yapılan çalışmalar tek olgularla veya olgu serileriyle sınırlıdır. Kronik ürtikerli parazit enfeksiyonu olan hastalarda tedavi sonrası iyileşen az sayıda çocuk hasta tanımlanmıştır. Bu korelasyon diğer enfeksiyonlarda nadiren bildirilmiştir (Kanıt düzeyi 5) (79).

Viral ve bakteriyel enfeksiyonların kronik ürtikeri olan hastalarda %0 ile %35'i arasında değişen sıklıkta kronik ürtikere neden olduğu ve klinik seyri ağırlaştırdığı

bildirilmiştir (80) (81) (77) (82). Kronik ürtikeri olan, kronik enfeksiyonlardan veya paraziter hastalıklardan etkilenen ve eradikasyon tedavisinden sonra hala semptomatik olan çocuklar yaygın olarak bildirilmiştir. Bu bulgular enfeksiyon ve kronik ürtiker arasındaki ilişkinin çoğunlukla rastlantısal olduğunu ve çoğu durumda kronik ürtikerin tedaviden ziyade hastalığın doğal seyri nedeniyle iyileştiğini göstermektedir (83; 84; 85). Bakteriler arasında en çok çalışılan, özellikle *Helicobacter pylori*'dir. 21 ve 35 Kd moleküler ağırlığa sahip *H. pylori*'nin protein bileşenleri, mast hücrelerini in vitro aktive ederek histamin, TNF-alfa, IL-3, IFN-gama ve LTB4 salımına neden olabilir (86). Çalışma ve tanı yöntemleri arasındaki farklılıklar *H. pylori* ve kronik ürtiker arasındaki ilişkiyi yorumlamayı zorlaştırmaktadır. Ayrıca, çocuklarda yapılan çalışmalar azdır. Kılavuzlar eradikasyon tedavisi sonrası *H. pylori* enfeksiyonu olan hastalarda kronik ürtiker remisyona şansının, eradikasyon tedavisi almayanlara veya *H. pylori* enfeksiyonu olmayan kronik ürtikeri olanlara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu sonucuna varmıştır (87). 2010 yılında yapılan bir çalışmada kronik ürtikerde *H. pylori* tedavisinin yararına ilişkin kanıtlar zayıf ve çelişkili bulunmuştur (88).

Diğer bakteriyel enfeksiyonlar (Örneğin *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Chlamydia Pneumonia*) ile ilgili olarak kronik ürtikerde belirtilen prevalans genel popülasyondan farklı değildir. Klinik çalışmalar, enfeksiyon tedavisinden sonra semptomların iyileşip iyileşmediğini gösterememiştir (85). Örneğin, büyük bir çocuk popülasyonu üzerine yapılan bir Türk çalışmasında kronik spontan ürtikerli idrar kültürü pozitif olan üç hastadan sadece birinde antibiyotik tedavisini takiben iyileştiği görülmüştür (78).

Batı ülkelerinde kronik ürtiker ve parazit enfeksiyonu olan çocuklarda, antiparaziter ajanların kronik ürtikerde deri lezyonlarını iyileştirdiği bildirilmiştir (89). Ajan olarak *Blastocystis hominis*, *Giardia lamblia*, *Dientomobea fragilis*, *Ascaris lumbricoides* ve *Strongyloides stercoralis* sıklıkla tespit edilmiştir (78; 85; 90). Çocuklarda, anti-parazit tedavisinden sonra kronik ürtikerin remisyona vakaların %0 ile %100'ü arasında değişmektedir (91) (78) (85) (82).

Yetişkinlerde yapılan çalışmalar, kronik ürtikerli hastalarda Anisakis'e karşı yüksek hassasiyete sahip olduğunu ve deniz ürünleri içermeyen bir diyetten sonra hastaların değişken bir kısmında semptomların iyileştiğini göstermiştir (92; 93). Çocuklarda Anisakis enfeksiyonu ve kronik ürtiker arasındaki ilişki hakkında veri yoktur.

Viral enfeksiyonlar (*Herpesviridae*, HBV ve HCV), vaka raporlarında veya kontrolsüz çalışmalarda kronik ürtikerin bir nedeni olarak tanımlanmıştır (94; 95; 96). Yetişkinlerde

yapılan çalışmalarda HHV-6'nın olası bir rolü olduğu düşünülmüştür (97). Bununla birlikte, bugüne kadar, çocuklarda kronik ürtikerde virüslerin rolüne dair bir kanıt yoktur (79).

İlaçlar;

İlaçlar çocuklarda, en sık IgE aracılı olmak üzere birçok mekanizmayla ürtiker ve anjiyoödeme neden olurlar. Akut ürtikere göre, KÜ'in etiyolojisinde ilaçlara daha az oranda rastlanmaktadır ancak ilaçlar, KÜ ataklarının uzamasına neden olabilirler. İlaçlara bağlı ürtikeryal reaksiyonlar genellikle şiddetli seyretmektedir (98).

2002 yılında 132 pediatrik hastada 5 yıl boyunca retrospektif olarak yapılan çalışma sonucunda akut ürtiker %91,7 oranında saptandı. Akut ürtikerin olası etyolojik faktörü olarak ilaçlar %29,8 oranında gösterildi. Kronik ürtiker ile ilgili olarak %63,6 oranında neden bulunamamakla birlikte %9,1 oranında olası neden olarak ilaçlar ve enfeksiyon bulunmuştur. Alınan ilaçlar antibiyotikler (%45,9), antipiretikler (%35,1) veya antibiyotik ve antipiretiklerin kombinasyonu (%16,2) şeklinde bulunmuştur. Hastaların bir kısmında eşlik eden enfeksiyonlara yönelik antibiyotik ve antipiretik tedavisi verilmiştir. Ürtikere enfeksiyonların mı yoksa antibiyotik-antipiretik tedavisinin mi neden olduğu anlaşılamamıştır (98).

Çocukluk çağı ürtikerinde etken olarak gösterilen en önemli ilaçlar antibiyotikler ve non-steroidal anti-inflamatuarlar ilaçlar (NSAİİ)'dir. NSAİİ'ler (COX-1 inhibitörü) immün aracılı olmayan mekanizmalar ile kronik ürtikeri başka bir nedenden bağımsız olarak şiddetlendirebilir (99). Kronik spontan ürtikeri olan çocuklarda asetil salisilik asit ile yapılan tek kör challenge testi sırasında olguların %24'ünde pozitif saptanmış ve dudak anjiyoödemli sık olarak ortaya çıkmıştır. Kronik ürtiker, çocuklukta NSAİİ aşırı duyarlılığı için ana risk faktörü gibi görünmektedir (100). Bu nedenle, gerekmedikçe kronik ürtikeri olan çocuklara NSAİİ verilmemesi tavsiye edilir (79).

Hastalar ya da ebeveynler her türlü istenmeyen ilaç ya da besin etkisini altta yatan mekanizma immünolojik olsun ya da olmasın allerjik reaksiyon olarak adlandırma eğilimlidir. 2011 yılında Caubet ve ark.'nın çalışmasında penisilin grubu antibiyotik kullanımı sonrası deri döküntüsü ortaya çıkan hastalar incelenmiş ve hastaların önemli bir kısmında döküntünün ilaca bağlı olmadığı, ilaç kullanmasına neden olan viral enfeksiyona bağlı olduğu gözlenmiştir (101). 2011 yılında Seitz ve ark.'nın çalışmasında ise çeşitli ilaçlara karşı allerjisi olduğu düşünülen 44 hastanın 40'inde gerçekte allerji olmadığı ve ilacı tolere ettikleri gösterilmiştir (102).

ACE inhibitörü kullanan hastaların %0,1-0,5'inde anjioödem görülmektedir (103)

Alerjenler;

Kronik ürtikerli yetişkinlerde astım (%10,8), alerjik rinit (%9,8) ve atopik egzama (%19,9) prevalansı anlamlı derecede yüksektir (104). Pozitif cilt testi veya kişisel alerjik hastalık öyküsü olarak tanımlanan atopi prevalansı, kronik ürtikerli çocuk serilerinde %13 ila 35,9 arasında değişmektedir (5; 105).

Yetişkinlerde, serum IgE seviyeleri kronik ürtikerin şiddeti ve süresi ile ilişkilidir. Kronik ürtikerli çocuklarda, akut ürtikerli çocuklardan daha yüksek toplam IgE seviyeleri bildirilmiştir. Kronik ürtikerli ve akut ürtikerli çocuklarda inhale veya gıda alerjenlerinin duyarlılaşması ve dolaşımdaki eozinofiller arasında önemli bir fark yoktur (106).

Ebeveynlerin görüşlerine rağmen, gıda alerjisi, çocuklukta kronik ürtikerin nadir bir nedenidir. Kronik ürtikeri olan çocuklarda yapılan çalışmalarda, gıda alerjisi prevalansı %0 ila %8,6 arasında değişmiştir (9; 85; 94).

Besin allerjisi hem IgE aracılığıyla hem de IgE aracılıklı olmayan immünolojik mekanizmalarla gelişebilir. Deriyle temas ve inhalasyon da besin allerjisine neden olabilir. Aşılarda bulunan besin içerikleri (mesela influenza ve kızamık aşısındaki yumurta ve diğerlerindeki jelatin) besin allerjisi bulunan çocuklarda ürtikere neden olabilir (107).

Aero alerjenlerin kronik ürtikeri tetikleyebileceği gösterilmiştir. Ancak çocuklarda yapılan çalışmalarda inhaler ajanlara karşı Ig E aracılı duyarlılaşma ile kronik ürtiker arasında bir ilişkili olduğuna dair kanıt yoktur (108).

Psödoalerjenlerin ve vazoaktif amin bakımından zengin gıdaların çocuklarda kronik ürtikerin seyrini değiştirebileceğine dair yeterli kanıt yoktur. (Kanıt düzeyi 5)

Otoimmünite;

Kronik spontan ürtiker çocuklarda sıklıkla otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı ile ilişkilidir (109; 110). Yetişkinlerde yapılan çalışmalar, kronik ürtiker ve otoimmün hastalıkların birlikte morbiditesinin yaygın olduğunu göstermektedir. Tip I otoimmünite ile kronik ürtiker arasında ilişkinin “destekleyici” ve tip II otoimmünite ile kronik ürtiker arasında ilişkinin “olası” olduğuna dair kanıtlar vardır (40).

Kronik ürtikerli hastalar özellikle Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalık açısından risk altındadır. Vaka-kontrol çalışmaları, kronik spontan ürtikerli çocuklarda otoimmün

tiroidit prevalansının genel popülasyondan 10 ila 30 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir (109). Kronik ürtikerli hastalarda Ig G anti-tiroit antikor seviyeleri önemli derecede artmıştır (40). Antikorların varlığı veya yokluğu tiroidit tanısını doğrulamaz veya dışlamaz. Bugüne kadar tiroid hastalığının kronik ürtiker başlangıcında rolü kesin olarak kanıtlanmamıştır (111). Yetişkinlerde tiroid hastalıkları sıklıkla kronik ürtiker ile ilişkilidir, çocuklarda hipotiroidizm prevalansı %1'in altındadır ve hipertiroidizm bildirilmemiştir (40). Tiroit otoimmünitesi olan hastalarda kronik ürtikerin farklı bir seyri olduğuna veya tiroit hastalığı tedavisinin ürtikeri iyileştirdiğine dair açık bir kanıt yoktur (79).

Yapılan çalışmalar çocuklarda ve yetişkinlerde kronik ürtiker ve çölyak hastalığı arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Kronik spontan ürtikeri olan hastalarda çölyak hastalığı prevalansı çalışmalar arasında değişmektedir ve genel popülasyona göre 8-10 kat artmaktadır. Glutensiz bir diyetten sonra deri semptomlarının hafifletildiği de bildirilmiştir (110). 2013 yılında büyük popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalar, çölyak hastalığı olan hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla kronik ürtiker ve akut ürtikerin biraz daha yüksek prevalansı olduğunu vurgulamıştır (112).

Kronik ürtikerli yetişkinlerde, muhtemelen otoimmün hastalıkların insidansı yaşla birlikte artması nedeniyle, çocuklara kıyasla otoimmün hastalıkların gelişme riskinde artış olduğu görülmektedir. Sistemik lupus eritematozuslu çocuklarda kronik ürtiker, yetişkinlere kıyasla vakaların %0-1'idir (53; 113). Kronik ürtikerli çocuklarda az sayıda sistemik lupus eritematozus vakası tanımlanmıştır. Kronik ürtikerli yetişkinlerde romatoid artrit, Sjögren sendromu, tip 1 diyabet prevalansı artar. Çocukluk döneminde bu konuda çalışmalar eksiktir. Vitiligo, pernisiyöz anemi ve Raynaud fenomeni antikorları çocuklarda ve yetişkinlerde seyrek olarak bildirilmiştir (85; 53).

Psikolojik faktörler;

Yetişkin grupta yapılan çalışmalar kronik ürtikerin gelişmesinde veya alevlenmesinde psikolojik faktörlerin önemini göstermektedir. Çocuk yaş grubunda yapılan çalışmalar az olmakla beraber kronik ürtikerde psikolojik faktörlerin önemli olduğunu göstermektedir (Kanıt düzeyi 4) (79).

Ürtiker ve anjiödem strese neden olabilir ancak bu durumun tam terside geçerlidir. Psikolojik stresin ürtikeri tetikleyebileceği veya şiddetlendirebileceği kabul edilir. Yapılan çalışmalar psikolojik stresin tek başına tetikleyici olması muhtemel olmasa da kronik spontan ürtikerin başlangıcından önce stresli bir olayı rapor eder (114).

Kronik spontan ürtikeri olan hastalarda yüksek oranda anksiyete, depresyon ve fibromiyalji gibi somatoform bozukluklar görülür. Alerji hastaları ile karşılaştırıldığında kronik spontan ürtikerli bireylerde daha yüksek stres ko-morbiditesi mevcuttur. Ayrıca travma sonrası stres ile kronik spontan ürtiker arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (115).

Tıbbi tedaviye ek olarak psikolojik tedaviler de düşünülebilir (79).

Fiziksel (Tetiklenen) Ürtiker;

Basınç, titreşim soğuk, sıcak, emosyonel stres, terleme, ışık, su ve sürtünme gibi fiziksel etkenlerin uyarısı ile ortaya çıkar. Bu ürtiker, spesifik bir fiziksel uyarı uygulandıktan sonra tekrarlayabilir. Kabarıklık genellikle hemen ortaya çıkar ve karakteristik olarak 1 saat içinde kaybolur. Bununla birlikte, gecikmiş basınç ürtikeri fiziksel basınçtan sonra daha yavaş gelişir ve birkaç saat veya gün sürer. İndüklenebilir ürtikerler daha yüksek doz antihistaminik tedavi gerektirebilir ve gecikmiş basınç ürtikeri refrakter kalabilir (2).

Tablo 116: Kronik indüklenebilir ürtikerin alt tipleri (116);

KİÜ alt tipleri	Tetikleyici faktör	Prevelans
Fiziksel Ürtiker		
Semptomatik dermografizm	Cilde olan sürtünme kuvveti	E: %50-%78, Ç: %38
Soğuk ürtiker	Soğuk maruziyeti	E: %8- %37, Ç: %9- %14 (İklime göre değişebilir)
Gecikmiş basınç ürtikeri	Cilde sürekli basınç uygulanması	E: %3- %20, Ç: %3- %9
Solar ürtiker	Işığa maruz kalma	Yetersiz veri
Sıcak ürtiker	Sıcağa maruz kalma	Yetersiz veri
Vibratör anjioödem/ürtiker	Vibrasyon maruziyeti	Yetersiz veri
Diğer indüklenebilir ürtiker		
Kolinerjik ürtiker	Sıcak banyo, duş, egzersiz	E: %6-%13, Ç: %19
Kontakt ürtiker	Ajan ile temas	Yetersiz veri
Su ilişkili ürtiker	Su ile temas	Yetersiz veri

- Semptomatik dermografizm; fiziksel ürtikerin en sık nedenidir. Derinin çizilmesi sonrası dakikalar içinde lineer kabarıklığın oluşması ve 30 dk veya saatler içinde kaybolmasıyla karakterizedir. Dermografizm ürtikerin birincil nedeni olabilir, 6-12 ay içinde spontan olarak kaybolabilir veya başka nedenlerle oluşan ürtiker sırasında gösterilebilen bir fiziksel belirti olabilir (117). Dikkatli bir tıbbi öyküden sonra semptomatik dermografizm tanısı provakasyon testi ile değerlendirilmelidir. Provakasyon testi cilde ahşap bir bıçakla sert bir şekilde basınç uygulayarak gerçekleştirilir. Ticari olarak temin edilebilen tanımlanmış basınç ayarlarına sahip kalibre edilmiş dermografometreler daha düzgün bir test yöntemi sağlar. Cilt testi bölgesinde enfeksiyon veya iltihap belirtileri olmamalıdır. Kaşıntısız kabarıklık fizyolojik bir varyasyon olarak görülen basit dermografizmi gösterir. Provakasyondan sonraki 10 dakika içinde kaşıntılı kabarıklık olursa yanıt pozitif kabul edilir. Tedavide ikinci kuşak H1 antihistamin kullanımı gerekirse günde 4 doza kadar çıkılabileceği önerilmektedir. Antihistamin tedavisine dirençli hastalar için önerilen tedaviler omalizumab ve siklosporindir (116).

- Soğuk Ürtiker; Soğuk temas ürtikeri soğuk ile temastan sonra saatler içinde ortaya çıkan kabarıklık ile karakterizedir. Soğuk temas ürtikeri, fiziksel ürtikerin ikinci en sık görülen alt tipidir. Klinik semptomlar cildin soğuk hava, soğuk sıvılar veya soğuk katı cisimler ile temasından birkaç dakika sonra ortaya çıkar ve yaklaşık 1 saat devam eder. Şiddetli vakalarda, hastalar anafilaksi dahil sistemik tutulum geliştirebilir. Dudakları, dili veya faringeal yolu etkileyen lokal anjiyoödem, soğuk suda yüzdükten sonra şok benzeri reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (118). Soğuk ürtiker, soğuk provokasyon testlerine tipik cevap veren, Soğuk provokasyon testlerine atipik cevap veren ve ailevi formlara sahip olanlar olarak sınıflandırılabilir (117).

Tablo???? Soğuk ürtiker alt tipleri (116);

Soğuk ürtiker tipleri	Provakasyon testi	Yorum
Edinilmiş soğuk ürtiker		
Primer	Pozitif	En yaygın, idiopatik

Sekonder

-Kriyoglobulinemi	Pozitif	Kriyoglobulinler ve azalmış CH50
-Lökositoklastik vaskülit	Pozitif	Lökositoklastik vaskülit ile cilt biyopsisi ve azalmış CH50
-Enfeksiyon hastalıkları	Pozitif	Enfeksiyon hastalıklarını gösteren pozitif seroloji
Atipik edinilmiş soğuk ürtiker		
-Sistemik atipik edinilmiş soğuk ürtiker	Negatif	Soğuk maruziyeti ile birlikte lokalize veya jeneralize ürtiker
-Soğuğa bağımlı dermografizm	Negatif	Soğuk cildi ısıttıktan sonra iyileşme
-Soğuk kaynaklı kolinerjik ürtiker	Negatif	Soğuk ortamlarda egzersiz sonrası ürtiker

-Gecikmiş soğuk ürtiker	Negatif	Soğuk provakasyonundan 12-48 saat sonra gelişen ürtiker
-Lokalize soğuk refleks ürtikeri	Negatif	Provakasyon yerinden uzakta gelişen ürtiker
Hereditör soğuk ürtiker sendromu		
- Ailesel soğuk otoenflamatuar sendromu	Negatif	Ateş, artralji, soğuk maruziyetinden 1-2 saat sonra ortaya çıkan konjonktivit (NLRP3'te mutasyona bağlı otozomal dominant bozukluk)
- Fosfolipaz C-γ2 ile ilişkili eksiklik	Negatif	Genç yaşta soğuk ürtiker başlangıcı, otoimmünite ve antikor eksikliği

Primer edinilmiş soğuk ürtiker, soğuk ürtikerin en yaygın şeklidir ve idiyopatik olarak kabul edilir. Sekonder edinilmiş soğuk ürtiker çok nadirdir ve altta yatan bir hastalıkla en sık görülen kriyoglobulinemi ile ilişkilidir; ancak bulaşıcı nedenler, lökositoklastik vaskülit ve bazı ilaca bağlı vakalar bildirilmiştir. Atipik edinilmiş soğuk ürtiker formları; sistemik atipik edinilmiş soğuk ürtiker, soğuğa bağlı dermografizm, soğuğa bağlı soğuk ürtiker, gecikmiş

soğuk ürtiker ve lokalize soğuk refleks ürtikeri içeren birkaç şekildedir. Soğuk ürtikerin ailesel formları ailesel soğuk otoinflatuar sendromu ve Fosfolipaz C- γ 2 ilişkili eksikliklerdir. Ayırıcı tanıda ailesel formlar akılda tutulmalıdır (116).

- Gecikmiş basınç ürtikeri; Gecikmiş basınç ürtikeri olan hastalarda basınç uyarısından sonra ciltte şişlik ile kutanöz eritem ve ödem gelişir. Spontan ataklar ayak tabanı, omuz ve avuç içlerinde olduğunda anjioödemden ayırt edilemez. Basınca bağlı lezyonlar tipik olarak 4 ile 6 saat sonra ortaya çıkar. Lezyonların bazen 30 dk da ortaya çıkıp 48 saate kadar sürebilir. Kronik spontan ürtiker ile birlikte gecikmiş basınç ürtikeri olan hastalarda lezyonlar kötüleşebilir. Gecikmiş basınç ürtikerinin patogenezi belirsizdir. Ancak hem lezyonlardan alınan cilt biyopsisi örneklerinde hem de lezyon olmayan bölgelerden alınan cilt biyopsisi örneklerinde epidermiste TNF- α ve IL-8 immünreaktivitesinin arttığı izlenmiştir (119). Gecikmiş basınç ürtikeri olan hastaların dar kıyafetlerden kaçınmaları ve daha yumuşak ayakkabıları tercih etmeleri önerilir. Gecikmiş basınç ürtikeri ağırlaştırıcı faaliyetlerin değiştirilmesi gerekebilir. Antihistaminikler diğer kronik indüklenbilir ürtiker vakalarında olduğu gibi kullanılmasına rağmen, gecikmiş basınç ürtikeri olan birçok hasta antihistaminiklere karşı dirençlidir. Omalizumab tedavisinin 3 tane gecikmiş basınç ürtikeri olan hastada etkili olduğu gösterilmiştir (120; 121).

- Sıcak ürtiker; Lokal sıcak temasından sonra dakikalar içinde gelişen nadir bir fiziksel ürtiker tipidir. Sıcak temasından sonra 5 dakika sonra başlayıp bir saate kadar sürebilir. Alternatif kompleman yolunun aktivasyonuna bağlı geliştiği düşünülmektedir. Ailevi ve edinsel formları mevcuttur. Ailevi sıcak ürtikeri, temastan 1-2 saat sonra oluşur ve yaklaşık 10 saat sonra kaybolur (122).

