



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KRONİK SPONTAN ÜRTİKERLİ ÇOCUKLARDA KARDİYAK
FONKSİYONLARIN VE SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ
VARLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve Anıl ÖZMEN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL, 2021



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KRONİK SPONTAN ÜRTİKERLİ ÇOCUKLARDA KARDİYAK
FONKSİYONLARIN VE SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ
VARLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve Anıl ÖZMEN

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Deniz ÖZÇEKER

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL, 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimi geliştirmeme katkı sağlayan, samimiyetini ve desteğini her zaman hissettiğim tez danışmanım, yol göstericim Doç. Dr. Deniz ÖZÇEKER'e,

Asistanlık eğitim boyunca tecrübe ve klinik deneyimlerimden yararlandığım, aynı zamanda asistanlarına karşı her zaman olumlu tutumla yaklaşan değerli hocam Doç. Dr. Adem KARBUZ'a,

Tez süresince desteğini her zaman yanımda hissettiğim Uzm. Dr. Selma Oktay ERGİN'e,

Sayılsız deneyim ve tecrübelerinden faydalandığım, her zaman desteğiyle yanımda olan Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları kliniğinin çok değerli hoca ve uzmanlarına,

Asistanlığımın başından beri her türlü zorlukları birlikte aştığım, beraber çalışmaktan zevk aldığım eş kıdemlerim Dr. Hatice ÖZEREN, Dr. Edebalı ERDOĞAN, Dr. Çağla ÖZTÜRK ve Dr. İlhan GÜRSOY'a,

Hayatım boyunca her zorlukta yanımda olan ,pozitif desteğini her zaman yanımda hissettiğim canım annem, babama ve kız kardeşime;

Hayatıma girdiği andan itibaren sevgisini, desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen sevgili eşim Emre'ye çok teşekkür ederim.

Dr. Merve Anıl ÖZMEN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM	3
2.1.1. Ürtiker	3
2.1.2. Anjiyoödem	3
2.2. SINIFLAMA	4
2.2.1. Ürtiker sınıflaması	4
2.2.2. Kronik ürtiker sınıflaması	4
2.2.2.1. Kronik indüklenebilir ürtiker	4
2.2.2.1.1. Kronik indüklenebilir fiziksel ürtiker	5
2.2.2.1.1.1. Semptomatik dermatografizm	5
2.2.2.1.1.2. Soğuk temas ürtikeri	5
2.2.2.1.1.3. Gecikmiş basınç ürtikeri	6
2.2.2.1.1.4. Solar ürtiker	6
2.2.2.1.1.5. Sıcak ürtikeri	7
2.2.2.1.1.6. Vibratuar anjiyoödem	7
2.2.2.1.2. Fiziksel olmayan indüklenebilir ürtiker	7
2.2.2.1.2.1. Kolinerjik ürtiker	7
2.2.2.1.2.2. Akuajenik ürtiker	8
2.2.2.1.2.3. Temas (kontakt) ürtikeri	8
2.2.2.2. Kronik spontan ürtiker	9
2.2.3. Anjiyoödem Sınıflaması	9

2.3 EPİDEMİYOLOJİ.....	11
2.4. ETİYOLOJİ.....	12
2.4.1. Akut Ürtiker Etiyolojisi	12
2.4.2. Kronik ürtiker etiyojisi	13
2.5. PATOGENEZ	14
2.6. AYIRICI TANI	16
2.7. TEDAVİ.....	16
2.7.1. Akut ürtiker tedavisi	16
2.7.2. Kronik ürtiker tedavisi	17
2.7.2.1. Genel önlemler	17
2.7.2.2. İlaç tedavisi	17
2.7.2.2.1. H1 antihistaminikler	18
2.7.2.2.2. Lökotrien reseptör antagonistleri.....	19
2.7.2.2.3. Sistemik kortikosteroidler	19
2.7.2.2.4. Omalizumab	20
2.7.2.2.5. Siklosporin A.....	20
3. BİREYLER VE YÖNTEM	22
3.1. Araştırmanın tipi.....	22
3.2. Hastaların ve verilerin toplanması.....	22
3.3. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri	22
3.3.1. Dahil edilme kriterleri.....	22
3.3.2. Dahil edilmeme kriterleri.....	22
3.4. Klinik ve laboratuvar değerlendirme.....	23
3.5. Ürtiker aktivite skoru-7 (ÜAS-7)	23
3.6. Ekokardiyografik değerlendirme.....	24
3.7. İstatistiksel analiz	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ.....	43
7. KAYNAKLAR	44
8.ÖZGEÇMİŞ.....	59

9. EKLER.....	60
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	60
Ek 2: Tez Konusu Onay Formu.....	61
Ek 3: Olgu Rapor Formu	64



KISALTMALAR

25-OH vitamin D	: 25-hidroksi vitamin D
ACEi	: Anjiyotensin çevirici enzim inhibitörü
ANA	: Anti-nükleer antikor
Anti-TNF	: anti-tümör nekrotizan faktör
Anti-TPO	: Tiroid peroksidaz antikor
C1-INH	: C1 (kompleman 1) inhibitörü
C4	: Kompleman 4
CI	: Confidence interval
CIMT	: Karotis intima media kalınlığı
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diyabetes mellitus
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
FACU	: Ailesel atipik soğuk ürtiker
FCAS	: Ailesel soğukla ilişkili oto inflamatuvar sendrom
GLS	: Global longitudinal strain
HAÖ	: Herediter anjiyoödem
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
hsCRP	: yüksek sensitif C-reaktif protein
HT	: Hipertansiyon
IgE	: İmmünoglobulin E

IgG	: İmmünoglobulin G
IL	: İnterlökin
IVSd	: İnterventriküler septum diyastol sonu çapı
KiÜ	: Kronik indüklenabilir ürtiker
KSÜ	: Kronik spontan ürtiker
KÜ	: Kronik ürtiker
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LVEDd	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVMPI	: Sol ventrikül miyokard performans indeksi
LVPWd	: Arka duvar diyastol sonu çapı
MGUS	: Önemi belirsiz monoklonal gamopati
mm	: milimetre
MPV	: Ortalama platelet hacmi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
nm	: nanometre
NSAİİ	: Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç
OR	: Odds ratio
OSDT	: Otolog serum deri testi
PLAID	: Fosfolipaz C2 eksikliği ile ilişkili immün disregülasyon
PLT	: Platelet sayısı
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TA	: Tansiyon arteryel
TAPSE	: Triküspit anular düzlem sistolik hareketi
Th	: Yardımcı T hücre
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon

UVA	: Ultraviyole A
ÜAS-7	: Ürtiker aktivite skoru -7
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WBC	: Beyaz küre sayısı



TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Ürtiker ve anjiyoödem arasındaki klinik farklılıklar.....	3
Tablo 2: Kronik indüklenabilir ürtiker alt sınıfları.....	4
Tablo 3: Ürtiker olmadan görülen anjiyoödem çeşitleri	9
Tablo 4: Akut ürtiker nedenleri	12
Tablo 5: Ürtiker ayırıcı tanısı	16
Tablo 6: İkinci kuşak H1 antihistaminikler	19
Tablo 7: Türk çocuklarda TAPSE değerinin referans aralıkları.....	25
Tablo 8: Yaşa göre normal sol ventrikül global longitudinal strain değerleri.....	25
Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun bazı açısından değerlendirilmesi	28
Tablo 10: Kan Biyokimyası	28
Tablo 11: Fizik muayene ve ekokardiyografi parametreleri	29
Tablo 12: Gruplara göre TAPSE ile kardiyak duvar kalınlıkları ve LVEF arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi	30
Tablo 13: Hastaların ürtiker aktivite skorları (ÜAS) ile bazı kardiyak parametreleri arasındaki korelasyonel karşılaştırma	30
Tablo 14: Hastaların ÜAS-7'e göre bazı kardiyak parametreler açısından karşılaştırılması	31
Tablo 15: Hastaların tedavi gruplarına göre bazı kardiyak parametreler açısından karşılaştırılması	32
Tablo 16: Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Gruplarına göre TAPSE değerleri açısından karşılaştırılması	34

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1: Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi Ürtiker Tedavi Şeması..... 21



ÖZET

Amaç: Kronik spontan ürtiker (KSÜ); kronik ürtikerin bir alt grubudur. Kronik spontan ürtikere neden olan mekanizmalar tam olarak net olmamakla birlikte ortaya atılan hipotezlerden biriside kronik inflamasyondur. Kronik inflamasyon aynı zamanda aterosklerozun oluşmasındaki temel olaylardan birisidir. Literatüre bakıldığında KSÜ tanılı çocuklarda ateroskleroz varlığını değerlendirildiği yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız çocuk KSÜ hastalarında subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonlarda etkilenme varlığının araştırılması; bu bozuklukların saptanması halinde ciddiyetinin belirlenmesi ve hastanın kliniğine nasıl yansıdığına saptanmasıdır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya hasta grubu için Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji kliniğine başvuran KSÜ tanılı hastalardan çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan 33 çocuk alındı. Kontrol grubu için Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sağlam Çocuk polikliniğine başvuran ve kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 33 çocuk dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm çocuklardan ve ebeveynlerinden yazılı onam alındı. Çalışmaya dahil edilen çocuklardan yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, fizik muayene bulguları, önceki başvurularında bakılan laboratuvar değerleri alınıp kaydedildi. Tüm çocukların transtorasik ekokardiyografi ile sol ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonları, sol ve sağ ventrikül çapları, kapak fonksiyonları, TAPSE, global longitudinal strain kaydedildi. Ayrıca karotis intima media kalınlığı, distensibilite, sol ventrikül miyokard performans indeksi değerlendirmeleri de yapıldı. İstatistiksel değerlendirme SPSS 22.0 programı ile yapıldı. p değeri için anlamlılık sınırı $< 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu arasında demografik özellikler, laboratuvar bulguları açısından anlamlı farklılık yoktu. Ekokardiyografik parametrelerde triküspit anular düzlem sistolik hareketinin (TAPSE) KSÜ tanılı çocuklarda anlamlı olarak daha az olduğu belirlendi (20 (15-28) vs. 23 (15-33); $p=0,02$). Global longitudinal strain, karotis intima media kalınlığı, miyokard

performans indeksinin dahil olduğu diğerkokardiyografik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. KSÜ tanılı hastalarda ürtiker aktivite skoru-7 (ÜAS-7) ve KSÜ tedavisi için verilen ilaç tedavileri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

Sonuç: Kronik spontan ürtiker hastalarında subklinik ateroskleroz varlığı ve kardiyak fonksiyonların değerkendirilmesi açısından yapılan çalışmamızda KSÜ tanılı hastalarda kontrol grubuna göre TAPSE istatistiksel anlamlı bir şekilde daha az bulunmuştur. Diğerkokardiyografik ve fizik muayene parametrelerinde anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. TAPSE değeri sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu göstermesi açısından önemli bir parametredir. Literatürde KSÜ hastalarında subklinik ateroskleroz varlığı açısından yapılan fazla çalışma yoktur. Bu nedenle KSÜ hastalarında kardiyak fonksiyonların değerkendirilmesi ve subklinik ateroskleroz varlığının araştırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kronik spontan ürtiker, global longitudinal strain, triküspit anular düzlem sistolik hareketi, TAPSE

ABSTRACT

Aim: Chronic spontaneous urticaria (CSU) is a subgroup of chronic urticaria. Although the mechanisms that cause CSU are not completely clear, chronic inflammation is one of the hypotheses that has been proposed. Chronic inflammation is also one of the main events in the formation of atherosclerosis. In the literature, very few studies have evaluated the presence of atherosclerosis in children with CSU. This study aimed to investigate the presence of subclinical atherosclerosis and cardiac functions in pediatric CSU patients. The study also aimed to determine the severity of CSU and identify how it is reflected in the patient's clinic.

Material and Method: For the patient group, 33 children who met the study's inclusion criteria were recruited from patients with CSU who applied to the Prof. Dr Cemil Taşcıoğlu City Hospital Pediatric Immunology and Allergy Clinic. For the control group, 33 children who applied to Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital, Department of Pediatrics Health and Diseases Outpatient Clinic and met the inclusion criteria for the control group were included. Written informed consent was obtained from all the children and their parents. Age, gender, body mass index, physical examination findings, and laboratory values of the children were recorded. Transthoracic echocardiography of all the children recorded the patients' left and right ventricular systolic functions, left and right ventricular diameters, valve functions, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), and global longitudinal strain. Moreover, carotid intima-media thickness, distensibility, and left ventricular myocardial performance index were evaluated. SPSS 22.0 software was used to conduct the statistical analysis. The limit of significance for the p value was accepted as $< .05$.

Results: There was no significant difference between the patient and control groups in terms of the demographic characteristics and laboratory findings. In the echocardiographic parameters, TAPSE was found to be significantly lower in children with CSU (20 [15–28] vs. 23 [15–33]; $p = .02$). No statistically significant difference was observed in the other echocardiographic parameters, including global

longitudinal strain, carotid intima-media thickness, and myocardial performance index. There was no significant correlation between the urticaria activity score-7 (UAS-7) and the medications given to treat pediatric patients with CSU.

Conclusion: In terms of the presence of subclinical atherosclerosis and the evaluation of cardiac functions in pediatric patients with CSU, TAPSE was found to be significantly lower the CSU group in comparison to the control group. No significant difference was observed in the other echocardiographic and physical examination parameters. The TAPSE value is an important parameter for evaluating right ventricular systolic function. In the literature, very few studies have investigated the presence of subclinical atherosclerosis in pediatric CSU patients. Therefore, more studies are needed to evaluate cardiac functions and investigate the presence of subclinical atherosclerosis in this group of patients.

Key Words: global longitudinal strain, tricuspid anular plane systolic excursion, TAPSE, chronic spontaneous urticaria

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik ürtiker (KÜ); kaşıntılı kabarıklıklar, anjiyoödem ya da her ikisinin birlikte görülebildiği klinik tablonun 6 haftadan uzun sürmesi olarak tanımlanır. KÜ kendi içerisinde kronik indüklenabilir ürtiker (KIÜ) ve kronik spontan ürtiker (KSÜ) olarak ikiye ayrılmaktadır¹. KIÜ’de semptom ve bulgulara neden olan dış faktörler bulunmakta iken; KSÜ’ye yol açan belirgin bir faktör bulunmamaktadır. Bu nedenle KSÜ’ye neden olan olayın otoimmün ya da bilinmeyen bir mekanizma ile gerçekleştiği tahmin edilmektedir.².

Kronik spontan ürtiker; çocukluk çağında çok sık görülmemekle birlikte, hayat kalitesini ciddi olarak etkilediği gösterilmiştir. KSÜ’de görülen kaşıntılı lezyonlar ve ağrı çocuklarda uyku bozuklukları gibi birçok duruma neden olmakta ve hayat kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir³. Çocuklarda KSÜ vakalarının daha az görülmesi sebebiyle, KSÜ vakalarının yönetimine dair bilgi erişkinlerdeki vakalara göre daha kısıtlıdır.

Kronik spontan ürtiker patogenezinin bakıldığında semptomlara yol açan olayın derideki mast hücrelerinin degranülasyonu sonucunda histamin, proteaz ve sitokinlerin salınımı olduğu görülmektedir. Bu maddelerin açığa çıkması ile vazodilatasyon, damar duvarında geçirgenlik artışı ve sinir uçlarının uyarılması ile kaşıntı, kabarıklık ve ağrı şikayetlerinin olduğu gözlenmektedir. Bu teorinin dışında KSÜ tanısı alan kişilerde bazı otoimmün hastalıkların fazla gözlenmesi altta yatan otoimmün bir durum varlığını şüphelendirmektedir. Ayrıca KSÜ hastalarının serumlarında IgE’ye özgü otoantikorların bulunması bu şüpheyi artırmaktadır².