- Vibratuar ürtiker: İdiyopatik bir hastalık olabildiği gibi, kolinerjik ürtiker ile birlikte ya da titreşime uzun süre maruz kaldıktan sonra oluşabilir. Otozomal dominant geçiş bildirilmiştir. Herediter formu kızarıklık ile birlikte olabilir. Hem herediter hem de akiz tiplerinde plazma histamin seviyelerinde geçici artış saptanmıştır (122). Fiziksel ürtikerin bu son derece nadir varyantı tipik olarak lokal titreşime maruz kaldıktan hemen sonra gelişen anjioödem ile kendini gösterir. Hastalarda horlama veya diş tedavisi sırasında indüklendiği gözlemlenmiştir (123).

- Kolinerjik ürtiker; Sıcak banyo, duş, egzersiz ya da ateş atakları gibi vücut ısısını yükselten faktörlerden sonra oluşur. Lezyonlar kaşıntılı, 1-2 mm çapında, etrafında geniş eritem alanı bulunan çoğu foliküler yerleşmiş küçük papüllerle karakterizedir. Duygusal

stresin yanında baharatlı ve sıcak yiyeceklerde bu semptomları provoke edebilir. Semptomlara anjiyoödem, vizing ve hatta senkop eşlik edebilir. Egzersizle tetiklenen ürtikerde döküntüler vücut sıcaklığından bağımsız olarak egzersiz başladıktan birkaç dakika sonra belirir (124). Egzersizin ortalama 30. dakikasında başlar, 60. dakikasında ise söner (122). Özellikle hastalığın erken başlangıçlı olduğu kolinerjik ürtikeri olan hastalarda sıklıkla atopik bir eğilim mevcuttur. Tanıda provaksayon testleri yapılır. Son zamanlarda protokol olarak nabız kontrollü ergometreler kullanılır. Bu nabız kontrollü ergometre testi için hastalar bir bisiklet ergometresine oturtulur ve nabız kontrollü bir şekilde döngü yapmaları, yani nabız hızında dakikada 3 atım artışı sağlayacak şekilde pedali hızlandırıp yavaşlandırmaları söylenir. (124).

- Solar ürtiker: Güneş ya da yapay ışığa maruz kalımdan dakikalar sonra kaşıntı, eritem, ödem bazen de anjiyoödem, bronkospazm ve senkop oluşumu görülür. Reaksiyon 5 dakika içinde başlayıp bazen 3 saate kadar uzayabilir. SLE ve eritropoetik protoporfiri ile ilişkili olabilir de genellikle idiyopattır (122). UVA, UVB ve görünen ışığa maruz kalmasından sonra kanda histamin, eozonofil ve nötrofil kemotaktik faktör artışı tanımlanmıştır. Lezyonların en önemli yerleşim bölgeleri göğüs ön bölgesi ve kollarıdır (125).

- Adrenerjik Ürtiker: Emosyonel stres sırasında oluşan beyaz bir halka ile çevrili şişliklerle karakterizedir. İntradermal noradrenalin enjeskiyonu ile ürtiker lezyonları meydana gelir (122).

- Akuajenik ürtiker: Derinin herhangi bir ısıdaki su ile teması sonrası sonucu kaşıntı oluşabilir, nadiren de ürtiker gelişir. Lezyonlar kolinerjik ürtikeri andıran küçük kabarcıklar şeklindedir. Kan histamin seviyeleri yükselmiştir (122).

- Kontakt Ürtiker: Bazı maddelerin deriye teması sonucu eritem, ödem ve kaşıntı oluşumudur. İmmünolojik ya da nonimmünolojik olabilir (122). Döküntü, temastan birkaç dakika sonra belirir. 1-4 saat sürer. İz bırakmadan iyileşir. Lezyonlar allerjenle temas eden yerlerde, genellikle ellerde ve ağız çevresinde olur. En sık sebep olan maddeler gıda ve gıda katkıları, ilaçlar, çimen tozları, yosunlar ve lastik eldivenlerdir. Tanı yama testi ile konulabilir (126).

- Ürtikeryal Vaskülit: Klinik olarak ürtikeryan lezyonlarla karakterize olup, histopatolojik olarak damar hasarı nedeniyle basit ürtikerden ayrılan hastalıklar grubunu kapsar. Özellikle alt ekstremitelere lokalize, ömrü 24-48 saatten uzun ve kaşıntıdan çok yanma ve ağrı ile seyreden ürtikeryan papüller ve plaklarla karakterizedir (127). Ayrıca tipik ürtikeryan papüllere eşlik eden bül, eritem ve eritem multiforme benzeri lezyonlarda

görülebilmektedir. Ürtikeryan lezyonların büyük bir kısmı geçtikten sonra yerlerinde pigmentasyon bırakırlar. Hastaların çoğunda kutanöz lezyonların yanı sıra sistemik tutulumda ortaya çıkar. Sistemik olarak sıklıkla artralji ve artrit söz konusudur. Tablo özellikle SLE başta olmak üzere tüm kollejenozlar, kompleman eksikliği, viral enfeksiyonlar, serum hastalığı ve ilaç reaksiyonlarına eşlik edebilir (128).

Ürtiker ayırıcı tanısında özellikle lezyonların süresinin saptanması gerekmektedir. Papüller 48 saatten daha uzun sürmesi halinde ürtiker dışındaki tablolar akla gelmelidir.

- Eritema Multiforme: Mukoza tutulumu da gösterebilen tipik hedef lezyonları bulunan eritemli ödemli papül, papülovezikül veya büllöz lezyonlarla karakterizedir.
- Papüler Ürtiker: Genellikle çocuklarda görülen, böcek ısırığı sonrası gelişen, vücudun herhangi bir yerini tutabilen, birkaç günde iyileşen eritemli-ödemli kabartılardan oluşur.
- Büllöz Pemfigoid: Büll döneminden önceki eritemli ödemli papül ve plaklar oluşur.
- Eritema Kronikum Migrans: Bir veya daha fazla sayıda olabilen halka şeklinde plaklar oluşur.
- Henoch Schönlein Purpura: Palpable purpuradan önce meydana gelen ürtikeryan dönem lezyonları gelişebilir (122).
- Mastosidoz: Mastositoz, bir ya da daha fazla organda klonal mast hücre çoğalması ve birikiminin görüldüğü farklı klinik tablolara yol açabilen bir hastalıktır. Sadece derinin tutulmasıyla deri mastositozu şeklinde seyredebilir ya da birden fazla organın etkilenmesiyle sistemik tutulum görülebilir. Mastositoz: İki ana şekilde tanımlanır; deri tutulumu ile giden deri mastositozu olarak tanımlanır. Karaciğer, dalak, lenf nodları ve/veya kemik iliği gibi organların tutulumu ile seyreden sistemik mastositoz olarak tanımlanır. Sadece deri tutulumu ile sınırlı olan deri mastositozu çocuklarda görülen en tipik klinik tablodur, çocukluk yaş grubunda sistemik mastositoz oldukça nadirdir. Deri mastositozunda tanı klinik bulgular ile konulur, ancak hastalık bilinmediğinden ve ayırıcı tanıda düşünülmediğinden tanı çoğunlukla gecikir. Lezyonlar ürtiker lezyonları ile karışabilir (129).
- Muckle Wells Sendromu: Otozomal dominant geçişli, ürtiker, ateş, kol-bacak ağrısı, progresif sinir tutulumu ve renal amiloidozun birlikte bulunduğu sendromdur.

Birçok hastada farklı fiziksel ürtiker tiplerinin kombinasyonu bulunmaktadır.

Malignite;

Lösemi ve lenfoma gibi hematolojik kökenli maligniteler başta olmak üzere her türlü iç organ maligniteleri de ürtikere neden olabilmektedir (126). 2008 yılında Breda ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada tekrarlayan jeneralize ürtiker ile başvuran 3 aylık bir bebekte akut myeloid lösemi tanısı konulduğunu rapor etmişlerdir. Kemoterapi sonrası döküntüler kaybolmuştur (130). Kronik ürtiker ile izlenen 17 yaşındaki bir hastada kolanjiyokarsinom saptanmış, karaciğer naklinden sonra semptomlar kaybolmuştur (131).

Böcek ısırıkları ya da sokmaları;

Genellikle ısırık yerinde lokalize ürtikeryan papüllere neden olurlar. Ancak generalize bir ürtikere de yol açabilirler (127).

Çevresel Allerjenler;

Ev tozu akarlarına, küflere, hayvan tüylerine karşı ürtiker gelişebilir. Mevsimsel ürtikerler polenle ilişkili olabilir. Polenlerin inhalasyon yoluyla veya temas yoluyla immün sistemi uyarması ile çoğunlukla IgE aracılı reaksiyonlar sonucu ürtiker gelişebilir (132).

Genetik nedenler;

Hereditör anjiyoödem C1 esteraz inhibitör eksikliği (tip 1; vakaların %80-85'ini oluşturur) veya disfonksiyonu (tip 2, vakaların %10-15'ini oluşturur) sonucu gelişir. Hereditör anjiyoödem çoğunlukla travma, enfeksiyon veya stres ile tetiklenir. Hastalarda sadece anjiyoödem gelişir, ürtiker gelişmez. Ödem dudakta, yüzde, üst solunum yolunda veya gastrointestinal mukozada oluşabilir. Üst solunum yolunda oluşması hayatı tehdit eder. Hereditör anjiyoödem otozomal dominant bir hastalıktır ancak vakaların yaklaşık olarak %25'inde spontan mutasyon görülebilir. Vakaların yaklaşık olarak %40'ı beş yaş civarında semptom geliştirmeye başlar ancak, ataklar ergenlik döneminde artar ve tanı gecikebilir (133).

2.6. Ürtiker ve anjiyoödemde Tanı

2.6.1- Öykü

Öykü ürtiker ve anjiyoödemde değerlendirilmesinde en önemli tanısal prosedürdür. Çoğu kronik ürtiker vakası, ayrıntılı bir öykü ve dikkatli fizik muayene takiben klinik olarak teşhis edilebilir. Genellikle, kronik ürtiker hastalarının %80 ila 90'ında herhangi bir neden tespit edilemez. İndüklenebilir fiziksel kronik ürtiker testlerle doğrulanabilir (örn. Soğuk ürtiker için soğuk buz küpü testi). Ürtikeryal vaskülitin yanı sıra otoimmün ve otoenflamatuvar ilişkili ürtikerin ayırıcı tanısı, klinik ve laboratuvar araştırmalarında dikkatli bir şekilde düşünülmelidir. Farklı çalışmalarda altta yatan nedenlerin sıklığında önemli farklılıklar vardır. Bu durum dünyadaki bölgesel farklılıkları, örneğin diyetlerdeki farklılıkları ve enfeksiyonların prevalansını da yansıtmaktadır. Bu nedenle, tüm olası nedenleri belirlemek zor olmakla beraber tanıdaki ilk adım, aşağıdaki maddeleri dikkate alarak kapsamlı bir öykü almaktır.

Öyküde sorulması gereken sorular şunlardır (75);

- Ne zaman ve hangi koşullarda semptomlar ortaya çıktı?
- Semptomların ortaya çıkışında günlük değişkenlik var mı?
- Sıklığı ve süresi nedir? Ya da okul, ev, iş, oyun veya hobilerle ilişkisi var mı?
- Kaşıntı, ağrı ve yanma var mı? (Kaşıntı ürtikerin göstergesidir.)
- Ortaya çıkışı ile hafta sonu, tatil, yabancı ülkelere ziyaret arasında ilgi var mı?
- Sadece ürtiker veya sadece anjiyoödem şeklinde semptomlar ortaya çıkıyor mu veya her ikisi de birlikte bulunuyor mu?
- Etiyolojiye yönelik olarak hasta ve ailesinin şüphelendiği tetikleyici, ilaç kullanım öyküsü, beslenme öyküsü, besin katkı maddeleri kullanımı, herbal veya homeopatik tedaviler, psikolojik faktörler, inhalanlar, böcek sokma ve ısırıkları, deri ile temas eden maddelerin varlığı, konnektif doku hastalıkları, fiziksel ajanlarla karşılaşma öyküsü var mı?
- Ürtiker plaklarının şekli, büyüklüğü ve dağılımı nasıl?
- Her bir döküntü/ödem ne kadar sürede kayboluyor? (Ürtiker genellikle 1-24 saat arasında kaybolur, anjiyoödemde düzelmesi ise 72 saate kadar uzayabilir.

- Semptomlar düzeldikten sonra lezyonun olduğu bölgede herhangi bir alanda kalan pigmentasyon değişikliği oluştu mu? (Ürtikerde lezyon düzeldikten sonra geride pigmentasyon değişikliği beklenmez.)
- Hangi gıdalar tüketildi? Bu gıdaların sık görülen allerjenler süt, yumurta, fındık ve fıstık gibi kuruyemişlerle kontaminasyonu olabilir mi? Lezyonlar besin yendikten ne kadar sonra ortaya çıktı? IgE-aracılı reaksiyon dakikalar içinde ortaya çıkar. Katkı maddeleri içeren gıdalar (abur cubur) tüketimi ile ürtiker oluyor mu?
- Lezyonlar ortaya çıkmadan önce hangi ilaçlar kullanıldı? İlaç öyküsü sorgulanırken özellikle opiyat, Anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü, β -laktam antibiyotik öyküsü, NSAİİ kullanımı ve reçeteli ilaçların yanında hastaların genellikle ilaç kabul etmedikleri herbal, diyet ürünleri, laksatif, vitamin öyküsü de sorgulanmalıdır. Parenteral yolla verilen transfüzyonlar ve aşılarda da not edilmeli, lateks maruziyeti ve kulak, göz damlaları sorgulanmalıdır.
- Çevresel etmenler açısından; yaşadığı yerde yeni gelişen değişiklik var mı? Yeni kullanmaya başladığı boya, kozmetik ürünü, deterjan, tuvalet malzemesi var mı? Yakın zamanda seyahat öyküsü var mı? Döküntülerin egzersizle birlikteliği var mı? Fiziksel uyarılarla herhangi bir ilişki not edilmelidir.
- Emosyonel durumlarla ilgisi var mı?
- Stres artırıcı bir faktör mü?
- Sistemik hastalığı düşündürecek ateş, halsizlik, kırgınlık, yeni geçirilen enfeksiyon öyküsü var mı?
- Menstrüel siklus ile ilgisi var mı?
- Ailede anjiyoödem, otoimmün hastalık, tiroid hastalıkları öyküsü var mı?

2.6.2-Fiziksel İnceleme;

Ürtikerde deri bulguları haricinde fizik inceleme genellikle normaldir. Ürtikeryal lezyonların basmakla solup solmadığı ve vaskülit düşündürecek herhangi bir semptom varlığı açısından incelenmelidir. Anjiyoödem düşünülen alanlar basmakla gıdada bırakması ve vasküler obstrüksiyonu düşündürecek herhangi başka semptom açısından değerlendirilmelidir. Deri ürtikerya pigmentozayı düşündürecek hiperpigmente lezyonlar ve Darier işareti açısından da incelenmelidir. Lineer ürtiker lezyonları dermografizmi düşündürür. Sistemik bir hastalığı düşündürecek organomegali, hepatomegali ve artrit araştırılmalıdır. Akut abdomen tablosunda olup kutanöz anjiyoödemi bulunan hastalarda herediter anjiyoödem düşünülmelidir. Fizik incelemede en dikkat edilecek nokta; havayolu

tutulumu olup olmadığıdır. Dudak şişmesi sıktır ve nadiren havayolu tıkanıklığına yol açar ancak dilin şişmesi çok daha ciddi bir durumdur. Laringeal ödem anjiyoödem en ciddi bulgusudur. Çocuklar havayolu tıkanıklığını tam olarak tarif edemeyebilir. Boğazın ağrılı, kaşıntılı olması veya boğazda düğümlenme hissi sıktır. Ses değişiklikleri vokal kord tutulumunu gösterebilir. Stridor gelişmesi ve ağızdan salya akması havayolu tıkanıklığını gösteren belirtilerdir.

2.6.3- Tanısal testler:

Öykü ve fizik muayene, kronik ürtikerin altta yatan olası bir nedenini belirlemek ve diğer tanı testlerine gerek olup olmadığına karar vermek için yol göstericidir (Kanıt düzeyi V- Öneri gücü A). Hasta hikayesi, kronik spontan ürtikeri kronik indüklenebilir ürtikerden ayırmak ve kronik ürtiker nedenini tanımlamak için yararlıdır. Kronik indüklenebilir ürtiker şüphesini doğrulamak için spesifik testler kullanılmalıdır (Kanıt düzeyi V- Öneri gücü B) (77).

Kronik spontan ürtiker nedenleri ise çocuklarda ve erişkinde belirgin farklılık göstermemektedir. Bu açıdan çocuklarda daha kapsamlı epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak yapılan çalışmalarda çocuklarda ve erişkinlerdeki nedenler arasında az fark olduğundan çocuklarda tanısal yaklaşımın erişkinden farklı olmaması önerilmektedir. Kronik spontan ürtikerde sadece çok sınırlı rutin tanı önlemleri önerilir (Öneri gücü A) (77).

Yapılan çalışmalar akut ürtikerde en önemli etkenin enfeksiyon olduğunu göstermektedir. Enfeksiyon tanısı açısından en önemli basamak detaylı öykü alınmasıdır. Klinik olarak enfeksiyon düşünülen çoğu olguda etken viral enfeksiyonlardır ve ileri tetkik yapılması gerekmez. Öyküde bakteriyel enfeksiyondan şüpheleniyorsa tam kan sayımı ve akut faz reaktanları (eritrosit sedimentasyon hızı veya CRP) bakılmalıdır. Tonsilitten şüpheleniliyorsa boğaz kültürü alınmalıdır. Hastada semptom olmasa bile ürtiker tedavisine yanıt vermeyen akut ürtiker ile başvuran hastalarda tam idrar tetkiki ve idrar kültürü bakılabilir (5). Süt çocuğu döneminde besin kaynaklı ve viral enfeksiyon kaynaklı alerji sıklığı diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğundan bu yaş grubu için bu iki etken daha öncelikli olarak araştırılmalıdır (33).

Bakteriyel, viral, parazitik veya mantar enfeksiyonlarının (Örneğin, H. pylori, Streptococci, Staphylococci, Versinia, Giardia lamblia, Mikoplazma pnömonisi, Hepatit virüsü, Norovirus, Parvovirus B19, Anisakis simpleks, Entamoeba ssp., Blastosist spp.) bulaşma sıklığı ve kronik ürtiker ile ilişkisi, farklı hasta grupları ve farklı coğrafi bölgeler

arasında değişmektedir. Örneğin, bir deniz balığı nematodu olan Anisakis simpleks, sadece pişmemiş balığın sık sık yenildiği bölgelerde tekrarlayan akut spontan ürtikerin olası bir nedeni olarak tartışılmıştır. H. pylori, diş veya kulak, burun ve boğaz enfeksiyonlarının önemi de hasta grupları arasında değişmektedir. Enfeksiyonlar ve kronik ürtiker birlikteliği hakkında kesin önerilerde bulunmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Enfeksiyöz ajanın ortadan kaldırılmasından sonra kronik ürtikerin remisyon oranı düşüktür, bu nedenle viral, bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlar sadece şüpheli öyküsü veya laboratuvar testleri olan hastalarda araştırılmalıdır. Karın ağrısı, risk altındaki bölgelerde kalma, açıklanamayan eozinofili öyküsü olan hastalarda parazitler için laboratuvar testlerinin yapılması gerektiğine dair zayıf kanıt vardır (85). Bulaşıcı hastalık için tanı testleri sadece öykü ve laboratuvar testlerine dayanan bir şüphe olduğunda yapılmalıdır (Kanıt düzeyi V-Öneri gücü B) (77).

Besin allerjisinin neden olduğu düşünülen hastalarda en önemli tanısal yaklaşım ayrıntılı öykü almaktır. Öyküde ürtikere neden olduğu şüphelenilen besin için şüpheyi ortadan kaldırmak veya kesin tanıyı koymak için tanısal testler yapılmalıdır. Besin allerjisinde in vivo yapılan tanısal testler deri prik testi ve yama testidir, in vitro olarak da spesifik IgE düzeyi ölçülür. Deri testleri ve spesifik IgE ölçümleri besine karşı sensitizasyon olup olmadığını gösterir. Sensitizasyon yanında besin tüketimi ile semptomların ortaya çıkışı IgE aracılıklı besin tanısını destekler. Spesifik Ig E testleri özellikle küçük çocuklarda ve ciddi atopik dermatitli hastalarda tercih edilir. Pozitif besin spesifik IgE düzeyleri sensitizasyonu göstermekle birlikte deri prik testlerinde olduğu gibi tanı için klinik korelasyon gerekmektedir. Besin spesifik IgE düzeyi ile besin allerjisi semptomlarının şiddeti arasında ilgi olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

Besin allerjisi tanısında kullanılan in vivo testlerden deri prick testinde ise alerjen madde seçilir. Negatif kontrol ödem çapı çıkarıldıktan sonra besin allerjeninin yol açtığı ödem çapı > 3 mm ise test pozitif kabul edilir. Pozitif ödem çapının artması ile klinik olarak allerjinin görülme riski artar. Degradasyona yatkın meyve ve sebze allerjilerinde bu besinlerin taze formları ile prik-to-prik deri testi tercih edilmektedir. Hücre aracılıklı besin allerjilerinde ise deri ve spesifik IgE testleri negatiftir. Ancak tüm besin allerjileri için altın standart tanı yöntemi çift kör plasebo kontrollü provokasyon testidir (134). Diğer bir in vivo test olan yama testi, besin allerjilerinde önerilmez (135).

Ürtiker etiyojisinde sıklıkla ilaçlar suçlanmaktadır. İlaça bağlı allerjiden şüpheleniliyorsa daha ileri testlerle bunu kanıtlamak ve şüpheyi ortadan kaldırmak gerekir. Tanısal testler basamak basamak yapılmalıdır. İlk olarak in vivo testler (deri testleri) gelir. İlk bir saat içinde gelişen, IgE aracılı, ani tip reaksiyonlarda tanıda en hassas test deri testidir. Deri testi, prik testi ve intradermal olarak uygulanır. Deri testi uygulanırken kullanılan en yüksek konsantrasyon maksimum iritan olmayan konsantrasyondur. Önce prik testi konur ve daha sonra intradermal teste geçilir. Deri testi öncesi en az 5 gün antihistaminik içeren ilaç alınmamalıdır. İdeal olarak deri testi reaksiyondan 4-6 hafta sonra yapılmalıdır. Deri testlerinde pozitif reaksiyon saptanması ilaç allerjisine işaret eder ancak kanıtlamaz, negatif reaksiyon saptanması ise ilaç allerjisini ortadan kaldırmaz (136). Bu durumda ilaç provokasyon testi yapılmalıdır. İlaç provokasyon testi ilaç allerjisi tanısında altın standarttır. İlaç allerjisi saptanan hastaya o ilacın mutlak eliminasyonu önerilir. Bazı özel durumlarda allerji saptanan ilaç mutlak verilmesi gerekiyorsa desensitizasyon programı ile verilmeli, verilirken monitorize edilerek yakın takip edilmelidir (137).