Tedavide hastanın semptomlarının ortadan kaldırılmasına yönelik verilen antihistaminikler, IgE’ye karşı oluşturulan monoklonal antikor olan omalizumab, kortikosteroidler, montelukast, siklosporin-A gibi tedaviler mevcuttur¹. Ek olarak erişkinlerde yapılan çalışmalarda KSÜ hastalarında subklinik ateroskleroz varlığı gösterilmiştir⁴. Ancak çocuk KSÜ popülasyonunda subklinik ateroskleroz varlığını gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız ocuk KSÜ hastalarında subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonlarda etkilenme varlığının araştırılması; bu bozuklukların saptanması halinde ciddiyetinin belirlenmesi ve hastanın kliniğine nasıl yansıdığıının saptanmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

2.1.1. Ürtiker

Ürtiker, çocuklarda sık görülen klinik bir durumdur. Ürtiker; kabarıklık, anjiyoödem ya da her ikisinin birlikte görüldüğü bir hastalıktır. Klinik özelliklerine bakıldığında ürtikerde aniden ortaya çıkan kabarıklık/anjiyoödem gözlenmektedir. Gözlemlenen kabarıklıkların üç tipik bulgusu vardır: 1.Değişik çaplarda gözlenen santral şişliğe refleks eritemin eşlik etmesi, 2.kaşıntı ve/veya yanma hissinin olması, 3. Göç edici özellikte olması ve genellikle 24 saatten kısa bir sürede iyileşmesi⁵.

2.1.2. Anjiyoödem

Anjiyoödem; derin dermal/subkütanöz ya da mukozal/submukozal dokuların lokalize artmış vasküler geçirgenlik ile birlikte görülen ve doku şişmesine neden olan vasküler reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır⁶. Semptom olarak ağrı, yanma ve karıncalanma hissi görülmekle birlikte; kaşıntı genellikle gözlenmemektedir. Hastalarda semptomlar 1-3 gün civarında görülür ve kendiliğinden sonlanır. Genellikle prognozu iyi olan anjiyoödemde; dudaklar, göz kapakları, el ve ayak sırtı, genital organlar tutulmaktadır. Ancak larinks gibi bazı bölgelerde tutulum olması halinde hayatı tehdit edici durumlar oluşabilmektedir¹.

Hastaların % 50'sinde ürtiker tablosu tek başına gözlenirken; % 10'unda sadece anjiyoödem tablosu gözlenmektedir. Kalan %40'luk kısımda ise ürtiker ve anjiyoödem klinikleri iç içe görülmektedir⁷. Ürtiker ile anjiyoödem arasındaki klinik farklılıklar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Ürtiker ve anjiyoödem arasındaki klinik farklılıklar

	Ürtiker	Anjiyoödem
Lokalizasyon	Sadece dermis	Dermis ve mukoza
Kaşıntı	Sıklıkla eşlik eder	Nadiren görülür
Ağrı, hassasiyet	Nadiren görülür	Eşlik edebilir
Süre	<24 saat	24-72 saat

2.2. SINIFLAMA

2.2.1. Ürtiker sınıflaması

Ürtiker; hastadaki semptomların süresine göre akut ve kronik ürtiker olarak iki başlık altında incelenmektedir. Akut ürtiker; kabarıklık/kaşıntı, anjiyoödem ya da her ikisinin birlikte olarak 6 haftadan kısa süreli olarak gözlenmesidir. Kronik ürtiker ise bu semptomların haftanın neredeyse her günü olacak şekilde 6 haftadan uzun sürmesi olarak tanımlanır^{5,7}.

2.2.2. Kronik ürtiker sınıflaması

Kronik ürtiker, hastalığı tetikleyen durumlara göre kronik indüklenabilir ürtiker ve kronik spontan ürtiker şeklinde iki ana başlığa ayrılmaktadır⁸.

2.2.2.1. Kronik indüklenabilir ürtiker

Kronik indüklenabilir ürtikerde kaşıntı/kabarıklık ve anjiyoödem semptomları 6 haftadan uzun sürmekte ve bu semptomları tetikleyen en az bir faktör tespit edilebilmektedir⁹. Altta yatan faktörlerin özelliklerine göre; kronik indüklenabilir fiziksel ürtiker ve kronik indüklenebilir fiziksel olmayan ürtiker diye iki alt başlığa ayrılmaktadır⁵. Tablo 2’de kronik indüklenebilir ürtiker alt sınıfları belirtilmiştir⁹.

Tablo 2: Kronik indüklenebilir ürtiker alt sınıfları

1. Fiziksel indüklenebilir ürtiker • Semptomatik dermografizm • Soğuk temas ürtikeri • Gecikmiş basınç ürtikeri • Solar ürtiker • Sıcak ürtikeri • Vibratuar anjiyoödem
2. Fiziksel olmayan indüklenebilir ürtiker • Kolinerjik ürtiker • Akuajenik ürtiker • Temas (kontakt) ürtikeri

2.2.2.1.1. Kronik indüklenabilir fiziksel ürtiker

2.2.2.1.1.1. Semptomatik dermatografizm

Semptomatik dermatografizm en sık görülen fiziksel indüklenabilir ürtiker çeşididir. *Urticaria factitia* ya da dermatografik ürtiker adlarıyla da tanınmaktadır. Cilde uygulanan ovalama, kaşıma ya da kazıma gibi eylemler sonucunda ciltte oluşan kaşıntı ve/veya yanma hissi olarak tanımlanır. Nadiren anjiyoödem tablosu gelişebilmektedir¹⁰. Hastada semptomlar genellikle 5-10 dakika içinde zirve noktasına ulaşmakta ve yaklaşık 30-60 dakika içinde kaybolmaktadır¹¹. Patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte; ciltteki mast hücrelerinin degranülasyonu sonucunda histamin ve diğer proinflatuar maddelerin salınımına bağlı olarak kapiller geçirgenlikte artma ve duyu sinir hücrelerinin uyarılması sonucu oluştuğu düşünülmektedir¹².

2.2.2.1.1.2. Soğuk temas ürtikeri

Bu tipte hastalarda soğuk hava ya da soğuk cismin cilde teması sonrası ile ortaya çıkan kabartı/kaşıntı ve/veya anjiyoödem tablosu görülmektedir. Hastaların bazılarında semptomlar soğuk ortamdan sıcak ortama geçildiğinde ortaya çıkabilmektedir. Patogenezinde mast hücre degranülasyonu sonucunda oluşan kapiller geçirgenlik artışı vardır¹³. Yapılan bazı çalışmalarda soğuk ürtikerdeki mast hücre degranülasyonunun soğuk teması sonrasında ortaya çıkan IgE ve bilinmeyen kütanöz oto alerjenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir¹⁴.

Soğuk temas ürtiker tanısı için hastalara soğuk uyarı testi uygulanır. Bu testte hastaların ön kol iç yüzüne 5 dakika süresince buz küpü temas ettirilir ve 10 dakika içerisinde kabarıklık gelişirse pozitif olarak değerlendirilir¹³.

Soğuk ürtiker kliniği gözlenen bazı genetik geçişli hastalıklar bulunmaktadır. Bunlar; ailesel soğukla ilişkili oto inflammatuar sendrom (FCAS), ailesel atipik soğuk ürtiker (FACU) ve fosfolipaz C2 eksikliği ile ilişkili immün disregülasyon (PLAID). Bu sendromlar otozomal dominant geçişlidir. Bu hastalıklardan FCAS en hafif seyirli olanı olup; cryoprin mutasyonu sonucu görülmektedir. Cryoprin mutasyonu ile ilişkili diğer sendromlar Muckle-Wells sendromu ve neonatal başlangıçlı çoklu sistem inflammatuar hastalığı olarak sıralanabilir¹⁰.

2.2.2.1.1.3. Gecikmiş basınç ürtikeri

Cilde uygulanan sürekli bir basınç sonrasında oluşan gecikmiş kütanöz eritem/ödem ve belirgin subkutanöz şişlik ile karakterize bir durumdur. Bu bulgular 30 dakika kadar erken sürede görülebilir ancak genellikle 4-6 saat arasında ortaya çıkar ve 48 saate kadar devam edebilir. El ve ayaklarda oluşan gecikmiş basınç ürtikeri ile idiyopatik anjiyoödem lezyonlarının birbirinden ayrılması neredeyse imkansızdır¹⁵. Bulguların şiddeti basıncın şiddeti ve süresine bağlı olarak değişebilir¹⁶.

Gecikmiş basınç ürtikeri nadiren tek başına görülmektedir, genellikle anjiyoödem eşlik etmektedir ¹⁵.

Tanı genellikle öykü ve lezyonların tekrar ortaya çıkarılması ile konulur. Gecikmiş basınç ürtikeri ile KSÜ birlikte olabileceği için özellikle antihistaminiklere yanıt vermeyen KSÜ hastalarında gecikmiş basınç ürtikeri akılda bulundurulmalıdır. Tanı testi olarak standart bir yöntem bulunmamakla birlikte; basınç uygulanan alanda 30 dakika sonra lezyon oluşup oluşmadığı değerlendirilir. Ancak çoğu hastada lezyonların ortaya çıkma süresi 6 saati bulduğundan dolayı testin değerlendirme süresinin 6 saate kadar uzatılması önerilmektedir¹⁵.