Gıdalara veya ilaçlara karşı IgE aracılı bir reaksiyon, alerjene maruz kaldıktan sonraki bir veya iki saat içinde geliştiğinde ve birkaç saat içinde kaybolduğunda potansiyel bir kronik ürtiker nedeni olarak kabul edilebilir. Alerjene maruz kalma ile ürtiker oluşumu arasındaki zaman aralığı farklıysa, IgE aracılı reaksiyonlar göz ardı edilir ve gıdalara ve ilaçlara karşı allerji testleri yapılmamalıdır.

Bir alerjene maruz kalma ile ürtiker ve IgE testlerinin pozitifleşmesinin ortaya çıkması arasında sebep-sonuç ilişkisi var ve tetkiklerde ilgili alerjene pozitiflik saptandıysa, alerjiden kaçınma ve aynı alerjene pozitif provokasyon testi ile tanı doğrulanabilir (Kanıt düzeyi V-Öneri A). Öyküde, bir alerjene maruz kalma ile semptomların başlangıcı arasında geçici bir ilişki yoksa gıdalara, katkı maddelerine, inhale partiküllere veya ilaçlara karşı allerji testleri yapılması önerilmez (Kanıt düzeyi VI-Öneri gücü D) (77).

Ürtiker için altta yatan nedenlerin tanısında maligniteler için rutin tarama önerilmemektedir. Tayvan'da hafif artış prevalansının bildirildiği belirtilmesine rağmen, ürtikerin neoplastik hastalıklarla nedensel korelasyonu için yeterli kanıt yoktur. Bununla birlikte, hasta öyküsü (Örneğin, ani kilo kaybı) buna işaret ediyorsa maligniteleri dışlamak gerekir (75).

Çocuklarda kronik ürtiker nadiren hipotiroidizm, anti-tiroid antikorları veya çölyak hastalığı ile ilişkilidir. Çölyak hastalığı kronik ürtikere neden olabilir. Spesifik semptomlar

olmasa bile, tüm hastalarda çölyak ve tiroit hastalığını tanımlamak için laboratuvar testleri yapılmalıdır. Kronik ürtiker hastalarının antitiroit ve çölyak antikolar açısından izlenmesi önerilmiştir çünkü zamanla tiroit ve çölyak antikoları pozitifleşebilir (83).

Malmros (138) 1946 yılında kronik ürtikerli bazı hastaların serumları kendi derilerine enjekte edildiğinde ani bir kızarıklık ve kabartı oluştuğunu bildirmiştir. Daha detaylı klinik, immunolojik ve histolojik çalışma 1986 yılında yapılmıştır. Grattan 12 kronik ürtikerli hastanın yedisinde remisyonda olmadıkları dönemde intradermal otolog serum enjeksiyonu sonrası görünüm, histoloji ve iyileşme seyri olarak spontan ürtikeriyel döküntülere benzeyen lezyonların geliştiğini göstermiştir. Bu gözlem günümüzde otolog serum deri testi olarak kullanılmaktadır (139). Otoimmün patolojide tetikleyici görev yapabileceği düşünülen HLA alelleri ile otoimmün ürtiker arasındaki ilişkinin gösterilmesinde yararlı bir in vivo testtir. Ancak otolog serum deri testi, kronik ürtikeri olan çocuklarda rutin olarak yapılmamalıdır (Kanit IV. Öneri gücü D). Otolog serum deri testi otoantikolar için bir tarama testi olarak düşünülmelidir (Kanit düzeyi IV. Öneri gücü B) (77).

İndüklenebilir ürtiker tanısını doğrulamak, hastalığın aktivitesini ve tedaviye yanıtını tanımlamak için spesifik testler yapılmalıdır. Bununla birlikte, vakaların 1/3'ünde testlerin negatif olduğu unutulmamalıdır. Aynı hastada farklı tipte indüklenebilir ürtiker birlikte bulunabilir; bu durumda çeşitli tetikleyiciler sırayla test edilmelidir. Testleri daha güvenilir hale getirmek için, antihistaminik ilaçlar 3 gün önce ve kortikosteroidler 7 gün önce kesilmelidir. Tetikleyiciler ile provakasyon testleri yapılırken vücudun son 24 saatte ürtiker tarafından tutulmayan kısımları uyarılmalıdır.

Tablo????- Ürtiker tiplerine göre yapılacak tanısal testler (33);

Tip/Alt tip	Rutin tanısal testler	Şüpheli durumda istenecek tetkikler
Spontan Ürtiker		
-Akut spontan ürtiker	Yok	Yok (kuvvetli şüphe olmadıkça)
-Kronik spontan ürtiker	Tam kan sayımı Eritrosit sedimentasyon hızı	Enfeksiyonlar için test (Örn: H. pylori), Tip I

	ve CRP, Şüpheli ilaçların kesilmesi	hipersensitivite, Fonksiyonel otoantikorlar, Tiroid hormonları ve otoantikorları,, Deri testleri ve fiziksel testler Psödoallerjiden kısıtlı diyet 3 hafta süre ile
		Triptaz
		Otolog serum deri testi
		Lezyonel deri biyopsisi
Tetiklenen Ürtiker		
-Soğuk kontakt ürtiker	Soğuk provokasyonu ve eşik testi (Buz küp testi, soğuk su, soğuk hava)	Tam kan sayımı Eritrosit sedimentasyon hızı/CRP Kriyoproteinler
-Geç basınç ürtikeri	Basınç testi (0.2-1,5 kg/cm ² ,10-20 dk)	Yok
-Isı kontakt ürtiker	Sıcak provokasyonu ve eşik testi (sıcak su)	Yok
-Solar ürtiker	UV ve değişik dalga boylarında görünür ışık	Işık ilişkili dermatozların ekartasyonu

-Dermografik ürtiker	Derinin sert bir cisimle çizilmesi	Tam kan sayımı Eritrosit sedimentasyon hızı/CRP
-Akuajenik ürtiker	Vücut sıcaklığında ıslak elbise, 20 dk	Yok
-Kolinerjik ürtiker	Egzersiz ve sıcak duş provokasyonu	Yok
-Kontakt ürtikeri	Prik/Yama testi	Yok
-Vibratuar ürtiker	Vorteks ile test	Yok

Kronik ürtiker tanısı için yapılması gereken tetkikler;

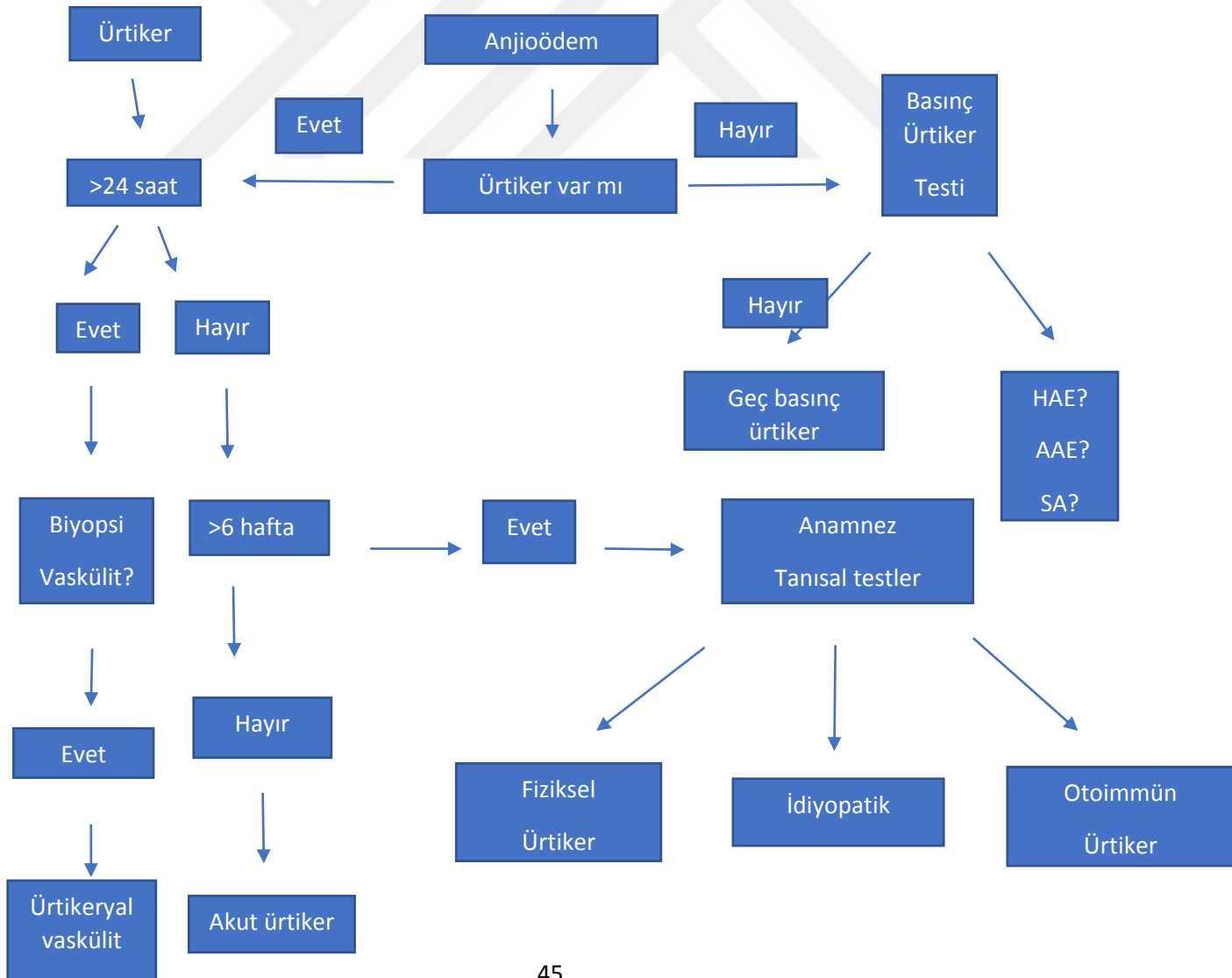
- i. Deri delme testi: Gıda alerjisi kronik ürtikerin ender bir nedenidir. Gıdalar akut intermittan ürtiker semptomlarından daha fazla sorumludurlar. Pratik bir yaklaşım olarak hastaya aeroalerjenler ile deri delme testi yapılmalı, pozitif bulunursa ya da hasta özellikle bir gıda anamnezi veriyorsa gıdalar ile deri delme testi de yapılmalıdır. Yanlış pozitif sonuçları azaltmak için alerji testleri öykü dikkate alınarak yorumlanmalıdır.
- ii. Tam kan sayımı: Parazitik infeksiyonlarda ve bazı ilaç reaksiyonlarında eozinofili, ürtikeriyel vaskülitte nötrofili saptanabilir.
- iii. İdrar analizi: Hematüri ve proteinüri idrar yolu infeksiyonu ya da vaskülitte bağlı böbrek tutulumu ile ilişkili olabilir.
- iv. Eritrosit sedimentasyon hızı: Kronik infeksiyon, vaskülit ve paraproteinemi gibi sistemik hastalıklarda yükselebilir.
- v. Kryoglobulinler: 37°C’de alınan ve taşınan pıhtılaşmış kan örneği sekonder soğuk ürtikeri tanısı için kryoglobulinler açısından tetkik edilebilir.

- vi. Tiroid hormonları ve otoantikolar: Kronik otoimmün ürtiker tanısını destekleyen tiroid otoantikör pozitifliği (hasta ötiroid olsa da) saptanabilir.
- vii. Parazitoloji: Parazitler ve kronik ürtiker ilişkisi tam olarak ispatlanmasada, açıklanamayan eozinofilisi olan vakalarda dışkı ya da gerekirse serolojik incelemeler yapılabilir.
- viii. Provokasyon testleri: Kolinerjik ürtiker ısı, stres ve egzersiz ile tetiklenir. Dermatografizmden deri delme testi sırasında şüphe duyulur ve deri hafifçe çizildiğinde (<36 g/mm²) 10 dk. içinde kabartı oluşur. Akuajenik ürtiker için ilgili vücut kısmı 37°C suyun içine konur ya da derinin üstüne ıslak havlu konarak gözlenir. Soğuk ürtikeri için plastik bir poşet içindeki buz küpü ön kol üstüne 20 dk. süre ile tatbik edilir (derinin tekrar ısınması beklenir).
- ix. Deri biyopsisi: Özellikle vaskülit şüphesinde yapılmalıdır.
- x. Otolog serum deri testi (OSDT): Otoimmün ürtiker ayırımı yapmak için bir tarama testidir.
- xi. Semptom günlüğü: Özellikle gıda alerjisi düşünülen vakalarda kullanılabilir.
- xii. Kompleman düzeyleri: Tekrarlayan anjiyoödem atakları olan ve ürtikerin eşlik etmediği olgular herediter anjiyoödem açısından değerlendirilmelidir. Kompleman 4 (C4) düzeyi herediter anjiyoödem hastaların çoğu için başarılı tarama testidir ve akut ataklar arasında bile düzeyi düşüktür ancak C4 düzeyinin normal olduğu vakalar da vardır. İzole anjiyoödemli vakalarda C4 ve C1 inhibitör düzeyi, vaskülit düşünülen vakalarda da C3 ve C4 düzeyi bakılabilir.
- xiii. Endoskopi: Anjiyoödemli vakalarda tanı şüphede kaldı ise akut atak sırasında larenksi görüntülemek amacı ile fiberoptik nazoendoskopi yapılabilir.
- xiv. Karaciğer fonksiyon testleri: Transaminazlar anormal ise viral hepatit taraması eklenmelidir.
- xv. Çölyak taraması: Doku transglutaminaz IgA antikörleri ve / veya endomysiyal IgA antikörleri anormal ise, bağırsak biyopsisine başvurulabilir. Hasta glutensiz bir diyeteyse veya IgA eksikliği varsa, bu testler yanıltıcı olabilir.

- xvi. Antinökleer antikorlar: Sadece bir bağ dokusu bozukluğunun klinik olarak şüpheleniliyorsa ölçülmelidir (2).

Ürtiker ve/veya anjioödem ile başvuran bir hastanın tanısını koymak için kullanılacak algoritma Şekil ????'de gösterilmiştir:

Şekil??? Ürtiker ve anjioödem için tanısal algoritma.



HAE: Herediter anjiyoödem; AAE: Akiz anjiyoödem; SA: Spontan anjiyoödem

2.7- Tedavi

Üst hava yolu ödem-anafilaksi durumu haricinde, ürtiker tedavisindeki amaç, hastanın semptomlarının rahatlamasını sağlamak, döküntünün kaybolmasını hızlandırmak, ailenin endişesini geçirmektir. Ailelere Ürtiker/anjiyoödem tablosunun çoğunlukla kendiliğinden düzeleceğinin ve hastada geri dönüşümsüz bir sekel bırakmayacağıının anlatılması gerekir.

2.7.1- Etkenin belirlenerek uzaklaştırılması:

Ürtiker tedavisinde ilk amaç tetikleyici faktörden kaçınarak semptomları kontrol altına almaktır. Tüm kronik ürtiker olgularına başlangıçta gıda ve ilaç eliminasyonu yapılması, ısı, egzersiz, güneş yanıkları, stres, alkol gibi tetikleyici faktörlerden kaçınılması tedavinin birinci aşaması olmalıdır (79).

2.7.2- Altta yatan nedenlere yönelik tedaviler

2.7.2.a- Otoimmün tiroit ve çölyak hastalığı;

Otoimmün tiroit hastalığı veya çölyak hastalığının tedavisinin kronik ürtiker seyri üzerinde etkisi olabileceğine dair açık bir kanıt yoktur, ancak klinik uygulamada tedavi önerilebilir (Kanıt düzeyi V. Öneri gücü B) (79).

Hipotiroidizmli hastalarda kullanılan hormon replasman tedavisi, kronik ürtikeri olumlu yönde etkileyebilir. Ötiroidizm ve anti-tiroid antikorlarının varlığında L-Tiroksin ile tedavi önerilmemektedir ve tiroid fonksiyon testlerinin izlenmesine devam edilmelidir (80). Çölyak hastalığı olan hastalarda gluten içermeyen diyet sırasında kronik üreterin sporadik olarak iyileştiği gözlenmiştir (110).

2.7.2.b- Besinlerdeki katkı maddeleri ve psödoalerjen içermeyen diyet;

Hasta hikayesinde özellikle katkı maddelerini ve koruyucu maddeleri suçlayan ipucu yoksa psödo alerjen içermeyen diyet uygulanmamalıdır (Kanıt düzeyi V) (79).

2.7.2.c- Antibiyotikler: KÜ'in etiolojisinde enfeksiyonlar da suçlandığı için, enfeksiyon odağı saptanan hastalara antibiyotik tedavisi verilmelidir. Kronik indüklenbilir ürtikerli hastalara Helikobakter pylori enfeksiyonu eşlik ediyorsa üçlü eradikasyon tedavisi başlanmalıdır (140).

2.7.3-Farmakolojik tedavi;

Antihistaminikler: KÜ'de etkili ve ilk tercih edilen ilaçlardır. Bunun en önemli nedeni, KÜ'in fizyopatolojisinde primer olarak histaminin rol oynamasıdır. Antihistaminikler etkilerine göre, H1 ve H2 reseptör antagonisti olmak üzere iki tiptir. H1 reseptör blokerleri sedatif(klasik) ve non-sedatif(2.kuşak) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Sadece kutanöz semptomları olan hastalarda tedavinin esası H1 reseptör blokörlerinin (difenhidramin, tripelamin, klorfeniramin, hidrosizin, prometazin ve siproheptadin) kullanımınıdır. Uygun dozda kullanıldığında kaşıntıyı önledikleri gibi ürtiker plaklarının oluşmasını da baskırlar. Birinci kuşak H1 reseptör blokörlerinin çoğu ürtiker tedavisinde etkilidir. Ancak ortak yan etkileri sersemlik, uyku düzeninde bozulma, bilinç durumunda bozulmalıdır (141). Bu yüzden ikinci kuşak H1-antihistaminikler (En sık kullanılanlar levosetirizin, setirizin, loratadin, rupatadin, desloratadin, ve feksofenadin) kronik ürtiker için ilk tercih edilen tedavidir (79).

2015 yılında karşılaştırılmalı çift kör plasebo kontrollü yapılan çalışmada 2-11 yaş arası desloratadin ve rupatadin kullanılan hastalarda kabarıklıkların azalması açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Hem desloratadin hem rupatadin kullanan hastalarda yaşam kalitesi düzelmiştir. Plasebo grupları ve ilaç alan gruplar arasında yan etki profili açısından fark bulunmamıştır (142).

İkinci kuşak H-1 antihistaminik ilaçların oral kullanımında genellikle absorpsiyonlar iyidir. Serum yarılanma ömürleri oldukça değişkendir. Yarılanma ömürlerinin uzun olması, hastanın tedaviye uyumunu kolaylaştırmaktadır. Bunların kullanımıyla görülen antikolinerjik ve santral sinir sistemi yan etkileri plasebo sonuçlarıyla benzerlik gösterir. H1-antihistaminik

tedavisi 1-2 hafta süre ile verilmelidir. Tedaviye yanıt varsa tedaviye devam etme ihtiyacı 3-6 ayda bir yeniden değerlendirilmelidir (79).

Tablo????????? Çocuklarda sık kullanılan antihistaminler ve dozları: Bu tabloyu gözden geçirin?????????

İlaç	İlaç Dozları
Birinci Kuşak H-1 Antihistaminikler	
- Klorfeniramin	Ç:0,35 mg/kg/g (2x)
- Difenhidramin	Ç:5 mg/kg/g (2-4x)?????????
- Hidroksizin	Ç:2-4 mg/kg/g (2-4x)?????????
İkinci Kuşak H-1 Antihistaminikler	
Setirizin	≥6 yaş:5-10 mg, 6 ay-5 yaş:5 mg/gün
Levosetirizin	≥6 yaş:5 mg/kg, 6 ay-5 yaş:1,25 mg/gün
Feksofenadin	≥6 yaş:120 mg veya 180 mg/gün
Loratadin	≥9 yaş:10 mg, 2-9 yaş:5mg/gün
Desloratadin	≥6 yaş:5 mg/g, 2-5 yaş:2,5 mg/g, 6 ay-2 yaş:1,25 mg/gün

Antihistaminik doz artırma: Ürtiker hastalarında antihistaminik ilaçların önerilen dozunu yükseltmenin faydalı olduğuna dair çalışmalar vardır. 12 yaşın üzerindeki çocuklarda, ikinci nesil H1-antihistaminik ilaç standart dozu kronik ürtikeri yeterince kontrol etmezse, yarar-zarar oranının değerlendirilerek günlük dozda dört kata kadar bir artış önerilebilir. 12 yaş altındaki çocuklarda ikinci nesil H-1 antihistaminik ilaç dozunun iki katına çıkarılmasının büyük kontrollü çalışmalarda güvenli olduğu kanıtlanmıştır (79).

H-2 antihistaminikler: Bunların başlıcaları; simetidin, famotidin, ranitidin ve nizatidindir. Derideki H2 reseptörleri total histamin reseptörlerinin %5 kadarını oluşturmaktadır. Histaminin hem H1 hem de H2 reseptörleri üzerinden fonksiyon yaptığı düşünülerek kronik ürtikerin tedavisinde H1 ve H2 reseptör antagonistlerinin birlikte kullanımı konusunda yapılan çalışmalar sonucunda ilaçların birlikte kullanımı önerilmemektedir (79).

Çocuklarda ürtiker tedavisinde lökotren reseptör antagonisti (LTRA), siklosporin ve omalizumab kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Yetişkin ürtiker tedavisi baz alınarak bu ajanlar üçüncü basamakta antihistaminiklere ek olarak kullanılabilir.

Omalizumab: IgE'ye karşı geliştirilmiş rekombinan humanize monoklonal IgG antikordur. Kan ve interstisyel boşluktaki serbest IgE'yi bağlar, mast hücre fonksiyonlarını azaltır. Bazofillerden sitokin salınımını ve immün hücrelerin dokuya göçünü azaltır (36). Omalizumabın etkinliği sadece otoimmün ürtikerde değil, fiziksel, kolinerjik ve diğer ürtiker formlarında da gösterilmiştir. Omalizumab 12 yaş ve üzeri çocuk hastalarda 150-300 mg/ ay dozda kullanılabilir. Uygulama ve takibi yetişkinlerdeki gibidir. Omalizumab tedavisinin kronik spontan ürtiker, kolinerjik ürtiker, soğuk ürtiker ve solar ürtiker hastalarında dramatik olarak tedavi etkinliğini artırdığı gösterilmiştir. Ancak bu verileri destekleyecek daha geniş çift kör plasebo kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır (143).

Ketotifen: En etkili mast hücre stabilizörüdür. En yan etkisi sedasyon ve iştah artışıdır.

Lökotren reseptör antagonisti: Az sayıdaki olgu raporu bildirilerine göre çocuklarda kronik ürtiker tedavisinde LTRA plaseboya göre daha etkindir, ancak mutlaka antihistaminiklerle birlikte kullanılması önerilmektedir. Ülkemizde montelukast 2 yaş ve üzeri çocuklarda astım ve allerjik rinit tedavisinde 4 mg/gün dozda kullanılmaktadır, ürtiker tedavisinde ise onaylanmamıştır (144).

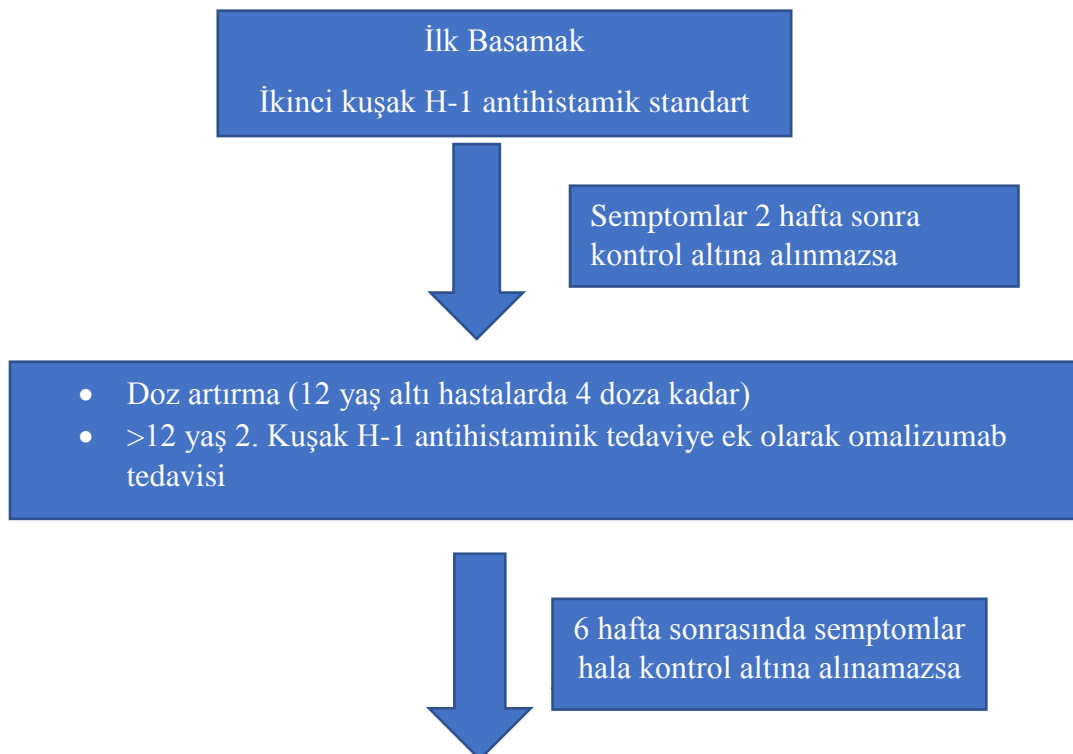
Siklosporin: Antihistaminik tedavisine yanıtız çocuk hastalarda yetişkinlerde olduğu gibi kullanılmış ve oldukça etkili bulunmuştur, ancak kullanımının endikasyon dışı olduğu unutulmamalıdır (145).

Sistemik kortikosteroid: Anjioödem atakları veya yaygın ürtiker söz konusu olduğunda ise çocuk hastalarda da maksimum 10 gün olacak şekilde kullanılabilir. Kronik ürtiker alevlenmelerinde kısa süreli) sistemik glukokortikoid kullanılabilir. Önemli yan etki riski nedeniyle sistemik glukokortikoidlerle uzun süreli tedaviden kaçınılmalıdır (79).

Psikolojik destek: Kronik ürtikeri olan hastalarda anksiyete, depresif belirtiler ve stressli olayların araştırılması gerekir. Aile içinde bireysel ilişkiler ve psikolojik sıkıntılar çözümlenmelidir. Multidisipliner yaklaşım içinde psikolojik yaklaşımda tedavi sürecinde önerilmektedir (79).

Diğer tedavi yöntemleri: Metotreksat, etkinliği ve tolere edilebilirliği ile ilgili çalışmaların azlığı göz önüne alındığında, kronik spontan ürtikerde etkinliği bilinmektedir. Çocuk yaş grubunda sülfasalazin, interferon, plazmaferez, fototerapi, immünoglobulin, danazol, warfarin, traneksamik asit, heparin, hidrosiklorokin, rituksimab, anakinra, anti-TNF alfa, kolşisin, miltefosin, mirtazapin, mikofenolat mofetil gibi tedaviler için etkinlik kanıtı yoktur (79).

Tablo????????? Çocuklarda kronik ürtiker tedavi algoritması (79);



- <12 yaş 2. Kuşak H-1 antihistaminik tedaviye LTRA, omalizumab (>6 yaş) veya siklosporin A eklemek
- >12 yaş 2. Kuşak H-1 antihistaminik ilaç dozunu artırmak veya tedaviye LTRA yada siklosporin eklemek

3-MATERYAL VE METOT:

3.1. Olgu Grubu

Bu çalışma, Ağustos 2018- Mart 2020 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Çocuk Allerji Bilim Dalı'nda yapıldı. Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Çocuk Alerji Polikliniği'nde ürtiker tanı kodu ile incelenen ve aşağıdaki kriterleri sağlayan 110 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme koşulları:

- i. 0-18 yaş arasında olmak
- ii. Ağustos 2018- Mart 2020 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Umuttepe Hastanesi Çocuk Allerji Polikliniğinde ürtiker/anjiyoödem tanısı almak

Ürtiker tanısı ile Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Çocuk Allerji Polikliniğinde değerlendirilen hastaların ürtiker/anjiyoödem ile ilgili hikayeleri, yakınmaların başlangıç yaşı, yakınmaların devam süresi ve sıklığı, deri bulgularının tipleri (anjiyoödem, dermografizm varlığı), deri lezyonlarının dağılımı, eşlik eden diğer sistemler ile ilgili yakınmaları, tetikleyici faktörler, hastaların demografik özellikleri (atopi, alerjik hastalık, diğer kronik hastalık durumları, kronik ilaç kullanımı), aile hikayeleri (ailede alerjik hastalık ve atopi öyküsü), fizik inceleme bulguları, rutin değerlendirilme sırasında yapılan laboratuvar testlerinin sonuçları ve alınan tedavi değerlendirilerek ürtiker-anjiyoödem formu oluşturuldu. Hastaların dosyaları

retrospektif olarak incelenip, anket dolduruldu. Dosyasına ulaşılamayan veya dosyada eksik veri bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Ürtiker şiddetine yönelik sınıflama EAAIC/WHO'nun en son rehberindeki ürtiker aktivite skoru (ÜAS) esas alınarak yapıldı. Hastalara muayene sırasında skora yapılrken çocuk alerji uzmanı ve bu konuda eğitim almış çocuk doktoru eşlik etti. Ürtiker nedenleri enfeksiyon, ilaç, besin, stress, emosyonel durumlar, menstrual durum ve fiziksel tetikleyiciler olarak sınıflandırıldı.

Hastalar şikayetlerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (75);

- Kronik spontan ürtiker (KSÜ): İndüksiyonun olmadığı ve 6 haftadan uzun süren şikayet (Hasta sayısı:23)
- Kronik spontan + indüklenen ürtiker (KSIÜ): İndüksiyonun olduğu ve 6 haftadan uzun süren şikayet (Hasta sayısı:43)
- Kronik indüklenen ürtiker (KIÜ): Tekrarlayan indüksiyonların olduğu ve 6 haftadan kısa süren şikayet (Hasta sayısı:44)

Hastalarımızdan anamnez alınırken; aşağıdaki sorular soruldu (75);

- Ne zaman ve hangi koşullarda semptomlar ortaya çıktı?
- Semptomların ortaya çıkışında günlük değişkenlik var mı?
- Sıklığı ve süresi nedir? Ya da okul, ev, iş, oyun veya hobilerle ilişkisi var mı?
- Kaşıntı, ağrı ve yanma var mı? (Kaşıntı ürtikerin göstergesidir.)
- Ortaya çıkışı ile hafta sonu, tatil, yabancı ülkelere ziyaret arasında ilgi var mı?
- Sadece ürtiker veya sadece anjiyoödem şeklinde semptomlar ortaya çıkıyor mu veya her ikisi de birlikte bulunuyor mu?
- Etiyolojiye yönelik olarak hasta ve ailesinin şüphelendiği tetikleyici, ilaç kullanım öyküsü, beslenme öyküsü, besin katkı maddeleri kullanımı, herbal veya homeopatik tedaviler, psikolojik faktörler, inhalanlar, böcek sokma ve ısırıkları, deri ile temas eden maddelerin varlığı, konnektif doku hastalıkları, fiziksel ajanlarla karşılaşma öyküsü var mı?
- Ürtiker plaklarının şekli, büyüklüğü ve dağılımı nasıl?
- Her bir döküntü/ödem ne kadar sürede kayboluyor? (Ürtiker genellikle 1-24 saat arasında kaybolur, anjiyoödem düzelmesi ise 72 saate kadar uzayabilir.)
- Semptomlar düzeldikten sonra lezyonun olduğu bölgede herhangi bir alanda kalan pigmentasyon değişikliği oluştu mu? (Ürtikerde lezyon düzeldikten sonra geride pigmentasyon değişikliği beklenmez.)

- Hangi gıdalar tüketildi? Bu gıdaların sık görülen allerjenler süt, yumurta, fındık ve fıstık gibi kuruyemişlerle kontaminasyonu olabilir mi? Lezyonlar besin yendikten ne kadar sonra ortaya çıktı? IgE-aracılı reaksiyon dakikalar içinde ortaya çıkar.
- Raf ömrü olan paketli ürün tüketmek ile semptomların ilişkisi var mı?
- Lezyonlar ortaya çıkmadan önce hangi ilaçlar kullanıldı? İlaç öyküsü sorgulanırken özellikle opiyat, Anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü, β -laktam antibiyotik öyküsü, NSAİİ kullanımı ve reçeteli ilaçların yanında hastaların genellikle ilaç kabul etmedikleri herbal, diyet ürünleri, laksatif, vitamin öyküsü de sorgulandı.
- Çevresel etmenler açısından; yaşadığı yerde yeni gelişen değişiklik var mı? Yeni kullanmaya başladığı boya, kozmetik ürünü, deterjan, tuvalet malzemesi var mı? Yakın zamanda seyahat öyküsü var mı? Döküntülerin egzersizle birlikteliği var mı? Fiziksel uyarılarla herhangi bir ilişki var mı?
- Emosyonel durumlarla ilgisi var mı?
- Stres artırıcı bir faktör mü?
- Sistemik hastalığı düşündürecek ateş, halsizlik, kırgınlık, yeni geçirilen enfeksiyon öyküsü var mı?
- Menstrüel siklus ile ilgisi var mı?
- Ailede anjiyoödem, otoimmün hastalık, tiroid hastalıkları öyküsü var mı?

Tablo:???? Ürtiker aktivite skoru (75);

Skor	Kabarıklık	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20 adet/gün)	Hafif

2	Orta (<20-50 adet/gün)	Orta (Günlük hayatı-uykuyu etkilemiyor)
3	Ağır (>50 adet/gün veya büyük alanlarda kabarıklık)	Yoğun (Günlük aktivite ve uykuyu etkiliyor)

Anjiyoödemli olan hastalar değerlendirilirken ürtiker şikayetine eşlik edip etmediği, anjiyoödemli vücutta nereleri tuttuğu, acil servise başvuru olup olmadığı, tetikleyen durumlar, tekrarlayıcı olup olmadığı ve eşlik eden şikayetler sorgulandı. Anjiyoödem aktive skoru hastalarda değerlendirilmedi.

KÜ tanısı; anamnez, dermatolojik muayane ve ürtiker nedenlerine yönelik yapılan laboratuvar incelemelerine dayanılarak konuldu. Tüm hastalara çalışma izah edildi, bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hastalardan alınan öykü ve elde edilen laboratuvar bulguları “Ürtiker/anjioödem değerlendirme formu (EK-1)” na işlendi.

KÜ’li hastalara tam bir sistemik muayane yapıldı. Çalışmaya alınan olguların lezyon süresi, purpura ve pigmentasyon özellikleri değerlendirildi. Hastaların büyük çoğunluğunda; tam kan sayımı, sedimentasyon, tam idrar tetkiki, geniş kan biyokimyası, tiroid fonksiyon testleri (TFT) ve tiroid otoantikörlerine bakıldı. Ayrıca gerektiğinde fokal enfeksiyonlara yönelik; diş ve KBB muayaneleri yaptırıldı. Gerekli görülenlerden psikiyatri muayenesi istendi.

Hastalarımıza tanısal test olarak aşağıdaki tetkikler yapıldı;

- i. Tam kan sayımı: Parazitik enfeksiyonlarda ve bazı ilaç reaksiyonlarında eozinofili, ürtikeriyel vaskülitte nötrofiliye yönelik yapıldı.
- ii. İdrar analizi: Hematüri ve proteinüri idrar yolu enfeksiyonu ya da vaskülitte bağlı böbrek tutulumu ile ilişkili olabilir.
- iii. Deri delme testi: Gıda alerjisi kronik ürtikerin ender bir nedenidir. Gıdalar akut intermittan ürtiker semptomlarından daha fazla sorumludurlar. Hastalarımızda eşlik eden astım, alerjik rinit ve atopik dermatit gibi hastalıklar nedeni ile aeroalerjenler ile deri delme testi yapıldı, pozitif bulunursa ya da hasta özellikle bir gıda anamnezi veriyorsa gıdalar ile deri delme testi de yapıldı. Yanlış pozitif sonuçları azaltmak için alerji testleri öykü dikkate alınarak yorumlandı.

- iv. Eritrosit sedimentasyon hızı: Kronik infeksiyon, vaskülit ve paraproteinemi gibi sistemik hastalıklara yönelik istendi.
- v. Tiroid hormonları ve otoantikolar: Kronik otoimmün ürtiker tanısını destekleyen tiroid otoantikör pozitifliği (hasta ötiroid olsa da) saptanabilir. Hastalarda Hashimoto tiroiditi tanısı için klinik bulgular (Guatr için diğer nedenlerden dışlandıktan sonra tiroit bezinin diffüz genişlemesi) ve TFT değerlerinden (Anti-TPO ve/veya Anti-TG pozitifliği) en az birisinin varlığı değerlendirilerek konuldu (146).
- vi. Parazitoloji: Parazitler ve kronik ürtiker ilişkisi tam olarak ispatlanmasada, açıklanamayan eozinofilisi olan vakalarda dışkı ya da gerekirse serolojik incelemeler yapılabilir.
- vii. Kompleman düzeyleri: Tekrarlayan anjiyoödem atakları olan ve ürtikerin eşlik etmediği olgular herediter anjiyoödem açısından değerlendirilmelidir. Kompleman 4 (C4) düzeyi herediter anjiyoödem hastaların çoğu için başarılı tarama testidir ve akut ataklar arasında bile düzeyi düşüktür ancak C4 düzeyinin normal olduğu vakalar da vardır. İzole anjiyoödemli vakalarda C4 ve C1 inhibitör düzeyi, vaskülit düşünülen vakalarda da C3 ve C4 düzeyi istendi.
- viii. Karaciğer fonksiyon testleri: Transaminaz eşlik edebilecek viral hepatit taraması açısından istendi.
- ix. Antinükleer antikörler: Bağ dokusu bozukluğu ve otoimmün hastalıkların taranması amacı çalışıldı.

Çalışmaya alınan hastaların büyük bir bölümü daha önceden en az bir antihistaminik kullanmış, nisbeten fayda görmüş fakat hiçbiri uzun süreli fayda görmemişlerdi. Ayrıca hastaların çoğunluğu önceden uzun süreli sistemik steroid ve/veya immünosüpresif tedavi almamıştı.

Hastalara bilgilendirilmiş onam formu dahilinde standart aeroallerjen prick deri testi uygulandı. Test yöntemi olarak epikutan deri testlerinden prick testi seçildi. Test uygulanmadan önce hastanın antihistaminik, trisiklik antidepresan, fenotiyazin, sistemik kortikosteroid ve immünosüpresif tedavi almaması şartı arandı ve anafilaksi riskine karşı adrenalin, enjektabl prednizolon ve antihistaminikler hazır bulunduruldu. Test alerji polikliniği test odasında, 'Stalleges allergen ekstraları' kullanılarak önkola yapıldı. Pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak ise serum fizyolojik kullanıldı. Allerjen ekstraları, deriye tek tek damlatılıp yerleri işaretlendi. Daha sonra hazır plastik lansetlerle, dik

açılarla delindi. Allerjenlerin birbirlerini etkilememesi için, her bir allerjen için ayrı bir lanset kullanıldı ve alerjenler arasında en az 2 cm mesafe bırakıldı. Polenler, ev tozu akarları, hububat polenleri, hayvan tüyleri, negatif ve pozitif kontrol ile birlikte toplam 12 alerjen kullanıldı. 20 dakika sonra değerlendirildi. Oluşan ödemin en geniş çapı ile ona dik olan çap toplanıp ikiye bölündü. Çıkan değer, negatif kontrolden 3 mm fazla ise pozitif olarak kabul edildi.

Ürtiker etiyojisi olarak besin alerjisi düşünülen hastalara muhtemel etiyojistik besin ile deri prik testi yapıldı. Prik testi hastaların ön kol volar yüzüne uygulandı. Deri üstüne bir damla besin allerjeni koyulduktan sonra plastik bir uç ile alerjenin epidermis ile teması sağlandı. Pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. Negatif kontrol ödem çapı çıkarıldıktan sonra besin alerjeninin yol açtığı ödem çapı > 3 mm ise test pozitif kabul edildi. Degradasyona yatkın meyve ve sebze alerjilerinde bu besinlerin taze formları ile prik-to-prik deri testi yapıldı. Muhtemel etiyojistik besine yönelik periferik venöz kanda ImmunoCAP yöntemiyle (Pharmacia & Upjohn, Uppsala, İsveç) total IgE testleri yapıldı. Destekleyici kuvvetli öykü (örneğin besin alımı ile anafilaksi) ve deri prik testinde ödem çapı >3mm şüpheli besin etkeni ile allerji pozitif kabul edildi ve besin provokasyon testi yapılmadı.

3.2. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi:

Ürtiker nedeniyle başvuran hastalarda ürtikerin özellikleri, eşlik eden gastrointestinal, solunumsal, kardiyolojik ve sistemik semptomlar, tetikleyici etkenler, hastaların demografik özellikleri, allerjik ve kronik hastalık hikayesi, atopi varlığı, başvurudaki fizik inceleme ve laboratuvar bulguları ile ilgili veriler bilgisayara kaydedildikten sonra istatistiksel analizler SPSS 'Statistical Package for Social Science' (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL) v25 programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede, veriler; sayı, yüzde, ortalama, standart sapma ve minimum-maksimum olarak verildi. Kategorik değişkenlerin analizi ki-kare ile sürekli değişkenlerin analizi bağımsız gruplarda t testi ile yapıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

3.3. Etik Kurul ve Çalışma İzinleri:

Araştırma için aşağıda belirtilen makamlardan gerekli izinler alınmıştır:

1. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

2. İlaçlar ve/veya besinler ile deri testi ve/veya oral provokasyon testleri yapılmadan önce ebeveynlerden yazılı onam alındı.

3.4. Çalışma özellikleri:

Çalışmanın zayıf yanları;

- 1- Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır.
- 2- Kronik ürtiker tanılı hastaların tetikleyici olarak belirttikleri fiziksel uyaranlar, ilaç ve besinlere yönelik provakasyon testi yapılmadı. Hastalardan alınan öyküye göre değerlendirme yapılmıştır.
- 3- Hasta sayımız azdır.

Çalışmanın güçlü yanları;

- 1- Çocukluk çağında KSÜ ve KSIÜ ve KIÜ ürtiker olgularının demografik özellikleri incelenmiştir.
- 2- Çocukluk çağında ÜAS ile şikayetlerin derecesinin değerlendirilmesi ve hastalığın progresyon-remisyonunu değerlendiren çalışma sayısı azdır. Çalışmamızda 110 hasta alerji uzmanı ve eğitimini almış doktor aynı iki kişi tarafından ÜAS değerlendirilmesi yapılmıştır.

4-BULGULAR:

4.1- Tüm hasta grubu

4.1.a- Demografik özellikler;

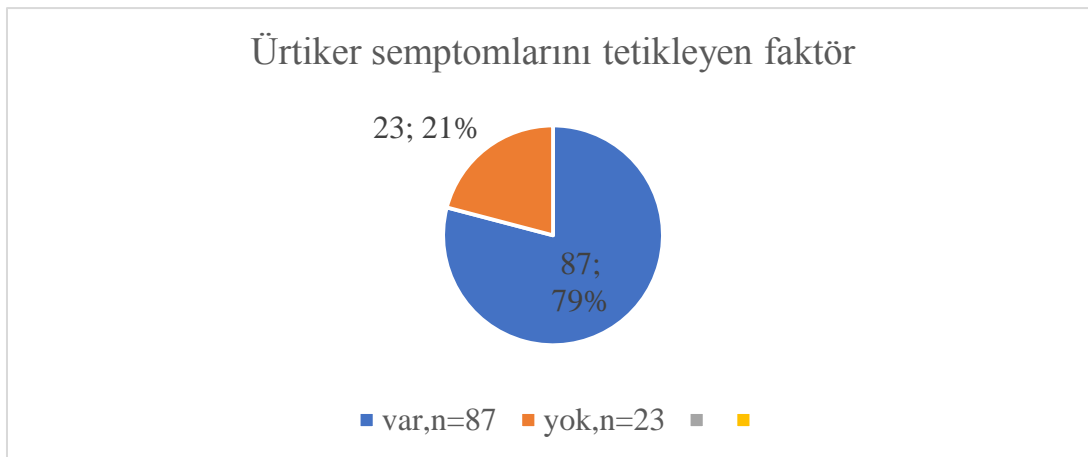
Değerlendirmeye alınan 110 hastanın yaş ortancası (çeyrekler arası aralık) 5,5 yaş ($\pm 4,43$ SDS), yaş ortalaması 6,96 yıl idi. Şikayetlerin başlama yaşı ortalama 5,37 yıl, yaş ortancası 4,55 yaş $\pm 4,04$ SDS idi. Hasta yaş grupları bebeklik dönemi (≤ 1 yaş), okul öncesi dönem (1-6 yaş), okul dönemi (7-12 yaş) ve ergenlik dönemi (>12 yaş) olarak belirlendi. Hastaların büyük kısmı okul öncesi dönemde (%64,5) ve okul döneminde (%14,5) idi.

110 hastada kız (%49,1) ve erkek (%50) cinsiyet oranları benzerdi.