2.2.2.1.1.4. Solar ürtiker

Işık maruziyetinden sonra gözlenen kaşıntı/kabarıklık ve/veya anjiyoödem tablosudur. Görülebilen ışık, UVA veya 280-500 nm dalga boyundaki elektromanyetik dalgalara maruziyet sonrasında 5-10 dakika sonra ortaya çıkan eritemli kabarıklık ve kaşıntı ile karakterizedir. Tanısı detaylı öykü sonrasında yapılan ışık testi ile konulur. Yapılan ışık testi sadece tanıyı koydurmakla kalmaz aynı zamanda hastanın semptomlarının ortaya çıktığı ışık dozunun (minimal ürtikeryal doz) bulunmasını sağlar. Ayırıcı tanısında polimorfik ışık erüpsiyonu, eritropoetik protoporfiri, ürtikeryal vaskülit, ilaç ilişkili ürtikeryal fototoksik reaksiyon ve sıcak ürtikeri bulunmaktadır. Özellikle solar ürtiker tanısı konulmadan önce porfiri tanısının dışlanması gerekmektedir¹⁷.

2.2.2.1.1.5. Sıcak ürtikeri

Sıcak ile temas sonrasında kaşıntılı eritem ve sınırları belirgin olan kabarıklıklar ile karakterize durumdur. Fiziksel ürtiker çeşitleri arasında nadir görülmektedir. Sıcak teması sonrasında birkaç dakika içerisinde semptomlar oluşur ve genellikle 1-3 saat içinde kendiliğinden sonlanır¹⁸. Tanı için hastalara sıcak uyarı testi uygulanıp lezyon gelişimi değerlendirilir. Bu testte hastaların ön kol volar bölgesine 45 °C sıcaklık 5 dakika süresince uygulanır⁵.

2.2.2.1.1.6. Vibratuar anjiyoödem

Koşu, bisiklet sürme ya da motorlu bisiklet kullanma gibi titreşim yaratan eylemler sonucunda ciltte eritemli kabarıklıklar ve/veya anjiyoödem gelişmesi durumudur. Hastalarda semptomlar genellikle birkaç dakika içinde görülmeye başlar ve 24 saat içinde kendiliğinden kaybolur. Hastaların bazılarında lezyonlarda kaşıntı ve/veya yanma hissedilirken; bazı hastalarda anafilaksi tablosu gözlenebilir. Tanısı hastadan alınan detaylı öykü ve uyarı testi sonucunda konulur. Uyarı testinde hastanın ön kol volar bölgesine 780/--1380 devir/dk'da çalışan vorteks mikseri 5 dakikalık sürede temas ettirilip lezyon gelişimi değerlendirilir¹⁹.

2.2.2.1.2. Fiziksel olmayan indüklenabilir ürtiker

2.2.2.1.2.1.Kolinerjik ürtiker

Sıcak banyo, fiziksel egzersiz ya da duygusal stres sonrasında vücut sıcaklığının artması ve terlemeye bağlı olarak deride noktasal, yüksek derecede kaşıntılı eritemli lezyonların görülmesi ile karakterizedir. Hastaların lezyonları genellikle 1-3 mm çapında, eritemli ve kırmızı halo içeren lezyonlardır. Bu lezyonlar genellikle 1 saat içinde kendiliğinden kaybolur. Kolinerjik ürtiker hastalarında anjiyoödem, solunumsal semptomlar ve/veya anafilaksi sıklıkla görülebilir²⁰.

Kolinerjik ürtiker patogenezinin göre dört alt gruba ayrılmaktadır:

- 1.Geleneksel ter allerji tipi kolinerjik ürtiker,
- 2.Pozitif otolog serum deri testi cevabı ile görülen foliküler tip kolinerjik ürtiker,
- 3.Palpebral anjiyoödemle eşlik ettiği kolinerjik ürtiker,

4. Kazanılmış anhidroz ve/veya hipohidrozun eşlik ettiği kolinerjik ürtiker^{20, 21,22}.

Tanısı uyarı testi ile konulur. Bu testte sıcak banyo ya da egzersiz aracılığıyla vücut sıcaklığı artırılır ve lezyon gelişimi gözlenir.

2.2.2.1.2.2. Akuajenik ürtiker

Vücuda suyun teması ile birlikte ciltte lezyon oluşumu gözlenen, nadir bir kronik indüklenebilir ürtiker çeşididir. Cilde su temasından 20-30 dakika sonra oluşan, 1-3 mm çapında eritem ile çevrili folikülo sentrik kabartılar ile karakterizedir. Hastanın lezyonları su ile temas kesildikten yaklaşık 60 dakika sonra kendiliğinden düzelmektedir. Hastalarda nadiren nefes darlığı ve hışıltı gibi semptomlar görülebilir.

Tanı konulurken öykü önemli bir rol oynamaktadır. Uyarı testi olarak oda sıcaklığındaki su ile ıslatılmış bir bezin hastanın cildine 20 dakika teması sonrasında lezyon varlığı araştırılır. Test yapılırken kullanılan suyun oda sıcaklığında olması önemlidir. Çünkü soğuk ya da sıcak su kullanımı yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir²³.

2.2.2.1.2.3. Temas (kontakt) ürtikeri

Yabancı bir maddenin (kimyasal ajanlar, protein vs.) cilde teması sonrasında ciltte ürtikeryal lezyon gelişmesidir. Hastaların semptomları temastan 30 dakika sonra ortaya çıkmakta ve saatler içinde kendiliğinden düzelmektedir. Patogenezine göre immünolojik, immünolojik olmayan ve miks tip olmak üzere üç alt gruba ayrılmaktadır. İmmünolojik olmayan kontakt ürtikerde hastanın önceden duyarlı olmadığı bir madde ile teması sonrasında semptom gelişmektedir. İmmünolojik tip ise tip 1 hipersensitivite reaksiyonudur. Burada hasta temas edilen madde ile önceden duyarlı olmuştur ve gelişen tip 1 hipersensitivite reaksiyonuna bağlı olarak semptomlar gelişmektedir²⁴.

İmmünolojik olmayan kontak ürtikerinin tanısı için yama testleri kullanılır. Hastanın cildine yapıştırılan yama 15 dakika sonra çıkarılır ve 20, 40 ve 60.dakikalarda lezyon gelişimi değerlendirilir. İmmünolojik kontakt ürtiker tanısında ise deri delme testi ya da alerjen spesifik IgE titreleri kullanılabilir²⁴.

2.2.2.2. Kronik spontan ürtiker

Kronik ürtikerin bu alt grubunda kronik indüklenabilir ürtiklerden farklı olarak hastanın ürtiker ve/veya anjiyoödem semptomlarına neden olabilecek tetikleyici faktör tespit edilememektedir. Kronik spontan ürtikerin tanısı konulurken hastaların ürtiker/anjiyoödem semptomlarının 6 haftadan uzun sürmesi, fiziksel ve diğer ürtiker tiplerinin dışlanması gerekmektedir. Hastalarda hastalığın etiolojisine ışık tutacak araştırmalar yapıldığında genellikle bir sonuç alınamamaktadır. Yapılan çalışmalarda enfeksiyonlar, paraziter infestasyonlar, ilaç ve yiyecek alerjisi gibi bazı durumların KSÜ'lü hastalarda semptomların ortaya çıkmasına neden olabileceğini göstermiştir. Ayrıca yakın zamanda yapılan bazı çalışmalar KSÜ'de otoimmün etioloji olduğunu göstermektedir.²⁵

2.2.3. Anjiyoödem Sınıflaması

Anjiyoödem; kendi içerisinde ürtiker ile birlikte görülen ve ürtiker olmadan görülen anjiyoödem şeklinde iki ana başlıkta incelenmektedir. Ürtiker ile birlikte görülen anjiyoödem başlığında kronik ürtikerler, fiziksel ürtiker ve alerjik ürtiker bulunmaktadır²⁶. Ürtiker olmadan görülen anjiyoödem ise kendi içerisinde kazanılmış ve herediter olarak iki alt başlık olarak incelenebilir^{27,28}. Ürtiker olmadan görülen anjiyoödem çeşitleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Ürtiker olmadan görülen anjiyoödem çeşitleri