Tablo???: Ürtiker tanısı ile değerlendirilen 110 hastanın demografik özellikleri;

	Sayı (%)
	n:110
Yaş	5.5*
- Süt çocuğu (≤ 1 yaş)	1 (%0,9)
- Okul öncesi dönem (1-6yaş)	71 (%64,5)
- Okul dönemi (7-12yaş)	16 (%14,5)
- Ergen (> 12 yaş)	22 (%20)
Cinsiyet	
- Kız	54 (%49,1)
- Erkek	56 (%50,1)
Şikayet	
-Ürtiker	74 (%67,3)
-Anjioödem	1 (%0,9)
-Ürtiker/anjioödem	35 (%31,8)
Atopi öyküsü	54 (%49,1)
-Astım	40 (%36,4)
- Allerjik rinit	44 (%40)
- Atopik dermatit	12 (%10,9)

- Besin alerjisi	2 (%1,8)
Eşlik eden deri hastalığı	13 (%11,8)
-Vitiligo	11 (%10)
-Alopesi	2 (%1,8)
Eşlik eden sistemik hastalık	3 (%2,7)
Anne-baba arasında akrabalık	7 (%6,4)
Ailede atopi	44 (%40)
Ürtiker aktivite skorux7	24 (%21,8)
7-15 (Hafif ürtiker)	21 (%19,1)
16-27 (Orta ürtiker)	
28-42 (Şiddetli ürtiker)	64 (%58,2)
* Ortanca (çeyrekler arası aralık)	



Şikayetlerin devam etme süresi ortalama $14,3 \pm SD$ ay idi. 87 hasta (%79,1) ürtiker semptomlarını etkileyen faktörler belirtti. 30 hasta (%27,3) ürtiker semptomlarını tetikleyen fiziksel bir durum (sıcak, soğuk, basınç, su, güneş) belirtti. Fiziksel durum 16 hastada (%14,5) sıcak, 6 hastada (%5,5) soğuk, 2 hastada (%1,8) güneş, 4 hastada (%3,6) basınç ve 2 hastada (%1,8) su idi. Ürtiker semptomlarını etkileyen faktörler arasında 31 hasta (%28,2) enfeksiyon, 14 hasta (%12,7) egzersiz, 27 hasta (%24,5) emosyonel durum ve 28 hasta (%25,5) gıda/katkı maddesi/ilaç belirtti. Anamnezde ilaç öyküsü sorgulanırken aileler çoğunlukla kullanılan ilacı hatırlamıyordu. Ancak ilaç öyküsü pozitif olan 6 hastada NSAII (n=4, %3,6) ve antibiyotik kullanımı (n=2, %1,8) vardı.

Tablo???,???: Değerlendirmeye alınan 110 hastada kronik ürtiker tetikleyici nedenleri;

Tetikleyici Faktör	Sayı (%)
	n:87
Fiziksel tetikleyici	30(%27,3)
-Sıcak	16 (%14,5)
-Soğuk	6 (%5,5)
-Basınç	4 (%3,6)
-Güneş	2 (%1,8)
-Su	2 (%1,8)
Egzersiz ile tetikleme	14 (%12,7)
Enfeksiyon ile tetikleme	31 (%28,2)
Emosyonel ile tetikleme (Stress)	27 (%24,5)
Gıda-Katkı maddesi ile tetikleme (Paketli ürün tüketimi)	28 (%25,5)
İlaç	

-NSAII	4 (%3,6)
-Antibiyotik	2 (%1,8)

Birden fazla tetikleyicinin belirtildiği hastalar mevcuttur.

Kronik ürtikeri olan 110 hastanın şikayetlerine %67,3 ürtiker atağı, %0,9 sadece anjioödem ve %31,8'i ürtiker-anjioödem eşlik ediyordu. Anjioödem görülme yerleri 19 hastada (%17,3) yüzde, 1 hastada (%0,9) ekstremitelerde ve 12 hastada (%10,9) yüz ve ekstremitelerde idi. Ürtiker nedeni ile 33 hasta (%30) ve anjioödem nedeni ile 24 hasta (%21,8) acil servise başvurdu.

Şekil???.??: Kronik ürtiker şikayeti ile başvurup değerlendirilmeye alınan 110 hastanın anjioödem birliktelik grafiği; BU neeeeeee??????



Fizik muayenede 44 hastada (%40) hafif kabarıklık, 37 hastada (%33,6) orta kabarıklık ve 28 hastada (%25,5) şiddetli kabarıklık vardı. 1 hastada (%0,9) kabarıklık yoktu. 29 hasta (%26,5) hafif kaşıntı, 43 hasta (%39,1) orta düzeyde kaşıntı, 28 hasta (%25) şiddetli kaşıntı olduğunu belirtti. Bir haftalık ürtiker aktivite skoru değerlendirildiğinde 24 hastada (%21,8) hafif ürtiker, 21 hastada (%19,1) orta ürtiker, 64 hastada (%58,2) şiddetli ürtiker mevcuttu.

Tablo??-??: Değerlendirmeye alınan 110 hastanın ürtiker aktivite skor değerlendirilmesi;

	Sayı:109 (%99,1) n=109
ÜASx7	
- 7-15 (Hafif ürtiker)	24 (%21,8)
- 16-27 (Orta ürtiker)	21 (%19,1)
- 28-42 (Şiddetli ürtiker)	64 (%58,2)
Kabarıklıkx7	
- Hafif (<20 plak/24 saat) (1puan)	44 (%40)
- Orta (20-50 plak/24 saat) (2 puan)	37 (%33,6)

- Şiddetli (3 puan)	28 (%25,4)
Kaşıntıx7	
Hafif (Var ama rahatsız edici değil) (1 puan)	29 (%26,4)
Orta (Rahatsız edici ama günlük aktivite bozmuyor) (2 puan)	43 (%39,1)
Şiddetli (Şiddetli kaşıntı, günlük aktivite bozuyor) (3 puan)	28(%25,5)
Kaşıntı yok	9 (%9)

ÜAS:Ürtiker aktivite skoru

Ürtiker semptomlarının 13 hastada (%11,8) gündüz, 38 hastada (%34,5) gece ve 54 hastada gece-gündüz fark etmeksizin şiddetlendiği belirtildi.

Şikayetler öncesinde hastaların tamamında yurtdışı gezisi ve hafta sonu gezi öyküsü yoktu.

Lezyonlara eşlik eden semptomlar 1 hastada (%0,9) yanma, 99 hastada (%90) kaşıntı idi. Ürtiker lezyonları 46 hastada (%41,8) ilk 2 saat içinde, 47 hastada (%42,7) 2-24 saat içinde ve 6 hastada (%5,5) 24-48 saat içinde geriledi.

4.1.b- Laboratuvar özellikleri;

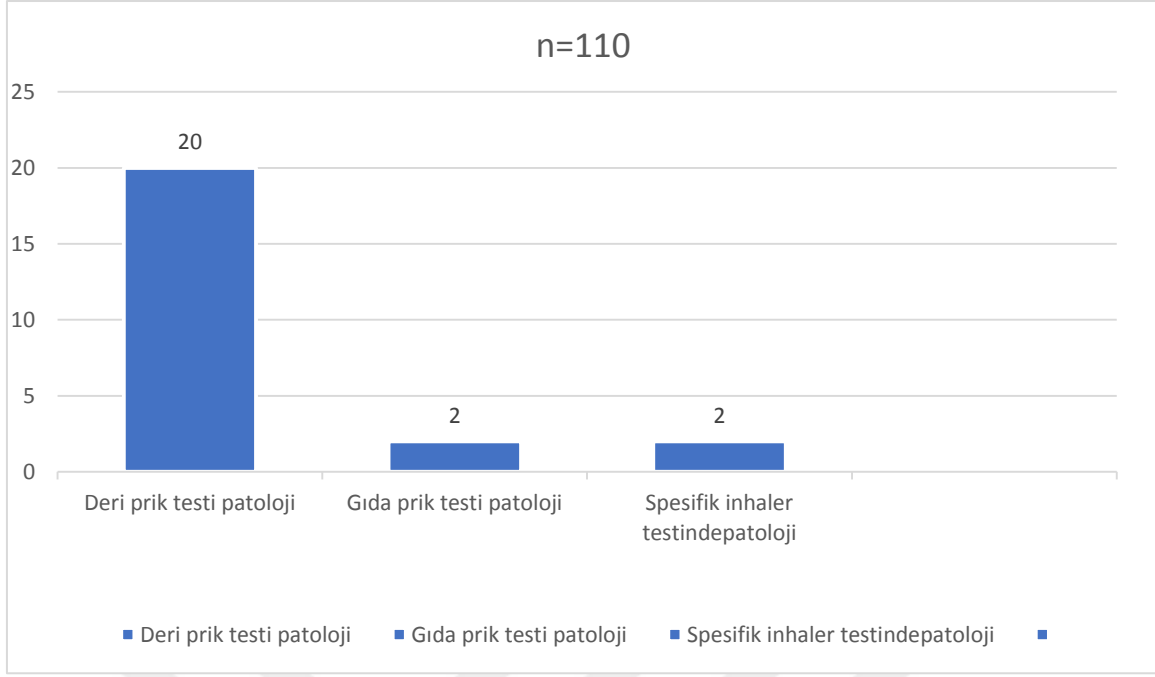
Standartize olmamasına rağmen, kronik ürtiker tanılı hastalarımızda ilgili laboratuvar bulgularını kaydettik. Bu kan testlerinin istemi, ilgilenen hekimin takdirine bağlıdır ve hastanın klinik geçmişi ve fiziksel muayene bulgularına dayanmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen 110 hastadan 34 tanesinde (%30,9) kan sayımında, tiroit bozukluğu 8 hastada (%7,2) tiroit fonksiyon testlerinde ve 6 hastada (%5,5) tam idrar tetkikinde patoloji vardı. Anti-TPO ve Anti-TG testi 3 hastada (%2,7) pozitif. 26 hastada (%23,6) ANA testi pozitifliği vardı. 110 hastanın 14 tanesinde (%12,7) anemi mevcuttu. 29 hastada (%26,4) kan sayımında eozonofili vardı.

Tablo???: Değerlendirilmeye alınan 110 hastanın laboratuvar bulguları;

Laboratuvar	Tüm Hastalar (n:110) (Ortalama ±SDS)
Hematolojik profil	
- Beyaz küre x10 ³ /mm ³	8,6 (±2,5)
- Hg (gr/dl)	12,4 (±1,1)
- Htc (%)	36,7 (±4,9)
- Eozonofili (%)	2 (±0,45)
Biyokimya profil	
- AST (/L)	30 (±9,3)
- ALT (/L)	14 (±7,2)
- Total IgE	146
- Sedimentasyon (mm/h)	7 (±11)
- CRP (mg/l)	0,83 (±3,7)
- TSH (mIU/ L)	1,9 (±1,1)
- T4 (ng/dl)	0,88 (±0,14)
- T3 (pg/ml)	5 (±0,89)

Hastalar tarafından sıklıkla suçlanan besin ve aeroalerjenlerin yapılan test sonuçları yüzdesi aşağıda belirtilmiştir;



Hastalara yapılan deri testinde ev tozu 15 hastada (%13,6) pozitif, polen alerjen testi 8 hastada (%7,3) pozitif ve çavdar alerjen testi 6 hastada (%5,5) pozitif. Spesifik inhaler testi 2 hastada (%1,8) pozitif.

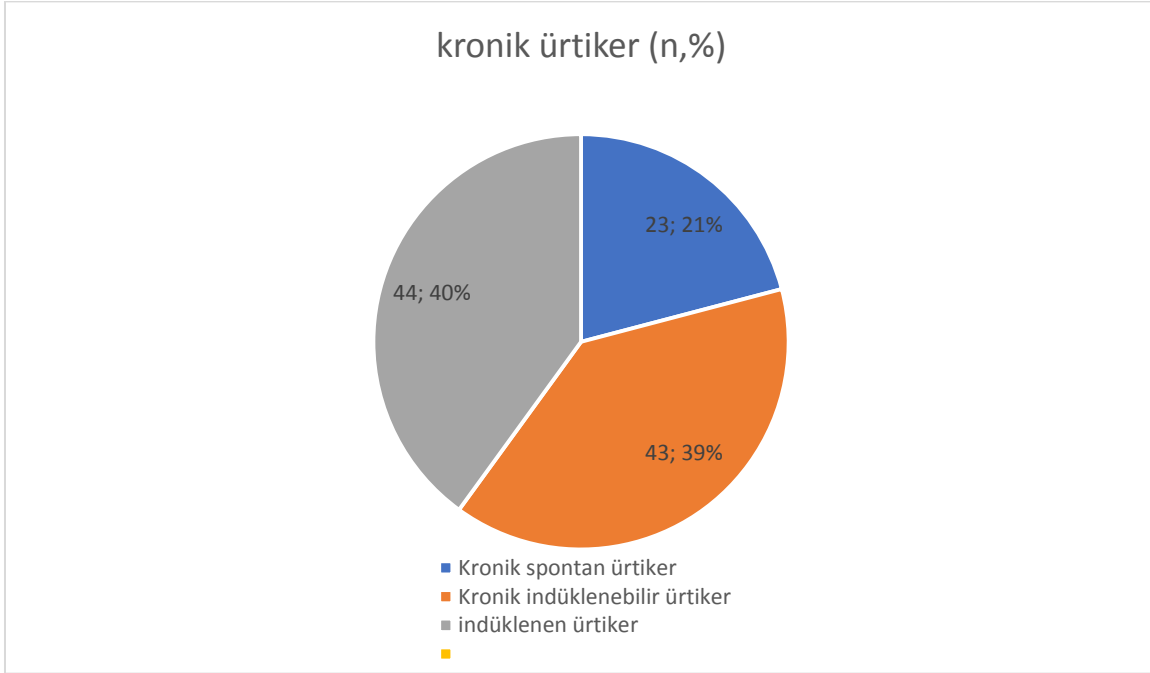
4.2- Çalışma grupları;

4.2.a- Çalışma grubuna ait demografik özellikler:

Bu çalışmaya, Ağustos 2018- Mart 2020 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Üniversitesi Umuttepe Hastanesi Çocuk Allerji Bilim Dalı'na kronik ürtiker şikayeti ile değerlendirilen 110 tanesi çalışma koşullarını karşıladı. Hastalar şikayetlerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (75);

- Kronik spontan ürtiker (KSÜ): İndüksiyonun olmadığı ve 6 haftadan uzun süren şikayet (Hasta sayısı:23)
- Kronik spontan + indüklenen ürtiker (KSIÜ): İndüksiyonun olduğu ve 6 haftadan uzun süren şikayet (Hasta sayısı:43)

- Kronik indüklenen ürtiker (KİÜ): Tekrarlayan indüksiyonların olduğu ve 6 haftadan kısa süren şikayet (Hasta sayısı:44)



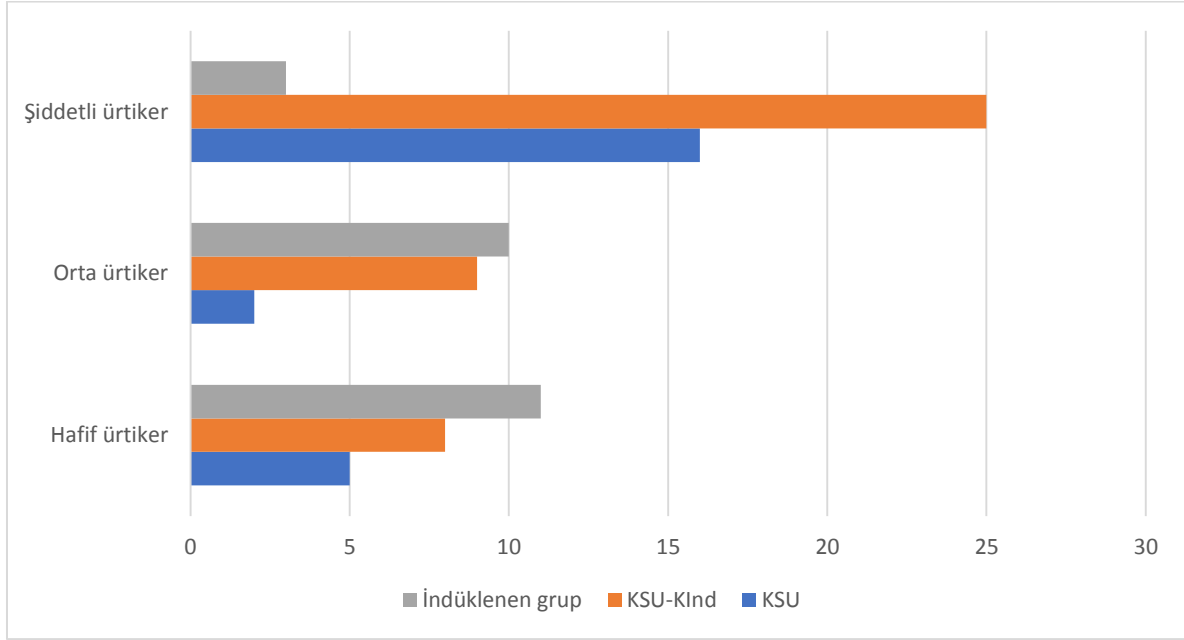
Ortancada SD olmaz ortalmada olur ??????Gruplar değerlendirildiğinde KSÜ hastaların yaş ortancası 5,1yıl ve yaş ortalaması 6,45±4,88 yıl, KSIÜ hastaların yaş ortancası 6,2 yıl ve yaş ortalaması 7,15±4,16 yıl, KİÜ grubunun yaş ortancası 5,55 yıl ve yaş ortalaması 7,04± 4,54 yıl idi. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,82$). KSÜ tanılı hastalarda şikayetlerin başlama yaşı ortalama 4,9±3,8 yıl, KSIÜ hastalarda 5,4 yıl±3,6 yıl ve KİÜ grupta 5,5 yıl ±4,6 yıl ($p=0,62$).

KSÜ tanılı hastalardan 7 tanesi kız (%30,4) ve 16 tanesi erkek (%69,6) idi. KSIÜ 27 kadın (%62,8) ve 16 tanesi erkek (%37,2) idi. İndüklenen grupta 20 hasta kız (%45,5) cinsiyet ve 24 hasta erkek (%54,5) cinsiyette idi. Gruplar arasında KSIÜ grupta kız hastalarda daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değeri=0,03). Kızlarda KSÜ daha az , erkeklerde KİÜ daha fazla izlendi.

KSÜ tanılı 23 hastanın 11 tanesine anjioödem eşlik etmektedir. Anjioödem KSÜ'li hastaların %47,8'inde, KSIÜ'li hastaların %40,5'unda ve KİÜ grupta %29,5 oranında eşlik etmektedir. Gruplar arasında anjioödem eşlik etmesi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p değeri:0,30).

Çalışma grupları arasında KSÜ olan hastalarda günlük ürtiker aktivite skoru ortalama 3,91 ($\pm 1,34$ SDS), KSIÜ'li hastalarda ortalama 3,81 ($\pm 1,34$ SDS) ve KIÜ grupta ortalama 3,47 ($\pm 1,35$ SDS) anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri:0,5).

Şekil???: Çalışma grupları arasındaki ürtiker şiddeti;



Gruplar arasında şikayetlerin diurnal varyasyondan etkilenme oranı değerlendirildiğinde şikayetlerin daha sık olarak gece-gündüz fark etmeden hastaları etkilediği bulunmuştur. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p değeri=0,4).

Tablo???: Kronik ürtiker şikayetlerinin diurnal varyasyondan etkilenme oranlarını gösteren tablo;

	Gece (n, %)	Gündüz (n, %)	Gece-gündüz fark etmeksizin (n, %)	p değeri
KSÜ	1 (%4,3)	8 (%34,8)	14 (%60,9)	0,04

KSiÜ	7 (%16,3)	12 (%27,9)	22 (%51,2)	
KİÜ	5 (%11,4)	18(%40,9)	18 (%40,9)	

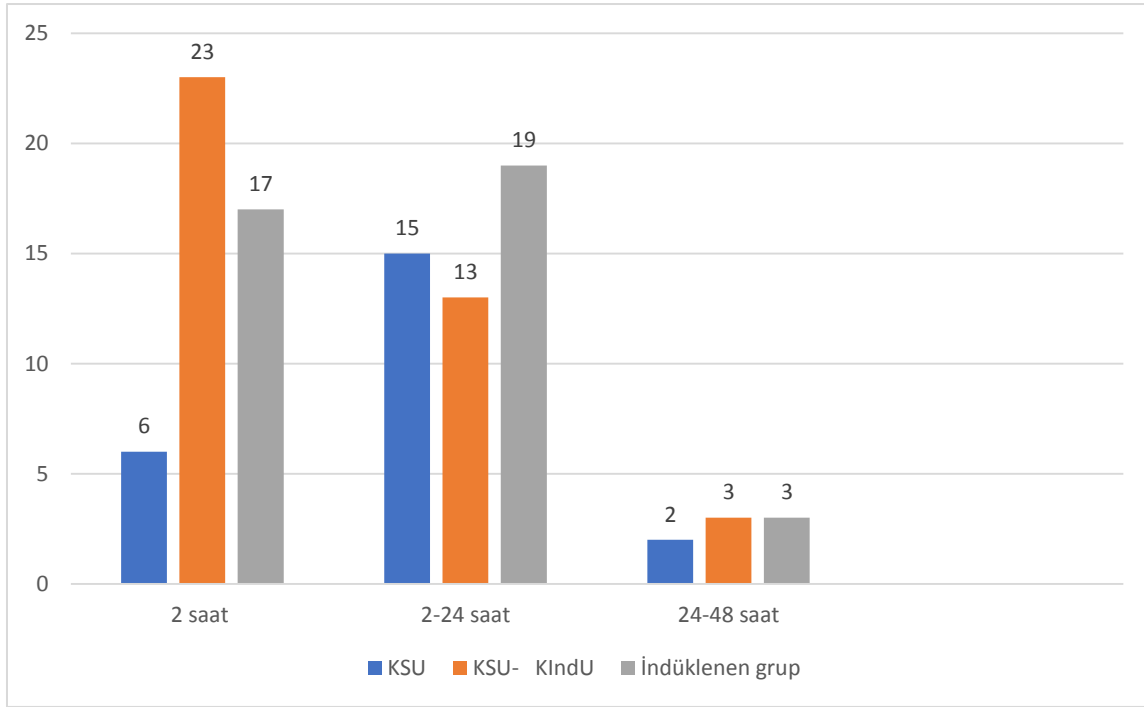
KSiÜ tanılı 43 hastanın 14 tanesi ve KİÜ grupta 44 kişinin 16 tanesi tetikleyici durum için fiziksel durumları belirtmiştir. İki grup arasında tetikleyici faktörler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Aşağıdaki tabloda fiziksel tetikleyici oranları belirtilmiştir:

Tablo???,???: KSiÜ ve KİÜ grupta fiziksel tetikleyiciler;

Fiziksel tetikleyiciler	KSiÜ n=14/43	KİÜ n= 16/44	p değeri
Sıcak	9 (%8,18)	7 (%6,36)	0,59
Soğuk	2 (%1,8)	4 (%3,6)	
Su	1 (%0,9)	1 (%0,9)	
Basınç	2 (%1,8)	2 (%1,8)	
Güneş	0	2 (%1,8)	

Ürtiker lezyonlarının kaybolma süreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,1$);

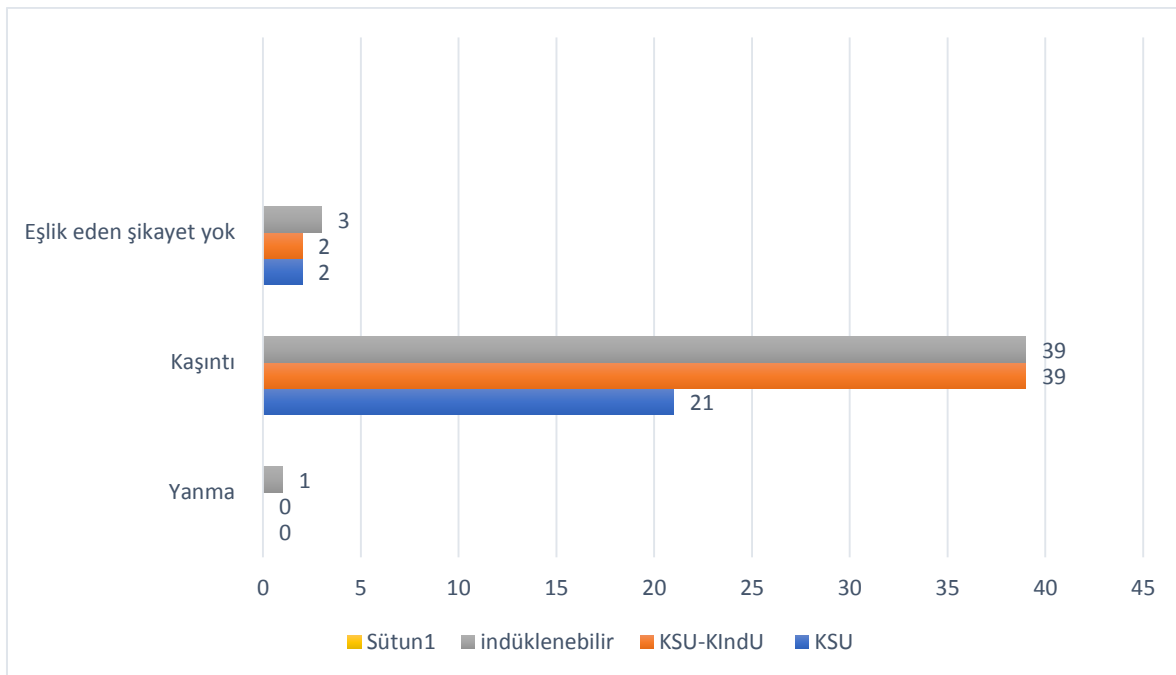
Şekil ????:???: Gruplar arasında lezyonların kaybolma süreleri;



Bu alt yazıları değiştir

Lezyonlara eşlik eden şikayetler gruplar arasında anlamlı bulunmamıştır ($p=0,75$).