1. Kazanılmış
• İdiopatik
• Anjiyotensin çevirici enzim inhibitörü (ACEi) tedavisi ilişkili
• Non-steroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) tedavisi ilişkili
• C1-INH eksikliği
2. Herediter
• Genetik C1-INH eksikliği (Tip 1)
• C1-INH fonksiyon bozukluğu (Tip 2)
• Angiopoetin-1 gen mutasyonu
• Plazminojen gen mutasyonu
• Faktör 12 mutasyonu
• Nedeni bilinmeyen

Kazanılmış anjiyoödem en sık formu ilaç ilişkili görülen anjiyoödemdir. Anjiyoödem en sık neden olan ilaç çeşitleri Anjiyotensin çevirici enzim inhibitörü (ACEi) ve Non-steroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ)'lerdir. ACEi kullanımı sonrasında görülen anjiyoödem anjiyotensin çevirici enzim (ACE)'nin inhibisyonu ile ilişkilidir. Anjiyotensin çevirici enzim inhibitörü (ACEi) ilişkili anjiyoödem görülen hastalarda ilaç tedavisi sonlandırıldıktan sonra hızlı bir şekilde semptomlar gerilemeyebilir²⁸. Non-steroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) ilişkili anjiyoödem ise diğer sık görülen ilaç ilişkili anjiyoödem çeşididir. Non-steroidal anti-inflamatuar ilaç alımı sonrasında siklooksijenaz-1 enzimi inhibisyonu sonucunda arşidonik asit metabolizması, lökotrien/prostaglandin bağlayıcı reseptörlerde bozulma sonrası ya da IgE ilişkili tip 1 hipersensitivite reaksiyonu sonucunda semptomlar ortaya çıkabilir²⁹.

Kazanılmış C1-inhibitör eksikliği nadir görülen anjiyoödem nedenlerindendir. Lenfoproliferatif ya da otoimmün hastalıklara bağlı olarak görülebilir. En sık nedenlerinden birisi önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS). Bu hastalıkta C1 inhibitörünün tüketimine bağlı olarak ya da C1-inhibitöre karşı gelişen otoantikörler sonucunda C1 seviyelerinin azalması görülmektedir. Hastaların anjiyoödem semptomları hematolojik hastalığın başlangıcından uzun yıllar sonra görülebilir^{28,30}.

Kazanılmış anjiyoödemli hastaların büyük bir kısmında altta yatan neden bulunamaz (idiopatik anjiyoödem). Bu hastalar antihistaminik tedaviye verdikleri yanıtı göre histaminerjik ve histaminerjik olmayan şeklinde iki alt gruba ayrılmaktadır²⁷.

Hereditör anjiyoödem (HAÖ) bradikinin ilişkili bir anjiyoödem çeşididir. Hereditör anjiyoödem bazı çeşitlerinin tanısı genetik olarak konulabilmektedir. En önemli nedeni C1-inhibitörünün genetik mutasyonuna bağlı olarak eksikliği (tip 1) ya da C1-inhibitörünün fonksiyonunun bozukluğudur (tip 2). Ayrıca anjiyopoetin, plazminojen, faktör 12'yi kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucunda da hereditör anjiyoödem görülebilmektedir. Tip 1 ve 2 HAÖ otozomal dominant geçişli bir hastalık olup; *SERPING1* genindeki çeşitli mutasyonlar neden olmaktadır. Ayrıca hastaların %20-25'inde *SERPING1* geninde de novo mutasyonlar görülmektedir. Bu iki tipte bir serin proteaz inhibitörü olan C1-INH seviyelerinde ya da fonksiyonunda

azalma görülmektedir. Ancak HAÖ'nün bazı tiplerinde C1-INH seviyeleri normal olabilir (Anjiyopoetin ve plazminojen mutasyonu olan hastalar). Bu iki grup hastaların klinikleri birbiriyle benzerdir⁶.

Hastada tekrarlayan anjiyoödem atakları varlığında HAÖ'den şüphelenilmelidir. Hastanın öyküsündeki ve kliniğindeki bazı durumlar bu şüpheyi güçlendirebilir:

- (1) ailede herediter anjiyoödem varlığı,
- (2) semptomların çocukluk/adölesan döneminde başlaması,
- (3) üst solunum yolu ödemi görülmesi,
- (4) tekrarlayan ve ağrılı abdominal semptomlar;
- (5) antihistamin,epinefrin ve steroid tedavisine yanıtızsız olması ve ürtikerin eşlik etmemesi.

Hastada HAÖ şüphesi kuvvetli ise tanı için serum C1-inhibitörü fonksiyonu, C1-inhibitörü ve C4 seviyeleri ölçülmelidir. *SERPING1* gen sekanslaması tanıya yardımcı olabilir⁶.

2.3 EPİDEMİYOLOJİ

Yapılan çalışmalara göre yetişkinlerin %15-23'ü hayatlarında en az 1 defa akut ürtiker atağı geçirmektedir³¹. Çocuklarda yapılan çalışmalarda ise tüm ürtiker tiplerinin kümülatif insidansının % 3,5-8 olduğu; bu oranın adölesanlarda %16-24'e ulaştığı belirtilmiştir³².

Kronik ürtiker çocuklarda sık görülmemekle birlikte yapılan çalışmalarda insidansının %1,8 olduğu belirtilmiştir³³. Çocuk ve yetişkin popülasyonda yapılan bir meta-analizde kronik ürtikerli hastaların %14,9'unun kronik indüklenabilir ürtiker tanısı olduğu; diğer hastaların ise kronik spontan ürtiker tanısı olduğu belirtilmiştir³⁴. Kronik ürtiker tanısı alan çocuklarda erkek ve kadın cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır³⁵.

Anjiyoödem epidemiyolojisi için veriler az olmakla birlikte yapılan tek merkezli bir çalışmada prevalans %1,7 olarak belirtilmiştir. Bu hastaların % 55,7'si idiopatik anjiyoödem, %24,3'ü ilaç ilişkili anjiyoödem, %15,7'si C1 inhibitör

eksikliği olarak raporlanmıştır³⁶. Herediter anjiyoödem tip 1 ve 2'nin insidansı ise yaklaşık 1/50000 olarak belirtilmiştir⁶.

2.4. ETİYOLOJİ

2.4.1. Akut Ürtiker Etiyolojisi

Çocukluk çağında görülen akut ürtikerin birçok sebebi bulunmaktadır. Bu sebeplerden en sık görüleni viral enfeksiyonlar olarak bildirilmiştir³⁷. Ayrıca; bakteriyel enfeksiyonlar, uyuz, bazı antibiyotikler, yiyecek ve içecekler, lateks gibi birçok sebebi olabilir. Akut ürtiker nedenlerinden bazıları Tablo 4'te verilmiştir³⁸.

Viral enfeksiyonların akut ürtiker ile ilişkisini araştıran bir derlemede herpesviridae ailesinde yer alan *Sitomegalovirus*, *Human herpes virus-6* ve *Epstein-Barrvirus*'lerinin çocuklarda akut ürtiker ile daha sık ilişkisinin olduğu belirtilmiştir. Hastaların iyileştikten sonra akut ürtiker semptomlarının ortadan kaybolduğu gözlenmiştir³⁹.

Tablo 4: Akut ürtiker nedenleri

- İdiopatik
- Viral enfeksiyonlar (*Adenovirus*, *Sitomegalovirus*, *Enterovirus*, *Epstein-Barr virüsü*, *Herpes simplex virüsü*, *İnfluenza A...*)
- Bakteriyel enfeksiyonlar (Grup A beta hemolitik streptokoklar, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*)
- Diğer enfeksiyon/enfestasyonlar (uyuz, sıtma, *Mycoplasma* ...)
- İlaçlar (Antibiyotikler, anti_TNF alfa ilaçlar, NSAID, ACEi, Proton pompa inhibitörleri, Parasetamol, iyodin ve gadolinyum bazlı kontrast maddeler...)
- Yiyecek/içecekler (süt, yumurta, meyveler, fındık gibi kuruyemişler...)
- Diğer nedenler (Lateks, sistemik lupus eritematozus, böcek ısırığı...)

İlaçlar arasında en sık ürtiker nedenleri ACEi, antibiyotik ve NSAİİ'ler olarak göze çarpmaktadır^{40,41}.

Birçok yiyecek akut ürtikere neden olabilmektedir. Altı aydan küçük süt çocuklarında inek sütü alerjisi akılda bulundurulmalıdır⁴².

2.4.2. Kronik ürtiker etiyolojisi

Kronik ürtiker; semptomların ortaya çıkmasını sağlayacak indükleyicinin varlığına göre kronik indüklenabilir ve kronik spontan ürtiker olarak ikiye ayrılmaktadır. Kronik indüklenabilir ürtikerde etiyolojiye bakıldığında fiziksel uyarıcılar, psikolojik stres ve ilaçların öne çıktığı görülmektedir⁴³. Sıcak, soğuk, terleme, su, titreşim, ışık, egzersiz gibi fiziksel uyaranlar sık görülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda psikolojik stresi yüksek olan kişilerde daha ciddi semptomların olduğu belirtilmiştir⁴⁴.

Hashimoto tiroiditi, hipertiroidi, Sjögren sendromu, Sistemik lupus eritematozus, Romatoid artrit ve tip 1 Diyabetes mellitus gibi otoimmün kökeni olan hastalıkların kronik ürtikerli hastalarda sıklıkla görülmesi kronik ürtiker ile otoimmünite arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir^{45,46}. Kronik ürtiker tanısı alan hastalarda otoimmün hastalıkların tanısı genellikle birkaç dekad sonra konulmaktadır. Tiroid hastalıkları ile kronik ürtiker arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada KÜ'lü hastalarda hipotiroidizm insidansı %9,8; hipertiroidi insidansı %2,6 olarak bulunmuştur⁴⁶. Ayrıca KÜ'lü hastalarda antiperoksidaz ve anti mikrozomal tiroid antikorlarının normal popülasyona göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur^{47,48}. Kronik ürtikerli hastalarda tiroid oto antikorları dışında diğer oto antikor pozitifliği de görülebilmektedir. Çocuklarda yapılan diğer bir çalışmada anti-nükleer antikor (ANA) pozitiflik oranı % 13,8 olarak gözlenmiştir²⁵. Ayrıca immünoglobulin E (IgE)'ninFc fraksiyonuna karşı gelişen IgG tipindeki anti-FcεRI antikorları da kronik ürtikerli hastaların serumlarında anlamlı ölçüde daha yüksek olarak gösterilmiştir⁴⁹. Yine anti-FcεRI ile ilgili bir çalışmada bu antikorun pozitif olduğu kronik ürtikerli hastalarda semptomların süresi ve şiddetinin daha fazla olduğu belirtilmiştir⁵⁰. Ayrıca serum oto antikorları olan kronik ürtikerli hastaların serumlarında HLA-DR2 antijeni yüksek titrede bulunmuştur⁵¹.

Enfeksiyonların akut ürtiker etiyolojisindeki rolü g   l  olmakla birlikte, K  ile enfeksiyonlar arasındaki ilişki net değildir. Birçok enfektif ajanın K  ile ilişkisi araştırılmış olsa da en çok yayın gastrointestinal sistem, üst solunum yolu ve di  enfeksiyonları yapan ajanlara aittir⁵². Gastrointestinal sistem enfeksiyonlarından *Helicobacter pylori*'nin K  ile ilişkisi arasında g   l  kanıtlar bulunmaktadır. Federman ve ark. yaptığı bir derlemede K 'l  hastalarda *H.pylori* eradikasyonu sağlandıktan sonra hastaların semptomlarının ortadan kaybolduğu belirtilmi tir⁵³. Gastrointestinal enfeksiyonlardan *Yersinia* ve *Norovirus* enfeksiyonunun kronik ürtiker ile ilişkili olabileceğini gösteren raporlar mevcuttur^{54,55}. Bölgesel di  enfeksiyonlarının tedavi edilmesinin kronik ürtiker hastalarında semptomları iyile tirdi i gösterilmiştir. Ayrıca nazal *S.aureus* ta ıyıcılı ının ve *Streptococcuspp.* ile olan tonsilit ve farenjit olgularının kronik ürtiker ile ilişkisi olduğu belirtilmi tir⁵².

Akut  rtikerdeki kadar olmasa da, ilaçlar K  etiyolojisinde rol almaktadır. Kronik  rtiker ile ilişkilendirilen ilaçlar NSA 'ler ve beta-laktam grubu antibiyotikler örnek olarak verilebilir⁵⁶.

Bazı yiyecek grupları ile K  arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. İmmünoglobulin E ilişkili reaksiyonlar ya da ps doalerjik reaksiyonlar sonucunda K  hastalarında semptomların artabileceği raporlanmıştır. En sık reaksiyona neden olan yiyecekler arasında balık, fındık türevi kuruyemi ler, peynir, besin katkı maddeleri örnek verilebilir⁵⁷.

2.5. PATOGENEZ

Ürtiker, kütanöz mast hücrelerinin aktivasyonu ile gerçekleşen bir hastalıktır. Mast hücrelerinin aktivasyonu sonucunda degranülasyon gerçekleşir. Degran lasyonda histamin, proteazlar, bazı sitokinler, platelet aktive edici faktörler ve ara ıdonik asit metabolitleri salınır. Ortama salınan bu maddeler vasküler geçirgenliği artırır ve vazodilatasyona neden olur; bunun sonucunda ciltte kızarıklık ve kaşıntı meydana gelir⁵⁸.

Mast hücre degranülasyonu CD4⁺ lenfositlerin, monositlerin, nötrofillerin, eozinofillerin ve bazofillerin infiltrasyonuna neden olur. Ayrıca interlökin (IL)-4, IL-

5 ve interferon-gama gibi sitokinlerin salınımını sağlar. Bu durum T yardımcı tip 1 ve tip 2 (Th1, Th2) hücrelerin cevabını düşündürmektedir^{59,60}. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, ürtikeryal lezyonlar incelendiğinde TH2 hücrelerinden salınan IL-33,IL-25, timik stromal lenfopoetin, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve kalsitonin gen ilişkili peptid varlığı gösterilmiştir^{61,62}.

Ürtikeryal lezyonlarda aktive olan mast hücrelerinin iki çeşidinin olduğu bildirilmiştir: MC_T (triptaz pozitif, kimaz negatif) ve MC_{TC} (triptaz pozitif, kimaz pozitif). MC_T genellikle akciğer alveollerinde ve bağırsak mukozasında bulunurken; MC_{TC} daha çok deri, bağırsak submukozası ve tonsillerde gözlenmektedir. Bu iki hücre tipi IgE bağımlı stimülasyon ile aktive olmaktadır. IgE, bu hücrelerdeki yüksek afiniteli IgE reseptörü olan FcεRI'ya bağlanır ve bunun sonucunda hücre içi sinyal kaskadları aktive olarak mast hücre aktivasyonuna ve degranülasyona neden olur⁵⁹.

Kronik ürtikerin patogenezinde rol oynayabileceği düşünülen diğer bir durum oto immünitedir. Oto immünitenin KÜ nedenlerinden birisinin olabileceği ilk olarak 1980'li yıllarda bu hastalarda anti-IgE olarak davrandığı belirlenen serum faktörlerinin keşfedilmesi ile ortaya atılmıştır⁶³.Yapılan çalışmalarda KÜ'lü hastaların yaklaşık yarısında otolog serum deri testinin (OSDT) pozitif olarak görüldüğü belirtilmiştir⁶⁴. Bunun yanı sıra KÜ'lü hastaların serumlarında IgE'ninFc fraksiyonuna karşı gelişen IgG türündeki antikorların; sağlıklı kişilerde doz bağımlı olarak bazofillerden histamin salgılatığı belirlenmiştir⁴⁹.Anti-FcεRI adı verilen bu antikorlar IgG yapısındadır.

Her ne kadar KÜ patogenezinde eozinofillerin rolü net olarak bilinmese de; bazofillerin KÜ patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bazofiller yüzeylerindeki IgE reseptörleri aracılığı ile IL-4, IL-13, IL-31 gibi sitokinleri sentezleyebilmektedir.Ayrıca KÜ hastalarında görülen bazopeninin kandaki bazofillerin cilde göçü ve aktivasyonu sonrası olabileceği düşünülmektedir³. Bazopeninin derinleşmesi ile ürtiker aktivasyon skorlarında artış arasında ilişki varlığı gözlenmiştir⁶⁵.