şekil ???:??? : Gruplar arasında ürtiker lezyonlarına eşlik eden semptomlar ;



Burayıda

Tablo???,??: KSU,KSU-KIndU ve intermittan kronik ürtiker tanılı hastaların demografik özellikleri

	KSÜ n=23 (%)	KSIÜ n=43 (%)	KIÜ n=44 (%)	<i>p değeri</i>
Cinsiyet (n, %)				0,036
-Kadın	7 (%30,4)	27 (%62,8)	20 (%45,5)	
-Erkek	16 (%69,6)	16 (%37,2)	24 (%54,5)	
Yaş, ortalama \pm SD	6,45 (\pm 4,88)	7,15 (\pm 4,16)	7,04 (\pm 4,16)	0,82
Atopi (n, %)	10 (%43,5)	25 %58,1)	19 (%43,2)	0,31
-Astm (n, %)	6 (%26,1)	19 (%44,2)	15 (%34,1)	0,31
-Alerjik rinit (n, %)	6 (%26,1)	22 (%51,2)	16 (%36,4)	0,11
-Atopik dermatit (n, %)		5 (%11,6)	4 (%9,1)	0,86
-Besin alerjisi (n, %)	3 (%13)	2 (%4,7)	0	0,20
Anjiyoödem (n, %)	11 (%47,8)	17 (%40,5)	13 (%29,5)	0,30
Anjiyödem nedeni ile acil başvuru (n, %)	4 (%66,7)	10 (%71,4)	10 (%55,6)	0,64
Ürtiker nedeni ile acil başvurusu (n, %)	4 (%28,6)	14 (%37,8)	15 (%35,7)	0,82
Tetikleyici faktörler				

-Fiziksel durum	-	15 (%34,9)	15 (%34,1)	0,38
-Egzersiz	-	9 (%20,9)	5 (%11,4)	0,05
-Emosyonel durum	-	19 (%44,2)	8 (%18,2)	0,00
-Enfeksiyon	-	14 (%32,4)	17 (%38,6)	0,003
-Gıda- katkı maddesi /ilaç	-	17 (%39,5)	11 (%25,0)	0,002
Anne-baba arasında akrabalık (n, %)	2 (%8,7)	1 (2,3)	4 (%9,1)	0,38
Kardeş sayısı	3 (%13,6)	12 (%30)	11 (%26,2)	0,24
-Kardeş yok (n, %)				
Eşlik eden deri hastalığı (n, %)	2 (%1,8)	6 (%5,45)	4 (%4,5)	0,81
Eşlik eden sistemik hastalık (n, %)	1 (%0,9)	2 (%1,8)	0	0,35
Ailede atopi (n, %)	6 (%5,45)	19 (%17,2)	19 (%17,2)	0,30
Hastalık aktivitesi (ort, SDS)				
Ürtiker aktivite skoru	3,91 (\pm 1,34)	3,8 (\pm 1,34)	3,47 (\pm 1,35)	0,5

4.2.b- Çalışma grubuna ait laboratuvar özellikleri;

Standartize olmamasına rağmen, kronik ürtiker tanılı çalışma gruplarına ait ilgili laboratuvar bulgularını kaydettik. Bu kan testlerinin istemi, ilgilenen hekimin takdirine bağlıdır ve hastanın klinik geçmişi ve fiziksel muayene bulgularına dayanmaktadır.

Toplamda yapılan laboratuvar testlerinin herhangi birinde patoloji KSÜ grupta 11 hastada (%52,4), KSIÜ 26 hastada (%70,3) ve KIÜ 24 hastada (%58,5) vardır. Gruplar arasında laboratuvar testlerinde bozukluk saptanması açısından anlamlı farklılık yoktur ($p = 0,35 > 0,05$).

KSÜ olan 4 hastada (%18,2), KSIÜ olan 4 hastada (%10,5) ve KIÜ 6 hastada (%14,3) anemi vardı. Gruplar arasında anemi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,7 > 0,05$).

KSÜ olan 7 hastada (%30,4), KSIÜ olan 11 hastada (%25,6) ve KIÜ 11 hastada (%25) eozonofili saptanmıştır. Gruplar arasında eozonofili anlamlı bulunmamıştır ($p: 1,00 > 0,05$).

Çalışma grupları sedimentasyon değeri açısından değerlendirildiğinde KSÜ grupta sedimentasyon ortalaması 7,27 ($\pm 6,6$ SDS), KSIÜ grupta ortalama 15,1 ($\pm 15,5$ SDS) ve intermittan grupta ortalama 8,7 ($\pm 9,1$ SDS) idi. Gruplar arasında KSIÜ grupta sedimentasyon açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0,04 < 0,05$).

Laboratuvarda idrar tetkikinde patoloji KSÜ grupta 1 hasta (%6,3), KSIÜ grupta 4 hasta (%13,3) ve KIÜ grupta 1 hasta (%2,9) saptanmıştır. İdrar tetkikinde patoloji gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,28 > 0,05$).

Ailelerden alınan anamnezde ürtiker semptomlarının ortaya çıkmasında suçlanan gıdalar için yapılan tetkiklerde gıda prik testinde patoloji KSIÜ grupta 1 hastada (%3,8) ve KIÜ grupta 1 hastada (%2,8) saptanmıştır. KSÜ gruptaki hastalarda gıda prik testinde patoloji yoktur. Gruplar arasında gıda prik testi pozitifliği anlamlı değildir ($p = 0,76 > 0,05$).

Tablo???: Çalışma gruplarının laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi;

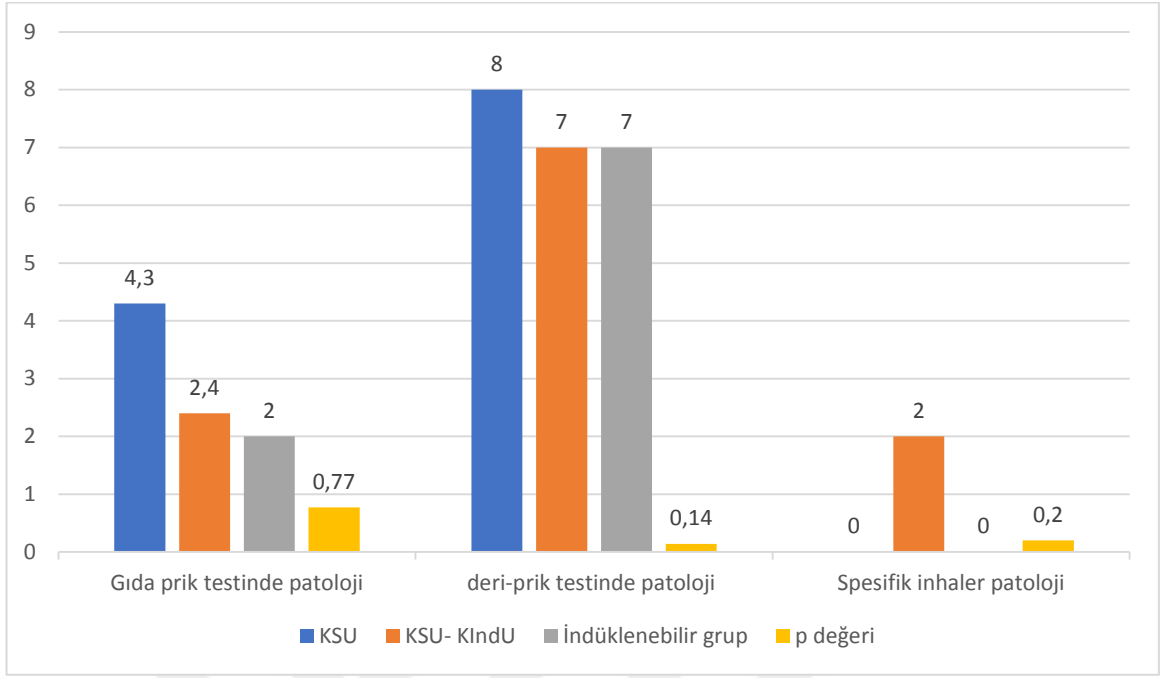
	KSÜ n=23, %, ort/ SDS	KSIÜ n=43, %, ort/SDS	KIÜ P değeri n=44, %, ort/SDS
Laboratuvar değerleri			

Hg (gr/dl)	12,4 (± 1,2)	12,7 (± 1,1)	12,6 (± 1,1)	0,62
Beyaz küre x10 ³ /mm ³	9,1 (± 2,9)	8,8 (± 2,0)	9,0 (± 2,0)	0,44
Eozonofili (%)	%1,6 (± 0,47)	%1,7 (± 0,46)	%1,7 (± 0,44)	1,00
Sedimentasyon (mm/h)	7,27 (± 6,6)	15,5 (± 15,1)	8,7 (± 9,1)	0,04
CRP (mg/l)	2,6 (± 4,5)	1,7 (± 2,2)	2,2 (± 4,2)	0,49
AST (/L)	31,9 (± 8,3)	27,9 (± 9,4)	32,0 (± 9,4)	0,45
ALT (/L)	17,0 (± 9,3)	15,1 (± 5,0)	16,1 (± 7,9)	0,69
Total Ig E	271,2 (± 350)	277 (± 302)	206 (± 186)	0,49
TFT bozukluğu (n, %)	5 (%11,6)	1 (%2,2)	2 (%9,1)	0,63
-Anti-TPO	2 (%4,2)	1 (%2,3)	0	0,12
-Anti-TG	2 (%4,2)	1 (%2,3)	0	0,37
-TSH (mIU/ L) (ort/SDS)	2,1 (±1)	1,6(±0,4)	1,6 (±0,4)	0,99
- T4 (ng/dl) (ort/SDS)	0,8 (±0,1)	0,9 (±0,1)	0,87 (±0,1)	0,62

KSÜ grupta 5 hastada (%21,7), KSIÜ grupta 10 hastada (%23,3) ve KIÜ 11 hastada (%25) anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği vardı. Gruplar arasında ANA pozitifliği anlamlı saptanmadı ($p = 0,94$).

Çalışma grupları arasında sıklıkla suçlanan besin ve aeroalerjenler için yapılan prik testleri ve aeroalerjenler için yapılan spesifik Ig E test sonuçları pozitif olarak değerlendirilen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aşağıdaki şekilde gruplar arasında test sonuçları pozitif olarak değerlendirilen hastalar ve istatistiksel olarak hesaplanan p değerleri belirtilmiştir:

Şekil??-???:



4-TARTIŞMA:

Bu çalışmada, Ağustos 2018- Mart 2020 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Çocuk Allerji Bilim Dalı'na kronik ürtiker şikayeti ile başvuran 110 hasta güncel kılavuzlara göre sınıflandırılarak demografik ve klinik özellikleri belirlenmiş, hikaye ve fizik incelemeden ürtikerin olası nedenleri saptanmıştır. Sınıflar arası laboratuvar ve klinik bulgular

ve ürtikerin tetikleyici faktörleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda KSÜ, KSIÜ ve KI ürtikerin demografik özellikleri incelendi.

Kronik ürtikeri olan hastaların cinsiyet ile ilişkisine baktığımızda kronik ürtiker kadınlarda sık bildirilse dahi (15; 146), Ülkemizden bildirilen yayınlarda erkek hastalarda daha sık saptanmıştır (95; 147). Daha önce yapılan bazı çalışmalarda kronik ürtikeri olan kız-erkek sayısının eşit saptandığı da görülmektedir (108). Bizim çalışmamızda genel grupta kronik ürtikeri olan 110 hastada erkek-kadın cinsiyeti benzer bulunmuştur. Çalışma grupları arasında KSÜ grupta erkekler, KSIÜ grupta kadınlar ve KIÜ grupta erkekler daha sık izlendi. 2020-Ağustos ayında Bal ve ark. yaptığı bir çalışmada KIÜ erkek cinsiyette daha sık izlenmiştir (148). Bizim çalışmamızda da uyumlu olarak KIÜ grupta erkek cinsiyeti daha fazla idi.

Ürtikerli olguların %50 kadarına anjiyoödem eşlik edebilmektedir (149). En sık kronik ürtikerle birlikte görüldüğü bildirilse de (95) 1120 çocuk hastayı kapsayan geniş bir seride ise hastaların sadece %8,8'inde ürtiker ve anjiyoödem birlikte görülmüştür (150). Çalışmamızda ise genel grupta ürtiker ve anjiyoödem birlikteliği %31,8 oranla literatürden daha düşük oranda gözlemlendi. 2019 yılında yapılan bir çalışmada KIÜ'ü olan grupta daha az oranda anjiyoödem (%6,9) eşlik ettiği bulunmuştur (151). Ülkemizde yapılan bir çalışmada kronik indüklenabilir ürtikerde anjiyoödem birlikteliği %14,8 bulunmuştur. Çalışmamızda anjiyoödem çalışma gruplarında KSÜ'lü hastaların %47,8'inde, KSIÜ'ü hastaların %40,5'unda ve KIÜ grupta %29,5 oranında eşlik etmektedir. Bu farklılık hasta grubunun heterojenitesi ve ailede eşlik eden atopi durumundan kaynaklanabilir.

Çocuklarda acil polikliniğine kronik ürtiker tanısıyla başvuru oranını inceleyen çalışma azdır. Acil polikliniklerine başvuruların çoğunu akut ürtiker oluşturur. Bunun nedeni kronik ürtiker tanısıyla izlenen hastaların çoğunun kronik süreçte acil polikliniğine başvurmadan alerji polikliniğinde değerlendirilmesi, tedavisinin bir alerji uzmanı tarafından düzenlenmesi olabilir. Kronik ürtikeri olan hastalar akut alevlenmeler, sadece kutanöz semptomlarla izlemde iken yeni gelişen sistemik semptomlar durumunda veya altta yatan sistemik hastalığın başka bir belirtisi durumunda acil polikliniklerine başvurabilir (152). Kronik spontan ürtiker genellikle ayakta tedavi ile yönetilebilmesine rağmen yetersiz kontrol edilirse sağlık hizmetleri kaynakları üzerinde yük oluşturabilir. 2020 yılında 72 hasta ile yapılan çalışma hastaların %43'ü semptomlarının kontrolüne yardımcı olmak için acil servise gitme ihtiyacı olduğunu ve hastaların dörtte üçünde kronik spontan ürtiker semptomlarına bağlı uyku bozukluğu bildirdi (153). Çalışmamızda genel grupta ürtiker semptomlarının 38 hastada gece,

54 hastada gece-gündüz fark etmeksizin şiddetlendiği ve acil servise başvuru %35,5 oranında olduğu saptandı. Çalışma grupları değerlendirildiğinde tüm gruplarda semptomların gece veya gündüz fark etmeksizin hastaların yaşam kalitesini ve uyku kalitesini etkilediği bulundu. Çalışma grupları arasında acile başvuru KSÜ’de %28,6, KSIÜ %37,8 ve KIÜ grupta %35,7 idi. Çalışmamızdan elde edilen verilerin analizi, KSÜ’i olan hastaların sağlık hizmetleri sistemi üzerinde sahip olabileceği maliyetleri azaltmak için hastalığı kontrol etmenin önemini vurgulamaktadır.

Çocuklarda acil ve poliklinik başvurularında ürtiker aktivite skoruna göre değerlendiren çalışma sayısı çok sınırlıdır. Kronik ürtiker hastalarında tedavi öncesinde hastalık aktivitesi saptamak tedavi izleminde fayda sağlar. ÜAS, tedavi etkinliğini değerlendirmede kılavuzlar tarafından basit ve onaylanmış bir yöntem olarak önerilmektedir. 2015 yılında 4-13 yaş arasında kronik ürtikeri olan 4076 hastada KSÜ ile KSIÜ gruplar arasında maksimum ÜAS değeri açısından fark bulunmamıştır (154). Ancak 2018 yılında yaş $51,5 \pm 15,8$ yıl olan 549 hastanın olduğu çalışmada KSIÜ olan grupta, önceki 3 haftanın ürtiker aktivite skoru toplamına göre anlamlı derecede daha yüksek ürtiker aktivite skoru göstermişler (155). Bu fark çalışma gruplarının yetişkin ve çocuk olması, yetişkin hastaların şikayetlerini daha net ifade edebilmeleri, çocuk yaş gruplarında ÜAS değerlendirilmesini içeren çalışmaların az olmasından kaynaklı olabilir. Çalışmamızda genel grupta hastalar en sık şiddetli ürtiker tanısıyla takip edilmiştir. Şiddetli ürtiker ile başvuran hastaların oranı %58,2 idi. Çalışma grupları arasında haftalık maksimum ürtiker aktivite skoru açısından fark izlenmedi.

Kronik ürtiker tanılı hastalarda kaşıntı tipik olarak ürtikeryal döküntüye eşlik eder. Eğer kaşıntı döküntüye eşlik etmiyorsa ürtiker tanısının sorgulanması önerilir. Literatürde ürtiker ve kaşıntı birlikteliği dikkat çekmekle birlikte tanı kriterleri arasındadır. Ancak bebeklik döneminde ürtiker ile başvuran hastalarda kaşıntı tarif etme oranı düşük olabilir. Özellikle iki yaş altında ebeveynler kaşıntıdan ziyade huzursuzluk tarif etmektedir. Bu yaş grubunda huzursuzluk kaşıntı lehine yorumlanabilir. Bizim çalışmamızda genel grupta ürtikere %90 oranında kaşıntı eşlik etmiştir. Çalışmamızda kaşıntı yüzdesinin yüksek bulunmasının nedeni çalışmamızın yaş ortalamasının 5,5 yaş olması nedeni ile hastaların şikayetlerini doğru ifade etmesi olabilir. Çalışma gruplarımız arasında KIÜ grup ve KSIÜ gruba eşit oranda kaşıntı (%30) eşlik etmiştir.

Kronik ürtiker çocukluk çağında seyrek görülmektedir. Çocuklarda bu hastalıkla ilgili sınırlı veri olması nedeniyle etyoloji ile ilgili hükümler sorun olmaya devam etmektedir.

Ürtiker tanısı genellikle detaylı öykü ve klinik bulgularla konulabilirken, ürtikere neden olan etiyolojik faktörleri tespit etmek zordur. Hastaların %30-40 kadarında etyolojik neden bulunmakta ve %60 kadarı idiyopatik olarak nitelendirilmektedir (41). Bizim çalışmamızda hastaların %21'i idiyopatik olarak bulundu. Hastalarımız egzersiz, fiziksel tetikleyici, besinlerdeki gıda maddeleri, stress gibi tetikleyicileri kendileri ifade etmiştir. Hastalar muhtemelen tetikleyicinin rolünü abartırlar. Çünkü ürtiker kendiliğinden ortaya çıkabilir ve hastalar ürtiker semptomlarının başlangıcından hemen önce gerçekleştirilen aktivite ile şikayetlerini ilişkilendirme eğilimindedir. Bununla birlikte, KSÜ'lü hastaların, hastalıkları için bir suçlu aradıklarından ve net bir kanıt olmaksızın birçok tetikleyiciyi belirlediklerinden tutarsızlık söz konusu olabileceğine inanıyoruz. Fiziksel provakasyon testleri, reaksiyona neden olan gerçek tetikleyicileri belirleyebilir. Böylece daha kesin tavsiyelerin yapılmasını ve etkilenen kişinin yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin azaltılmasını sağlar. Nitekim 2016 yılında yapılan bir çalışmada KSÜ'lü hastalar arasında kendi kendine bildirim ve fiziksel provakasyon testi sonuçları arasında büyük bir eşitsizlik gözlemlenmiştir; kendi kendine bildirilen verilere göre, KSÜ'lü hastaların %75,9'unda indüklenebilir ürtiker saptanmış, ancak provakasyon testi yapıldığında sadece %36,3'ü pozitif bulunmuştur (157).

Spontan kronik ürtikeri olan çocuklarda yetersiz araştırma yapılması nedeniyle anormal laboratuvar bulgularının nedensel ilişkisi ortaya konulamamıştır. Kronik ürtikerli hastalarda altta yatan hastalıklara yönelik geniş çaplı laboratuvar testlerinin ne kadar gerekli olduğunun değerlendirildiği, sistematik bir derlemede toplam 6462 hastanın yer aldığı, 29 çalışma analiz edilmiştir. Potansiyel nedensel hastalıklar sadece hastaların %1,6 kadarında saptanmış olup altta yatan hastalık ile uygulanan test sayısı arasında ilişki saptanmamıştır (156). Ancak çalışmamızda genel grupta laboratuvar tetkiklerinde %60 oranında patoloji saptanmıştır, ancak bu anormallikler çocukluk çağının sık sorunları olan atopi, anemi, lökosit yükseliği, idrar yolu enfeksiyonlarını gösterdi. Nitekim tedavileri düzenlendikten sonra takip edildiğinde ürtikerde gerileme olmadı.

Kronik ürtikerde enfeksiyöz etkenler akut ürtikerdeki gibi önemli yer tutmamaktadır. Enfeksiyöz etkenleri Kauppinen ve ark. (157) kronik ürtikerli hastalarda %7 gibi düşük bir oran saptamışlarken, Sackesen ve ark. ise %35 gibi yüksek bir oran bildirmişlerdir (95). Bizim çalışmamızda kronik ürtiker hastalarına klinik bulgularına göre tetkik istendi. Hasta grubumuzdan 31 hastada (%28,2) aileden alınan anamnezde enfeksiyon tetikleyici olarak belirtilmiştir. Test sonuçları ile kanıtlanan ürtiker ile ilişkisini ortaya koyan enfeksiyon kanıtı

bulunmadı. Çalışma gruplarımız arasında indüklenen ürtikerin olduğu grupta 17 hastada (%38,2) enfeksiyon sonrası ürtiker atakların olduğu bilgisi aileden alındı. Polikliniğe başvuran hastalarda ürtiker ile enfeksiyon ilişkisi açısından hastaların değerlendirilmesi önemli olabilir.