2.6. AYIRICI TANI

Ürtiker birçok hastalık ile karışabilmektedir. Tablo 5’de buna ilişkin bazı örnekler verilmiştir⁴⁵

Tablo 5: Ürtiker ayırıcı tanısı

• Böcek ısırığı • Atopik dermatit • Büllöz pemfigoid • Kontakt dermatit • Eritema multiforme • İlaç reaksiyonları • <i>Henoch-Schönlein</i> purpurası • Mastositom • Mastositozis • Morbiliform ilaç reaksiyonları • Pitriazis rosea • Ürtikerya pigmentosa • Viral ekzantem
--

2.7. TEDAVİ

2.7.1. Akut ürtiker tedavisi

Akut ürtiker medikal tedavisinde ilk seçenek ikinci kuşak H₁ antihistaminiklerdir. Günde tek doz olarak tedaviye başlanır ve cevap durumuna göre günde dört doza kadar yükseltilebilir. Eğer maksimal tolere edilen dozda yanıt alınamaz ise H₂ antihistaminik tedaviye geçilebilir (simetidin, famotidin vb.). Antihistaminiklere yanıt alınamayan ağır vakalarda kortikosteroid tedavisi 0,5-1 mg/kg/gün dozunda olacak şekilde 3-10 gün olarak verilebilir⁴⁵.

Medikal tedaviye ek olarak saptanabilen tetikleyici durumlar varlığında hastanın bu tetikleyicilerden uzaklaştırılması önerilir. Akut anjiyoödem tedavisi çoğunlukla akut ürtiker tedavisi ile benzerdir. Ancak kortikosteroid tedavi daha sık

kullanılabilir. Anjiyoödem ve anafilaksi öyküsü olan hastalarda hava yolu açıklığı tehlike altına girebileceği için bu hastaların epinefrin enjektörlerinin yanlarında bulundurulması tavsiye edilmelidir⁴⁵.

2.7.2. Kronik ürtiker tedavisi

2.7.2.1.Genel önlemler

Kronik ürtiker tedavisinde ana hedefler; hastalığın altında yatan nedenlerin tespiti ve tedavi edilmesi, hastalığı şiddetlendiren faktörlerin ortadan kaldırılması, mast hücre aktivasyonunu engelleyecek medikal tedavinin başlanması olarak sayılabilir.

İlaçlar bazı KÜ hastalarında semptomları ortaya çıkaran nedenler arasında olabilmektedir. Özellikle aspirin, NSAİİ'ler ve beta-laktam antibiyotiklerin yasaklanması bazı KÜ hastalarının semptomlarını azaltmaktadır.

Özellikle KIÜ hastalarında ürtikeryal semptomlara neden olan fiziksel uyaranların ortadan kaldırılması tedavide önemli bir rol oynamaktadır. Bu uyaranların semptom geliştirme eşiğinin bilinmesi hastanın tedavisini yönlendirirken önemli derecede kolaylık sağlayabilir. Örneğin solar ürtikeri olan bir kişide hangi ışık dalga boylarının semptom oluşturduğunun bilinmesi hastanın uygun bir güneş kremi seçmesi ve evindeki ampullerin uygun seçilmesi sonucunda semptom ve şikayetlerinin azalmasına yol açacaktır.

Kronik spontan ürtiker etiyolojisinde inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklar bulunmaktadır. Enfeksiyöz hastalıklardan *H.pylori*; inflamatuvar hastalıklardan *Hashimoto* tiroiditi, *Sjögren* sendromu, sistemik lupus eritematozus gibi hastalıkların tedavisi KSÜ hastalarında semptomların azalmasını sağlamaktadır^{45,53}.

İmmünoglobulin E ilişkili yiyecek alerjisi nadiren de olsa KSÜ'nün altında yatan nedeni olabilir. Eğer hastada bu tarz bir alerji tanımlanmış ise alerjeni içeren yiyeceklerin diyetten çıkarılması önem taşımaktadır⁵.

2.7.2.2. İlaç tedavisi

Kronik ürtikerin medikal tedavisindeki ana hedef mast hücre mediyatörlerinin etkisinin azaltılarak hastada semptomların azalması/ortadan kaldırılmasıdır. Ürtiker

ile ilişkili birçok semptom endotel hücreleri ve sinir uçlarındaki H1 histamin reseptörlerinin uyarılması ile olmaktadır. Bu nedenle H1 reseptörlerini bloke eden antihistaminik ajanlar ile tedaviler bu hastalarda ilk seçenek olarak göze çarpmaktadır. Ayrıca yakın zamanda ürtiker patogenezinin aydınlatılması ile antihistaminik ajanların dışında anti-IgE ajan olan omalizumab, lökotrien antagonistleri, immünsüpresif etkileri olan siklosporin A gibi tedavi seçenekleri KÜ hastalarının tedavilerinde yer almaya başlamıştır⁵.

2.7.2.2.1. H1 antihistaminikler

H1 histamin reseptörünü bloke ederek etki gösteren bu ilaçlar kendi içerisinde iki gruba ayrılmaktadır. Birinci kuşak olarak tanımlanan antihistaminikler (difenhidramin, hidroksizin, meklizin, feniramin vb.) uzun süre ürtiker tedavisinde kullanılmıştır. Birinci kuşak antihistaminiklerin en önemli yan etkileri santral sistemine geçtikleri için sedasyon etkilerinin olması ve antikolinerjik etkilerinin fazla olmasıdır. Ayrıca birçok ilaç ile etkileşimleri bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle ikinci kuşak H1 antihistaminiklerin bulunmasından sonra birinci kuşak antihistaminiklerin kullanımı yavaş yavaş terk edilmiştir.

İkinci kuşak H1 antihistaminiklerin sedasyon ve antikolinerjik etkileri ya çok azdır ya da hiç bulunmamaktadır. Bu nedenle KÜ hastalarında özellikle uzun süreli kullanımda ilk tercih ilaçlar olarak görülmektedirler. Çocuklarda KÜ tedavisinde kullanılan ikinci kuşak H1 antihistaminik ilaçlar Tablo 6’da verilmiştir.

Kronik ürtiker ile ilişkili kılavuzlarda tedavide ilk seçenek olarak sedatif özelliği olmayan ikinci kuşak antihistaminik ajan tedavisi önerilmektedir. Bu tedavi altında iki hafta hasta gözlemlendikten sonra semptomlarında iyileşme saptanmaz ise mevcut antihistaminik dozunun dört kata kadar artırılması düşünülebilir. Doz artırımına rağmen 1-4 hafta sonra semptomlar devam ediyor ise tedaviye ikinci bir ajan eklenir ya da kısa süreli kortikosteroid tedavisi düşünülebilir⁵.

Tablo 6: İkinci kuşak H1 antihistaminikler

- Setirizin
- Levosetirizin
- Loratadin
- Desloratadin
- Feksofenadin
- Akrivastin
- Rupatadin
- Bilastin
- Ebastin

2.7.2.2.2. Lökotrien reseptör antagonistleri

Lökotrien reseptör antagonistleri KÜ tedavisinde kullanılan ilaç gruplarından birisidir. Bu grup ilaçların içinde montelukast ve zafirlukast bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada antihistaminik tedaviye eklenen montelukast tedavisinin sadece antihistaminik tedaviye göre yaşam kalitesini iyileştirdiği ancak ürtikeryal atak sayısında iki tedavi seçeneğinin benzer etkileri olduğu gösterilmiştir⁶⁶. De Silva ve ark. yaptığı bir derlemede ise lökötrien reseptör antagonistlerinin tek başına antihistaminik tedavi ya da plasebo ile bir farkının olmadığı; ancak antihistaminik tedavi ile kombine edildiğinde hastalarda daha etkili olduğu belirtilmiştir⁶⁷. Kılavuzlarda lökötrien reseptör antagonistlerinin yüksek doz antihistaminik tedaviye cevapsız olan KÜ olgularında tedaviye eklenebileceği belirtilmektedir⁵.