Kronik ürtikerde gıda ve katkı maddelerinin rolü şu anda oldukça tartışmalı olsa da mevcut kılavuzlar kronik spontan ürtiker hastaları için tanısal çalışmalarda immün aracılı tip I reaksiyonların (ilaçlar, yiyecekler, enfeksiyonlar) önemli olduğunu vurgulamaktadır. Bu nedenle hastalarımızda katkı maddelerini ve gıda alerjilerini etyolojik faktörler arasına dahil etmenin gerekli olduğuna inanıyoruz. Besin allerjisi görülme sıklığı hastanın yaşına, aldığı diyet ve diğer birçok faktöre bağlı olarak değişir. ABD’de 2008’de yayınlanan bir raporda çocuklarda besin allerjisi görülme sıklığının önceki 10 yıla oranla %18 arttığı ve %3,9 oranında olduğu belirtilmiştir (158). Sackesen ve ark. kronik ürtikerde %11 oranında gıda allerjisi saptarken hiç gıda katkı maddelerine bağlı kronik ürtiker saptamamışlardır (95). Duman ve ark. 2015 yılında yaptıkları çalışmada ise kronik ürtikerin %3,7 oranında gıda allerjisine, %22,2 gıda katkı maddelerine bağlı olduğunu bildirmişlerdir (159). Çalışmamızda 2 hasta (%1,8) alerji doktoru tarafından tanısı konulup izlenen besin allerjisi olduğunu ifade etmiştir. Bu 2 hasta çalışma grupları arasında KSİÜ içindedir. Genel hasta popülasyonunda maruz kalınan gıda/katkı maddesi/paketli ürün tüketimi sonrası tetiklenme tarif eden 28 hasta (%25,5) bulunmuştur. Ancak hastalara gıda-katkı maddesi provakasyon testi yapılmamıştır. Bu durum çalışmamız için kısıtlayıcı bir durumdur. Çalışmamızda KSİÜ gruptaki 17 hasta (%39,5) gıda ve katkı maddeleri (paketli ürünler tüketimi) ile ürtiker arasında tetiklenme belirtmiştir. Çalışma grupları arasında gıda ile ilişkili şüpheli öykü tarifleyen hastalara yapılan gıda prik testi KSÜ olan hastalarda %4,3 ve KSİÜ ürtikeri olan hastalarda %2,4 oranında pozitif saptandı. Çalışmamızda şüpheli tetikleyici olarak gıda ve katkı maddeleri için verilen anamneze dayanılarak yapılan gıda prik testlerindeki sonuçlar ürtiker ile ilişkilendirilememiştir. Ancak paketli ürünler içindeki katkı maddeleri kronik ürtiker etyolojisinde dikkate alınmalıdır.

Güncel EAACI / GA2LEN / EDF / WAO kılavuzu (6), ürtiker şikayetlerine neden olan ilacın kullanımı bırakıldıktan sonra ürtiker semptomlarının gerilemesi ile doğrulanan kronik ürtikeri olan hastaları içermektedir. Kozel ve arkadaşlarının ürtiker teşhisi konan 220 yetişkin hasta ile yaptıkları çalışmada olguların %9’ unda ürtiker semptomları ilaç allerjilerinden kaynaklandı (160). Jares ve arkadaşlarının Latin Amerika popülasyonunda

yaptıkları çalışmada ürtiker ve anjioödem, ilaçların tetiklediği aşırı duyarlılık reaksiyonlarında en yaygın klinik özellikler (%71) olduğunu bildirdiler. NSAİİ ve antibiyotikler bu hastalarda en sık kullanılan ilaçlardı (161). Çalışmamızda ürtiker semptomlarının NSAİİ aldıktan sonra ortaya çıktığını ifade eden 4 hasta (%3,6) ve antibiyotik sonrası ürtiker semptomlarının ortaya çıktığını ifade eden 2 (%1,8) vardı. Çalışmamızda ürtiker semptomlarının tetikleyicisi olarak yapılan istatistiksel çalışmada ilaç ve gıdalardaki katkı maddeler birlikte değerlendirilmiştir. Çalışmamızda gıdalardaki katkı maddeleri ve ilaç kullanımı ile tetiklenme kronik ürtiker etyolojisi açısından anlamlı bulunmuştur. Ancak ilaç ile tetiklenme belirten hasta sayımız azdır ve hastalara ilaç alerjisini doğrulamak için provakasyon testi yapılmamıştır.

Kronik ürtikerde indüklenebilir ürtiker önemli bir yer tutmaktadır. Sackesen ve ark. %53 oranında en sık indüklenebilir ürtiker saptamışlardır (5). Kauppinen ve ark. (157) indüklenebilir ürtikeri %29, Brunetti ve ark. (94)'da %26 oranında saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da %40 oranında indüklenebilir ürtiker olan hasta vardı. 2010 yılında yapılan çalışmada yaş aralığı 16-66 yaş olan 1200 kişilik kronik ürtiker tanılı geniş çalışma grubunun 86'sına (%7,2) fiziksel ürtiker tanısı konmuştur. En sık görülen fiziksel ürtiker tipi semptomatik dermografizm (n = 35, %40,7), bunu sırasıyla soğuk ürtiker (n = 20, %23,3) ve gecikmiş basınç ürtikeri (n = 11, %12,8) izlediği bulunmuştur. Fiziksel tetikleyicilerden en sık sıcak ile ikinci sıklıkta soğuk ürtiker ve üçüncü sıklıkta basınç ürtikeri belirlenmiştir (162). KSÜ tanısı almış 245 hasta (> 12 yaşında) üzerinde yapılan bir çalışmada, en yaygın KSİÜ tipi semptomatik dermografizm (%24,8) ve ikinci sıklıkta soğuk ürtiker (%13,4) bulunmuştur (163). Bizim çalışmamızda fiziksel tetikleyicilerden en sık sıcak (%14,5) ile tetiklenme, ikinci sıklıkta soğuk ürtiker (%5,5) ve 3. sıcaklıkta basınç ürtikeri (%3,6) belirlendi. KIÜ ve KSÜ aynı anda veya bağımsız olarak ortaya çıkabilir (164). Çalışmamızda KSİÜ grupta 9 hasta (%8,18) ve KIÜ grupta 7 hasta (%6,36) sıcak ile tetiklenme belirtmiştir. Hastalarımız tetikleyici faktörleri kendisi belirtti. Hastalara provakasyon testi yapılmamıştır. Gereksiz yaşam tarzı kısıtlamalarını önlemek için fiziksel tetikleyicilerin sıklığını bilmek ve provakasyon testleri ile tetikleyicilerin doğrulanması önemlidir. Coğrafi özellikler gibi çevresel faktörler, pediatrik KIÜ'deki mevcut verilerin az olması ve hasta gruplarının heterojen olması sonuçlardaki farklılığı açıklayabilir.

Alerjik rinit, dünya çapında en sık görülen hastalıklar arasındadır ve genellikle yaşam boyunca devam eder. Alerjik rinit, nüfusun %10 ila 40'ını etkiler. Bildirilen alerjik rinit prevalansının çocuklarda yaklaşık %2 ila 25 ve yetişkinlerde %40'ın üzerinde olduğu tahmin

edilmektedir. Alerjik rinitli hastaların %15 ile %38'inde ve astımlı hastaların %6 ile %85'inde nazal semptomların mevcut olduğu bilinmektedir. Ayrıca alerjik rinit astım için bir risk faktörüdür ve kontrolsüz orta-şiddetli alerjik rinit astım kontrolünü etkiler (168). Astım sıklığındaki artışı inceleyen 2020 güncel kılavuzda sonuçlara genel olarak bakıldığında astım sıklığının altı-yedi yaş grubunda %11,8, 13-14 yaş grubunda %13,8 olduğu bulunmuştur. Çocuklarda astım sıklığı ülkeler ve bölgeler arasında çok büyük farklılıklar göstermektedir. Bu durum genetik ve çevresel faktörlerle açıklanmaya çalışılmıştır (167). 2008 yılında yapılan bir çalışmada atopi ve alerjik hastalık sıklığının kronik ürtikeri olan hasta grubu için genel popülasyondan farklı olmadığı ve atopinin kronik ürtikerle ilişkili olmadığı bildirilmiştir (165). Işık ve ark. (146) kronik ürtikerde ailede atopi, ürtiker varlığını %2,9 olarak bildirmiştir. 2014 yılında yapılan bir çalışmada 31 hastada (%33,7) kişisel atopi öyküsü ve 28 hastada (%30,4) ailede atopi öyküsü saptanmıştır (166). Başka bir çalışmada KSÜ olan 220 hastaya astım, alerjik rinit ve atopik dermatit sıklığı sırası ile %8,6, %8,1 ve %3,2 eşlik ettiği bulunmuştur (154). Çalışmamızda genel hasta grubunda alerjik rinit, astım, atopik dermatit sıklığı sırasıyla %44, %40 ve %10,9 saptanmıştır. Ailede atopi-alerjik hastalık ve kronik ürtiker öyküsü sıklığı ise %44 olarak tespit edildi. Çalışma gruplarımız arasında ailede atopi KSÜ hasta grubu ve indüklenebilir ürtiker grubunda benzer bulunmuştur (%17,2). Çalışma grupları arasında KSÜ grupta hastalara eşlik eden astım %44,2, alerjik rinit %51,2 atopik dermatit %11,6 bulunmuştur. İndüklenen ürtiker grubunda astım %34,1, alerjik rinit %36,4, atopik dermatit %9,1 oranında eşlik ettiği bulunmuştur. Çalışmamızda astım, alerjik rinit ve atopik dermatit olan hastaların ÜAS değerlendirmesinde astımı olan 40 hastanın yarısında (%50), alerjik riniti olan 43 hastanın 22'sinde (%51) ve atopik dermatiti olan 12 hastanın 7'sinde (%58) şiddetli ürtiker olduğunu bulduk. ÜAS'nun hangi alerjik hastalıkta daha şiddetli olduğu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,38$). Çalışmamızda kronik ürtikeri olan hastalara eşlik eden alerjik rinit ve astım yüzdesinin literatür değerlerinden yüksek olması hasta sayısının az olması, genetik faktörler ve/veya coğrafik özelliklere bağlı olabilir. KSÜ olan hastalarda kişisel atopi ve ailesel atopinin değerlendirilmesinin önemli olduğuna inanıyoruz.

Aeroalerjen duyarlılığı ile ilişkili kronik ürtiker, birkaç çalışmada değerlendirilmiştir. 2012 yılında erişkin hasta grubunda yapılan çalışmada kronik ürtikerli erişkinlerin, kronik ürtikeri olmayan erişkinlere göre aeroalerjenlerle daha fazla deri testi sonucu pozitifliği olduğu gösterilmiştir (169). Volonakis ve arkadaşları çocuk yaş grubunun %2,2'sinde KSÜ ile

aeroalerjen duyarlılığının ilgili olduğunu buldu (170). Sackesen ve ark. (95) ise kronik ürtikerli çocuklarda %23,5 oranında aeroallerjen duyarlılığı %12 oranında besin allerjen duyarlılığı saptamıştır. Bizim çalışmamızda genel hasta grubumuzda aeroallerjen duyarlılığını %20 oranında bulduk. Çalışma gruplarının aeroallerjen duyarlılığını KSİÜ grupta %7 hastada, KSÜ grupta %8 ve indüklenabilir ürtiker olan grupta %7 bulduk.

Anti-nükleer antikor (ANA), nükleustaki antijenlere karşı oluşan bir grup otoantikor olup sistemik veya organ spesifik otoimmün hastalıklarda saptanır (171) . Uzun yıllardır otoimmün hastalıkların taranmasında serumda ANA bakılmaktadır. Çalışmalarda kronik ürtikerli çocuk olgularda %0-13,8 arasında değişen oranlarda ANA pozitifliği bildirilmiştir (147; 146). Kronik ürtikerli erişkin hastalarda ANA pozitifliği (>1/160 titre) oranı yaklaşık %29 olarak bildirilmiştir (172). Dünyada sağlıklı çocuklarda ANA pozitifliği %6-12,6 (1/80 dilasyon ve üzeri) arasında saptanmıştır (173). 2017 yılında Arıkoğlu ve arkadaşlarının kronik ürtikeri olan hastalarda yaptığı çalışmada %33,3'ünde ANA pozitifliği saptanmış, fakat ANA pozitifliği olan hiçbir hasta takipte romatolojik bir hastalık veya kollajen doku hastalığı tanısı almamıştır (174). Jirapongsananuruk ve ark.nın (15) çalışmasında %23 kronik ürtikerli çocukta ANA pozitifliği saptanmış fakat hiçbirini kollajen doku hastalığı tanısı almamıştır. Irinyi ve ark. tarafından 109 kronik ürtiker olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada ise en sık otoimmün tiroidit, vitiligo ve romatoid artrit olmak üzere toplam %22'sinin öyküsünde bir otoimmün hastalık varlığı belirlenmiştir (176). Bizim çalışmamızda hasta grubumuzda 26 hastada (%23,6) ANA testi pozitifliği vardı. Hastalarımızın hiçbirinde kollojen doku hastalığı veya romatolojik hastalık yoktu. Çalışma gruplarımız arasında ANA yüzdesi benzerdir. Çalışmamızda KSÜ olan grupta yer alan 1 hastada ANA, Anti-TPO ve Anti-TG pozitifliği mevcuttu. Endokrinoloji tarafından kontrole alınan hasta Hashimoto tiroiditi tanısı aldı. KSÜ grubunda Hashimoto tiroiditi tanısı alan diğer hastada muayenede guatr ile birlikte Anti-TPO ve ANA pozitifliği vardı. Çalışmamızda tüm olguların %10'unda vitiligo mevcuttu. Vitiligo ile birlikte ANA pozitifliği olan 3 hastamızdan 2 tanesi KSİÜ grupta ve 1 tanesi KSÜ grubundaydı. KSÜ ile vitiligo birlikteliği dikkat çekmiştir. Son yıllarda ayrıntılı klinik ve laboratuvar incelemeler sonrasında herhangi bir neden saptanamayan KSÜ olgularının önemli bir kısmının (%40-45) etyopatogenezinde aslında otoimmün mekanizmaların rol oynadığı ileri sürülmüştür. Birçok otoimmün hastalığın birlikteliğinin gösterebilmesi nedeniyle kronik ürtikerin de diğer otoimmün tablolarla ilişkili olabileceğinden söz edilmiştir. Ayrıca literatürde SLE, RA ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalığı olan olgularda otoantikor varlığının klinik bulgulardan yıllar öncesinde görüldüğü bildirilmiştir. Eğer KÜ bir diğer

otoimmün tablonun klinik görünümünü gerçekten kolaylaştırıyor ise, kronik ürtiker veya diğer hastalıklarla ilişkili otoantikorların hastalığın seyri boyunca herhangi bir zamanda ve sürede görülebileceği hipotezi ileri sürülmüştür (53).

Otoimmün tiroid hastalığı prevalansı erişkin kronik ürtikerli hastalarda daha sık görülürken bu oran çocuklarda daha düşüktür. Levy ve ark. (109) kronik ürtikerli çocuklarda %4,3 oranında yüksek tiroid otoantikor düzeyi saptamıştır. Işık ve ark. (147) ise %13,7 oranında otoimmün tiroid hastalığı saptamış olup bu hastalarda L-tiroksin tedavisi sonrası yakınmaların gerilediği gözlenmiştir.2014 yılında yetişkin hasta grubunda yapılan bir çalışmada Kronik spontan ürtiker (%18) ve KSİÜ (%5,4) hastaları arasında tiroid anormallikleriyle ilgili net bir fark tespit edildi (177). Bizim çalışmamızda tüm olgular arasında 3 hasta (%2,7) Hashimoto tiroiditi tanısı almıştır. 2 hasta KSÜ grubunda ve 1 hasta KSİÜ grupta yer almaktaydı. Hashimoto tanısı alan hastalardan 2 tanesi ÜAS skorlamasına göre hafif ürtiker ve 1 tanesi şiddetli ürtiker tariflemiştir. Jaksic ve meslektaşları, 5462 okul çağındaki çocukta kronik ürtiker ve otoimmün tirodit hastalığı birlikteliğini %0,35 bulmuştur (177). Ancak hasta sayımızın az olması ve çalışmadaki hastaların yaş ortalamasının düşük olması (6,9 yaş) göz önünde bulundurulmalıdır. Yine de kronik ürtiker tanılı hastalar değerlendirilirken otoimmünitenin dikkate alınması önemli olabilir.

Sonuç olarak; çocuklarda kronik ürtiker etiyolojisinde otoimmünite ve fiziksel ürtiker önemli bir yer tutmaktadır. Hastalara diğer testlerin yanında fiziksel ürtikere yönelik testler de yapılmalıdır. Özellikle indüklenebilir ürtikeri olan hastalar için fiziksel tetikleyiciler önemli olabilir. Kronik ürtiker ile diğer otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkinin belirlenmesi için hastaların uzun süreli izlemine gereksinim olduğu sonucuna varılmıştır. Klinik özelliklerin ve olası nedenlerin aydınlatılması ile kronik ürtikerli olgularda optimal tedavi yönetimi sağlanmış olacaktır. Hastaların tanı anında ve takipte ÜAS gibi objektif skorlama sistemlerinin kullanılması hastalığın remisyon ve tedavi süreci için önemli olabilir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Çalışmaya dahil edilen 110 hastanın %40'ı indüklenabilir ürtiker, %21'i kronik spontan ürtiker ve %39'u KSIÜ ürtiker olarak izlenmiştir.
2. Genel hasta grubunda kronik ürtikeri olan 110 hastada erkek-kadın cinsiyeti benzer bulunmuştur. Çalışma grupları arasında KSÜ grupta erkekler, KSIÜ grupta kadınlar ve KIÜ grupta erkekler daha sık izlendi.
3. En sık şüphelenilen ürtiker nedenleri sırayla %28,2 enfeksiyon, %27,2 fiziksel tetikleyici, %25,5 gıda/katkı maddesi-ilaç, %24,5 emosyonel (stress), %12,7 egzersiz ile tetiklenme idi.
4. Çalışma grupları değerlendirildiğinde tüm gruplarda semptomların gece veya gündüz fark etmeksizin hastaların yaşam kalitesini ve uyku kalitesini etkilediği bulundu. Çalışmamızdan elde edilen verilerin analizi, KSÜ'in hem hasta hem de sağlık hizmetleri sistemi üzerindeki maliyetleri azaltmak için hastalığı kontrol etmenin önemini vurgulamaktadır.
5. ÜAS, tedavi etkinliğini değerlendirmede kılavuzlar tarafından basit ve onaylanmış bir yöntem olarak önerilmektedir. Çalışmamızda genel grupta hastalar en sık şiddetli ürtiker tanısıyla takip edilmiştir. Çalışma grupları arasında haftalık maksimum ürtiker aktivite skoru açısından fark izlenmedi. Ancak hastaların tedaviye yanıtını ve standart tedavi şeklini belirlemek için ÜAS kullanılması önemlidir.
6. Kronik ürtiker tanılı hastalarda kaşıntı tipik olarak ürtikeryal döküntüye eşlik eder. Eğer kaşıntı döküntüye eşlik etmiyorsa ürtiker tanısının sorgulanması önerilir. Bizim çalışmamızda genel grupta ürtikere %90 oranında kaşıntı eşlik etmiştir. Çalışma gruplarımız arasında indüklenabilir grup ve KSIÜ gruba eşit oranda kaşıntı (%30) eşlik etmiştir.
7. Ürtiker tanısı genellikle detaylı öykü ve klinik bulgularla konulabilirken, ürtikere neden olan etiyolojik faktörleri tespit etmek zordur. Sıklıkla enfeksiyon suçlanmaktadır. Hasta grubumuzdan 31 hastada (%28,2) aileden alınan anamnezde enfeksiyon tetikleyici olarak belirtilmiştir. Test sonuçları ile kanıtlanan ürtiker ile ilişkisini ortaya koyan enfeksiyon kanıtı bulunmadı. Çalışma gruplarımız arasında indüklenen ürtikerin olduğu grupta 17 hastada (%38,2) enfeksiyon sonrası ürtiker atakların olduğu bilgisi aileden alındı.
8. Genel hasta popülasyonunda maruz kalınan gıda/katkı maddesi sonrası tetiklenme tarif eden 28 hasta (%25,5) bulunmuştur. Hastalarımızda katkı maddelerini ve gıda alerjilerini etyolojik faktörler arasına dahil etmenin gerekli olduğuna inanıyoruz.

9. Çalışmamızda ürtiker semptomlarının NSAII aldıktan sonra ortaya çıktığını ifade eden 4 hasta (%3,6) ve antibiyotik sonrası ürtiker semptomlarının ortaya çıktığını ifade eden 2 (%1,8) vardı.
10. Kronik ürtikerde indüklenabilir ürtiker önemli bir yer tutmaktadır. Bizim çalışmamızda fiziksel tetikleyicilerden en sık sıcak (%14,5) ile tetiklenme, ikinci sıklıkta soğuk ürtiker (%5,5) ve 3. sıcaklıkta basınç ürtikeri (%3,6) belirlendi. Çalışmamızda KSİÜ grupta 9 hasta ve indüklenabilir ürtiker grupta 7 hasta sıcak ile tetiklenme belirtmiştir.
11. Kronik ürtiker değerlendirilmesinde ailesel atopi ve kişisel atopi önemli olabilir. Çalışmamızda genel hasta grubunda allerjik rinit, astım, atopik dermatit sıklığı sırasıyla %44, %40 ve %10,9 saptanmıştır. Ailede atopi-allerjik hastalık ve kronik ürtiker öyküsü sıklığı ise %44 olarak tespit edildi. Çalışma gruplarımız arasında ailede atopi KSİÜ hasta grubu ve indüklenabilir ürtiker grubunda benzer bulunmuştur (%17,2). Çalışma grupları arasında KSİÜ grupta hastalara eşlik eden astım %44,2, allerjik rinit %51,2 atopik dermatit %11,6 bulunmuştur. İndüklenen ürtiker grubunda astım %34,1, allerjik rinit %36,4, atopik dermatit %9,1 oranında eşlik ettiği bulunmuştur.
12. Çalışmamızda kronik ürtikeri olan hastalara eşlik eden allerjik rinit ve astım yüzdesinin literatür değerlerinden yüksek olması atopinin KSÜ ve indüklenabilir ürtikerde önemli rol oynadığını göstermektedir. Hastaların kişisel atopi ve ailesel atopi açısından değerlendirilmesi önemli olabilir.
13. Aeroallerjen duyarlılığı ile ilişkili kronik ürtiker değerlendirilmesinde aeroallerjen duyarlılığını %20 oranında bulduk. Çalışma gruplarında aeroallerjen duyarlılığını KSİÜ grupta %7 hastada, KSÜ grupta %8 ve indüklenabilir ürtiker olan grupta %7 bulduk.
14. Kronik ürtiker etiyolojisinde otoimmünite önemlidir. Otoimmün hastalıkların taranmasında serumda ANA bakılması önemli olabilir. Hastalarımızda vitiligo 11 hastada (%10) ve otoimmün tirodit 3 hastada (%2,7) vardı. Hashimoto tanısı alan 2 hasta KSÜ grubunda ve 1 hasta KSİÜ grupta yer almaktaydı. Tirodit tanısı alan hastaların KSÜ grubunda olması dikkat çekmiştir.
15. Çalışmamızda astım, allerjik rinit ve atopik dermatit olan hastaların ÜAS değerlendirmesinde astımı olan 40 hastanın yarısında (%50), allerjik riniti olan 43 hastanın 22'sinde (%51) ve atopik dermatiti olan 12 hastanın 7'sinde (%58) şiddetli ürtiker olduğunu bulduk. Atopisi olan hastalarda kronik ürtikerin çoğunlukla şiddetli

olduğunu bulduk. Atopik hastalarda ÜAS'nun değerlendirilmesi hastalığın Şiddeti, kontrolü ve remisyonu için önemli olabilir.



Kaynakça

1. Liu TH, Lin YR, Yang KC, Chou CC, Chang YJ, Wu HP. First attack of acute urticaria in pediatric emergency department. *Pediatr Neonatol* 2008 ve 58-64, 49:.
2. 2015 John Wiley & Sons Ltd, *Clinical & Experimental Allergy*, 45 : 547–565.
3. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L, Specchia C et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003 ve 58:621–623.
4. Fine LM, Bernstein JA (2016) Guideline of chronic urticaria beyond. *Allergy Asthma Immunol Res* 8:396–403. doi:10.4168/aaair. 2016.8.5.396.
5. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol.* 2004 ve 21:102–108.
6. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy* 2014 ve 69:868-87.
7. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, Sheikh J, Weldon D, Zuraw B, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 ve 1270–7, 133:.
8. 2016, *Asian Pac J Allergy Immunol* ve 34:190-200.
9. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: Itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011 ve 22:1-8.
10. 1983, 2. Matthews KP. Urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* ve 1214., 72:.
11. 2000, Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* ve 664-72., 105(4):.
12. 1981, Juhlin L. Recurrent urticaria: Clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* ve 369-81., 104(4):.
13. Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergológica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009 ve 21-6., 19(Suppl 2):.
14. Lapi F, Cassano N, Pegoraro V, Cataldo N, Heiman F, Cricelli I, et al. Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: Results from a nationwide, population-based study in Italy. *Br J Dermatol* 2016 ve 996-1004., 174(5):.
15. Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, et al. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: a prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2010 ve 508–14, 21(3):.

16. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005 ve 373., 53:.
17. uptodate 2020, new-onset urticaria, Riccardo Asero, MD.
18. pubmed 2020, An overview of angioedema: Pathogenesis and causes, Bruce Zuraw, MD.
19. Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angioedema: a review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969:588-97.
20. Beltrani VS. Angioedema: some “new” thoughts regarding idiopathic angioedema. In: Greaves MW, Kaplan AP, editors. *Urticaria and angioedema*. New York: Marcel Dekker ve 421-39., 2004. pp.
21. 1- Vichyanond P, Jirapongsananuruk O, Veskitkul J, Chansakulporn S, Direkwatanachai C, Piromrat K, et al. Clinical practice guidelines for anaphylaxis 2016. the Allergy, Asthma, and Immunology Association of Thailand. Forthcoming 2016.
22. reserved, *Allergy* 2000: 55: 309±320 Printed in UK. All rights.
23. Kjaer HF, Eller E, Høst A, et al. The prevalence of allergic diseases in an un selected group of 6-year-old children. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2008 ve 737–45, 19(8):.
24. HENZ BM, ZUBERBIER T, GRABBE J, MONROE G. *Urticaria*. Berlin: Springer, 1998.
25. 2000, Greaves MW. Chronic urticaria in childhood. *Allergy* ve 55:309–20.
26. 2002, Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* ve 346:175–9.
27. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004 ve 59(8):869–73.
28. Amin P, Levin L, Holmes SJ, Picard J, Bernstein JA. Investigation of patient-specific characteristics associated with treatment outcomes for chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 ve 3(3):400–7.
29. Ibanez MD, Garde JM. Allergy in patients under fourteen years of age in *Alergologica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009 ve 61–68, 19(Suppl 2):.
30. Konstantinou GN, Papadopoulos NG, Tavladaki T, et al. Childhood acute urticaria in northern and southern Europe shows a similar epidemiological pattern and significant meteorological influences. *Pediatr Allergy Immunol* 2011 ve 36–42., 22(1 Pt I):.
31. Poulos LM, Waters AM, Pop Htlh GD, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 ve 120:878–84.
32. O’ Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW.
33. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al: The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014 ve 69:868-87.
34. Hennino A, Berard F, Guillot J et al. Pathophysiology of urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006 ve 3–11, 30:.

35. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, et al, editors. *Allergy: principles and practice*, vol 26th ed. Philadelphia (Pa): Mosby ve 1537258, 2003. p.
36. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015 ve 135:337-42.
37. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev* 2018 ve 282:232-47.
38. Jacques P, Lavoie A, Bedard PM, Brunet C, Hebert J. Chronic idiopathic urticaria: profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission. *J Allergy Clin Immunol* 1992 ve 89:1139-43.
40. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Auto-immune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we don't know. *J Allergy Clin Immunol* 2017 ve 139:1772-81.
41. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clinical Et Experimental Allergy* 2009 ve 777-787, 39:.
42. Humpreys F, Hunter JAA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998 ve 138:635-8.
43. Canpolat F, Cemil BÇ, Eskioglu F. Kronik İdiyopatik Ürtiker patogenezinde serum dehidroepiandrosteron sülfatın rolü. *Türk dermatoloji dergisi* 2009 ve 5-8, 3:.
44. Urticaria, T. Zuberbier ,03 November 2003, doi.org/10.1046/j.1398-9995.2003.00327.
45. Kaya İT, Akyol A. Ürtiker Patogenezi: Kronik İdiyopatik Ürtiker patogenezi konusundaki gelişmeler. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji* 1999 ve 41-5, 9:.
46. Kaplan AP. Chapter 38. Urticaria and Angioedema. In: Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*, 8e. edn. Edited by Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. New York, NY: The McGraw-Hill Companies ve 2012.
47. 2014, Karakök Güngör ve ark. Kronik Ürtiker Patogenezi. *Turk J Dermatol* ve 223-6, 4:.
48. Chahdi A, Fraundorfer PF, Beaven MA. Compound 48/80 activates mast cell phospholipase D via heterotrimeric GTP-binding proteins. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2000 ve 292:122-30.
49. Champion RH, Kobza Black A. Urticaria. In *Textbook of Dermatology*. Edited by Grattan C.E.H, Kobza Black A. Seventh edition. Volume 3. Blackwell 2004, 47.1-29.
50. 1991, Schwartz LB. Mast cells and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* ve 25:190-203.
51. 1990, Kaplan AP. Urticaria: The relationship of duration of lesion to pathogeneis. *Allergy Proc* ve 11:15-8.
52. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Archives of dermatology* 1983 ve 119:636-40.
53. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2012 ve 129:1307-13.

54. 2006, Doutre MS. Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. *Clinical reviews in allergy & immunology* ve 30:31-7.
55. 1962, Rorsman H. Basophilic leucopenia in different forms of urticaria. *Acta allergologica* ve 17:168-84.
56. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, et al. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological and histological evaluation. *The British journal of dermatology* 1986 ve 114:583-90.
57. Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CTL, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria. *British Journal of Dermatology* 1986 ve 83-90, 114:.
58. Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/nonallergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clinical and experimental dermatology* 2008 ve 33:754-8.
59. Fagiolo U, Kricek F, Ruf C, et al. Effects of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2000 ve 106:567-72.
60. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005 ve 60:256-8.
61. Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Anti- FcRI auto antibodies and basophil histamine releasability in chronic ididopathic urticaria. *Journal Allergy and Clinical Immunology* 1998 ve 651-8, 102:.
62. fonksiyonel otoantikolar sıklıkla IgG1 ve IgG3' tür.(3, 13) Ig G4 ise nadiren histamin salınımına neden olur.
63. Leesof MH, Gant V, Hinuma K, Murphy GM, Dowling RH. Recurrent urticaria and reduced diaminoxidase activity. *Clinical and Experimental Allergy* 1990 ve 373-6, 20:.
64. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study. *International archives of allergy and immunology* 2010 ve 152:3849.
65. Kern F, Lichtenstein LM. Defective histamine release in chronic urticaria. *The Journal of clinical investigation* 1976 ve 57:1369-77.
66. Wedi B, Novacovic V, Koerner M, Kapp A. Chronic urticaria serum induces histamine release, leukotriene production, and basophil CD63 surface expression--inhibitory effects of anti-inflammatory drugs. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2000 ve 105.
67. Asero R, Madonini E. Bronchial hyperresponsiveness is a common feature in patients with chronic urticaria. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 2006 ve 16:19-23.
68. —.
69. Lawrence ID, Warner JA, Cohan VL, et al. Purification and characterization of human skin mast cells. Evidence for human mast cell heterogeneity. *Journal of immunology* 1987 ve 139:3062-9.
70. Monk PN, Scola AM, Madala P, Fairlie DP. Function, structure and therapeutic potential of complement C5a receptors. *British journal of pharmacology* 2007 ve 152:429-48.

71. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM Austen KF. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Seventh Edition. Volume one. New York, McGraw Hill 2008, 330-342.
72. Natbony SF, Phillips ME, Elias JM, et al. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. The Journal of allergy and clinical immunology 1983 ve 71:177-83.
73. Ying S, Robinson DS, Meng Q, et al. C-C chemokines in allergen-induced latephase cutaneous responses in atopic subjects: association of eotaxin with early 6-hour eosinophils, and of eotaxin-2 and monocyte chemoattractant protein-4 with the later 24-hour t.
74. Sabroe RA, Poon E, Orchard GE, et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. The Journal of allergy and clinical immunology 1999 ve 103:484-.
75. 2017 december The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria.
76. Kocatürk Göncü ve ark. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016, Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology 2016 ve 50:82-98.
77. Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, Barberi S, Povesi Dascola C, Agostinis F, et al. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. Acta Derm Venereol. 2013 ve 93:268–72.
78. Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, Soyer O, Sekerel BE, Sahiner UM. The persistence of chronic spontaneous urticaria in childhood is associated with the urticaria activity score. Allergy Asthma Proc. 2017 ve 38:136–42.
79. Caffarelli et al. Italian Journal of Pediatrics (2019) 45:101, <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0695-x>.
80. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT, British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. Clin Exp Allergy. 2015 ve 45:547–65.
81. Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Pacharn P, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Jirapongsananuruk O. The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study. J Am Acad Dermatol. 2014 ve 71:663–8.
82. Yilmaz EA, Karaatmaca B, Sackesen C, Sahiner UM, Cavkaytar O, Sekerel BE, Soyer O. Parasitic infections in children with chronic spontaneous urticaria. Int Arch Allergy Immunol. 2016 ve 171:130–5.
83. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol. 2014 ve 133:1270–7.
84. Netchiporouk E, Sasseville D, Moreau L, Habel Y, Rahme E, Ben-Shoshan M. Evaluating comorbidities, natural history, and predictors of early resolution in a cohort of children with chronic urticaria. JAMA Dermatol. 2017 ve 153:1236–42.
85. Azkur D, Civelek E, Toyran M, et al. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. Allergy Asthma Proc. 2016 ve 37:450–7.

86. Tan RJ, Sun HQ, Zhang W, Yuan HM, Li B, Yan HT, et al. A 21–35 kDa mixed protein component from helicobacter pylori activates mast cells effectively in chronic spontaneous urticaria. *Helicobacter*. 2016 ve 21:565–74.
87. Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin. Immunol*. 2009 ve 5:10.
88. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of helicobacter pylori eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the grading of recommendations assessment, development, and evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*.
89. Marseglia GL, Marseglia A, Licari A, Castellazzi AM, Ciprandi G. Chronic urticaria caused by *Hymenolepis nana* in an adopted girl. *Allergy*. 2007 ve 62:821–2.
90. Yılmaz EA, Karaatmaca B, Sackesen C, Sahiner UM, Cavkaytar O, Sekerel BE, Soyer O. Parasitic infections in children with chronic spontaneous urticaria.
91. Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Pacharn P, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Jirapongsananuruk O. The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2014 ve 71:663–8.
92. López-Sáez MP, Zubeldia JM, Caloto M, Olalde S, Pelta R, Rubio M, Baeza ML. Is *Anisakis simplex* responsible for chronic urticaria? *Allergy Asthma Proc*. 2003 ve 24:339–45.
93. Ventura MT, Napolitano S, Menga R, Cecere R, Asero R. *Anisakis simplex* hypersensitivity is associated with chronic urticaria in endemic areas. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013 ve 160:297–300.
94. Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, Platzer MH, Rizzi D, Lospalluti ML, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 ve 114:922–7.
95. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol*. 2004 ve 21:102–8.
96. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Minciullo PL, Cascio A, Calapai G, Gangemi S. Association between urticaria and virus infections: a systematic review. *Allergy Asthma Proc*. 2016 ve 37:18–22.
97. 2016, Dreyfus DH. Serological evidence that activation of ubiquitous human herpesvirus-6 (HHV-6) plays a role in chronic idiopathic/spontaneous urticaria (CIU). *Clin Exp Immunol*. ve 183:230–8.
98. Braun-Falco O, Plewing E, Wolff HH, Burgdorf WHC. Urticaria. *Dermatology*. Second edition Berlin, Springer Verlag 2000: 431-448.
99. Cavkaytar O, Arik Yılmaz E, Buyuktiryaki B, Sekerel BE, Sackesen C, Soyer OU. Challenge-proven aspirin hypersensitivity in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2015 ve 70:153–60.
100. Cousin M, Chiriac A, Molinari N, Demoly P, Caimmi D. Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 ve 27:743–8.
101. Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B, et al. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ve 218–222., 127:.

102. Seitz CS, Brocker EB, Trautmann A. Diagnosis of drug hypersensitivity in children and adolescents: discrepancy between physician-based assessment and results of testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2011 ve 410, 22: 405–.
103. Ducroix JP, Outurquin S, Benabes JB, Gras U, Chaby G. Anjoedema and anjioedema converting enzyme inhibitörs a report of 19 cases. *Rev Med Interne* 2004 ve 501-6, 25:.
104. - Shalom G, Magen E, Dreihier J, Freud T, Bogen B, Comaneshter D, et al. Chronic urticaria and atopic disorders: a cross-sectional study of 11 271 patients. *Br J Dermatol*. 2017 ve 177.
105. - Netchiporouk E, Sasseville D, Moreau L, Habel Y, Rahme E, Ben-Shoshan M. Evaluating comorbidities, natural history, and predictors of early resolution in a cohort of children with chronic urticaria. *JAMA Dermatol*. 2017 ve 153:1236–42.
106. - Chang KL, Yang Y-H, Yu H-H, Lee J-H, Wang L-C, Chiang B-L. Analysis of serum total IgE, specific IgE and eosinophils in children with acute and chronic urticaria. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013 ve 46:53–8.
107. Georgitis JW, Fasano MB. Allergenic components of vaccines and avoidance of vaccination-related adverse events. *Curr Allergy Rep* 2001 ve 1127., 1:.
108. - Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy*. 1992 ve 69:61–5.
109. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child*. 2003 ve 88:517.
110. Caminiti L, Passalacqua G, Magazzù G, Comisi F, Vita D, Barberio G, et al. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case–control study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005 ve 16:428–32.
111. Pan X-F, Gu J-Q, Shan Z-Y. The prevalence of thyroid autoimmunity in patients with urticaria: a systematic review and meta-analysis: Springer ve 2015.
112. Ludvigsson JF, Lindelöf B, Rashtak S, Rubio-Tapia A, Murray JA. Does urticaria risk increase in patients with celiac disease? A large population- based cohort study. *Eur J Dermatol*. 2013 ve 23:681–7.
113. Kolkhir P, Pogorelov D, Olisova O, Maurer M. Comorbidity and pathogenic links of chronic spontaneous urticaria and systemic lupus erythematosus—a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2016 ve 46:275–87.
114. Picardi A, Abeni D. Stressful life events and skin diseases: disentangling evidence from myth. *Psychother Psychosom* 2001 ve 70:118–36.
115. Chung MC, Symons C, Gilliam J, Kaminski ER. Stress, psychiatric comorbidity and coping in patients with chronic idiopathic urticaria. *Psychol Health* 2010 ve 25:477–90.
116. Marcus Maurer, MDa, Joachim W. Fluhr, MDa, and David A. Khan, MDb Berlin, Germany ve and Dallas, Tex, *ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT*, JULY/AUGUST 2018, How to Approach Chronic Inducible Urticaria.
117. 2004, Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* ve 215-224, 24:.

118. Hochstadter EF, Ben-Shoshan M. Cold-induced urticaria: challenges in diagnosis and management. *BMJ Case Rep* 2013 ve org/10.1136/bcr-2013-010441, 2013:bcr2013010441. <https://doi>.
119. Barlow RJ, Warburton F, Watson K, Black AK, Greaves MW. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993 ve 29:954-8.
120. Nettis E, Pannofino A, Cavallo E, Ferrannini A, Tursi A. Efficacy of montelukast, in combination with loratadine, in the treatment of delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ve 112:212-3.
121. Quintero OP, Arrondo AP, Veleiro B. Rapid response to omalizumab in 3 cases of delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017 ve 5:179-80.
122. Soter NA. Urticaria and angioedema. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Fitzpatrick TB (Eds). *Dermatology in General Medicine*.
123. Aloyouny A, Stoopler ET (2016) Vibrational angioedema: considerations for oral health care providers. *Spec Care Dentist* 36:335– 338. doi:10.1111/scd.12185.
124. Asady A, Ruft J, Ellrich A, Hawro T, Maurer M, Altrichter S. Cholinergic urticaria patients of different age groups have distinct features. *Clin Exp Allergy* 2017 ve 47:1609-14.
125. Ryekaert S, Roelandts R, Solar Urticaria. *Arch Dermatol* 1998 ve 462-7, 123:.
126. Black AK, Champion RH. Urticaria. In: Champion RH, Bruten JL, Burns DA (Eds). *Textbook of Dermatology*, 6 th Ed Vol 3, London, Blackwell Sci Ltd, 1998:2113-39.
127. Tüzün Y. Ürtiker. Tüzün Y, Kotoğyan A, Baransü O. *Dermatoloji*, 1994.
128. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE, Urticarial Vasculitis: A histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992 ve 441-8, 26:.
129. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children. *Am J Clin Dermatol* 2011 ve 259-70, 12:.
130. Breda L, Di Marzio D, Rollo V, et al. Acute myeloid leukaemia presenting as recurrent generalized urticaria in infancy. *Eur J Pediatr* 2008 ve 697–698., 167(6):.
131. Naimeh LG, Muller BA. Chronic urticaria in a 17-year-old patient with a past history of bowel disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001 ve 511–516., 86(5):.
132. 2007, Ferdman R. Urticaria and angioedema. *Clin Ped Emerg Med* ve 72–80., 8(2):.
133. Frank, M.M. Hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ve S398–S401, 121:.
134. Eigenmann P, Oh JW, Beyer K. Diagnostic Testing in the Evaluation of Food Allergy. *Pediatr Clin North Am* 2011 ve 351-362., 58:.
135. Caglayan Sozmen S, Povesi Dascola C, Gioia E, Mastroilli C, Rizzuti L, Caffarelli C. Diagnostic accuracy of patch test in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 ve 26:416–22.
136. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002 ve 45–51, 57:.

137. 52-Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J et al. European network for drug allergy (ENDA). Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003 ve 854–863., 58:.
138. 1946, Malmros H. Autoserumtest (AST). *Nordisk Med* ve 29:150-1.
139. Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CTC, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria-a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986 ve 114:583-90.
140. Frances Humphreys. Urticaria and angioedema. *Treatment of Skin Disease* edited by Mark G Lebwohl, Warren R Heymann, John Bert-Jones and Lan Coulson. Second edition. 2006: 669-671.
141. Pampura AN, Papadopoulos NG, Spicak V, et al. Evidence for clinical safety, efficacy, and parent and physician perceptions of levocetirizine for the treatment of children with allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2011 ve 367–378, 155(4):.
142. Potter P, Mitha E, Barkai L, Mezei G, Santamaría E, Izquierdo I, Maurer M. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 ve 27:55–61.
143. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ve 569–573., 122:.
144. 2016, *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* ve 10.4274/turkderm.22438, 50:82-98 DOI:.
145. Maurer M, Church MK, Goncalo M, Sussman G, Sanchez-Borges M: Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 ve 3:16-32., 29 Suppl.
146. Işık S, Ayyıldız ZA, Sözmen ŞÇ et al: Kronik ürtikerli olgularımızın etiyolojik değerlendirilmesi. *Türkderm* 2014 ve 13-6., 48:.
147. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A et al. Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011 ve 156:224-30.
148. prognosis, *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 Aug 1. doi: 10.1111/pai.13324. Chronic inducible urticaria subtypes in children: Clinical features and.
149. Tsakok T, Du Toit G, Flohr C. Pediatric urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014 ve 34:117-39.
150. Liu TH, Lin YR, Yang KC, et al. Significant factors associated with severity and outcome of an initial episode of acute urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010 ve 1043–51, 21(7):.
151. 1, *Eur J Dermatol*. 2019 Dec ve 29(6):627-635. doi:10.1684/ejd.2019.3674, Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response.
152. 2007, Ferdman R. Urticaria and angioedema. *Clin Ped Emerg Med* ve 8(2):.
153. Natural history, prognostic factors and patient perceived response to treatment in chronic spontaneous urticaria, *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020 Jul 15 ve 5., 16:63. doi: 10.1186/s13223-020-00459.
154. Prevalence and Risk Factors of Urticaria With a Focus on Chronic Urticaria in Children, *Allergy Asthma Immunol Res* . 2017 May ve 10.4168/aair.2017.9.3.212., 9(3):212-219. doi:.

155. **Clinical Features of Chronic Spontaneous Urticaria that Predict Disease Prognosis and Refractoriness to Standard Treatment**, *Acta Derm Venereol.* 2018 Jul 11 ve 10.2340/00015555-2941., 98(7):641-647. doi:.
156. **Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD: Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review.** *J Am Acad Dermatol* 2003 ve 48:409-16.
157. **Kauppinen K, Juntunen K, Lanki H. Urticaria in children. Retrospective evaluation and follow-up.** *Allergy* 1984 ve 39:469-72.
158. **Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States.** *Pediatrics* 2009 ve 1549-1555., 124(6):.
159. **Caffarelli et al. Italian Journal of Pediatrics (2019) 45:101** <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0695-x>.
160. **Sharma M, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 ve 14:CD006137.
161. **Gimenez-Arnau AM, Toubi E, Marsland AM, Maurer M: Clinical management of urticaria using omalizumab: the first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria.** *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 ve 5:25-32, 30 Suppl.
162. **Tuchinda M, Srimaruta N, Habanananda S, Varenil J, Assatherawatts A. Urticaria in Thai children.** *Asian Pac J Allergy Immunol* 1986 ve 4:41-5.