2.7.2.2.3. Sistemik kortikosteroidler

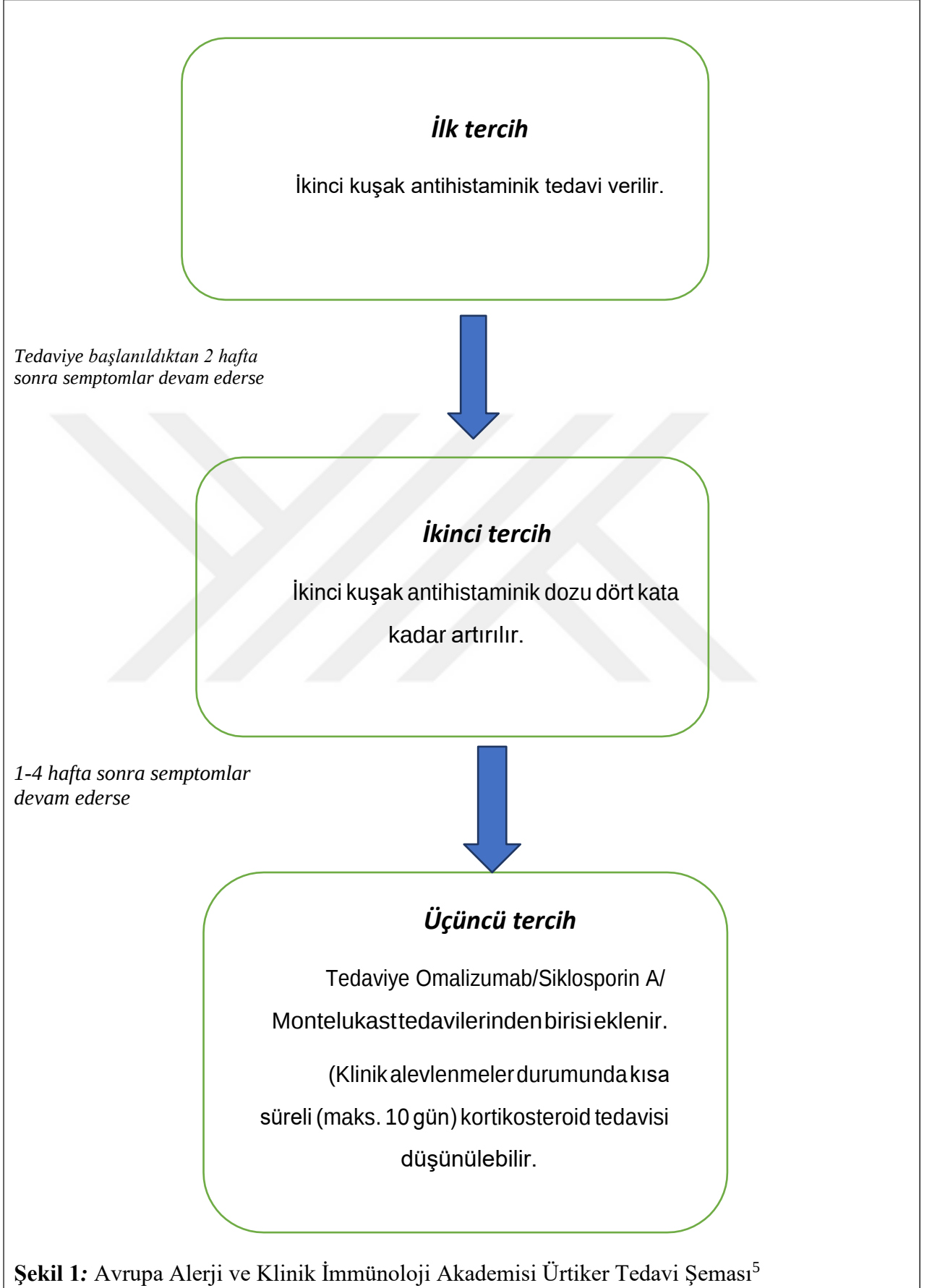
Kronik ürtiker tedavisi ile ilgili kılavuzlarda uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavisi yan etki profili nedeniyle önerilmemektedir. Ancak KÜ alevlenmeleri gözlenen hastalarda kısa süreli ve mümkün olan en düşük dozda sistemik steroid tedavisi denenebilir. Topikal steroidlerin KÜ tedavisinde yeri bulunmamaktadır⁵.

2.7.2.2.4. Omalizumab

Omalizumab; IgE'ye karşı oluşturulmuş rekombinant monoklonal bir antikordur. Yapılan çalışmalarda antihistaminik tedaviye dirençli olan KÜ hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir⁶⁸⁻⁷¹. Kılavuzlarda yüksek doz antihistaminik tedaviye dirençli olan hastalarda antihistaminik tedaviye ek olarak omalizumab tedavisinin verilebileceği belirtilmiştir. Serum IgE seviyesinden bağımsız olarak 12 yaş üzeri hastalarda 150-300 mg/ay şeklinde tedaviye eklenebilmektedir⁵.

2.7.2.2.5. Siklosporin A

Siklosporin A'nın mast hücrelerinden ve bazofillerden histamin gibi mediatörlerin salınımını engellediği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir^{72,73}. Siklosporin A ve H1 antihistaminik kombinasyonunun KÜ hastalarının tedavisinde etkili olduğu gözlenmiş; ancak yüksek yan etki profili nedeniyle standart tedavi olarak verilmesi önerilmemektedir^{5,74,75}. Sadece yüksek doz antihistaminik tedaviye cevapsız olan seçilmiş KÜ hastalarında tedaviye eklenmesi düşünülebilir⁵.



3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın tipi

Çalışmamız prospektif, gözlemsel vaka serisidir.

3.2. Hastaların ve verilerin toplanması

Çalışmaya hasta grubu için Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji kliniğine başvuran KSÜ tanılı hastalardan çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan 33 çocuk alındı. Kontrol grubu için Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sağlam Çocuk polikliniğine başvuran ve kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 33 çocuk dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm çocuklardan ve ebeveynlerinden yazılı onam alındı.

Çalışmamız için Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 29.12.2020 tarih ve 48670771-514.10 sayı ile onay alınmıştır.

3.3. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri

3.3.1. Dahil edilme kriterleri

- Kronik spontan ürtiker tanılı çocuklar
- 6-18 yaş arasında olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek
- Ek alerjik hastalığı olmamak
- Kontrol grubu için herhangi bir kronik hastalığı olmamak, 6-18 yaş aralığında olmak ve çalışmaya katılmayı kabul etmek

3.3.2. Dahil edilmeme kriterleri

- Çalışmaya katılmayı kabul etmemek
- Hasta grubu için kronik spontan ürtiker tanısı olmaması
- Kontrol grubu için eşlik eden ek kronik ve/veya alerjik hastalığın olması

3.4. Klinik ve laboratuvar değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen çocuklardan yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), ailede atopi öyküsü varlığı, KSÜ tanısı olanlarda takip süresi ve KSÜ nedeniyle kullandığı ilaçlar, tansiyon arteriyel (TA) bulguları (sistolik ve diyastolik) ilk vizitte değerlendirildi ve kayıt altına alındı. Vücut kitle indeksi hesaplanması için kilogram olarak ölçülen vücut ağırlığının metre olarak ölçülen boyun karesine bölünmesi formülü kullanıldı. Çocukların sistolik ve diyastolik TA değerleri yaşa uygun persentil değerleri ile karşılaştırıldı ve hipertansif aralıkta olmadıkları belirlendi. Persentile özgü TA değerleri Amerikan Pediatri Akademisinin 2017 yılında yayınladığı ‘ Çocuk ve Adölesanlarda Yüksek Kan Basıncının Taranması ve Yönetimi’ adlı kılavuzdan alındı⁷⁶.

Hastalardan önceden başka nedenlerle istenilen ve dosyasında bulunan laboratuvar parametreleri (beyaz küre sayısı, hemoglobin, hematokrit, platelet sayısı, ortalama platelet volümü, eozinofil sayısı, eozinofil yüzdesi, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, C-reaktif protein, 25-OH vitamin D seviyesi, antinükleer antikor varlığı, serum total IgE, *Helicobacter pylori* antijen varlığı, tiroid stimulan hormon miktarı, serbest T4 ve anti tiroid peroksidaz antikoru varlığı) kayıt altına alındı. Çalışmaya katılan çocuklardan ek kan tetkiki istenmedi.

3.5. Ürtiker aktivite skoru-7 (ÜAS-7)

Kronik spontan ürtiker hastalarında hastalık şiddetini değerlendirmek için en sık kullanılan ölçeklerden birisidir⁵. Bu skarlama sisteminde hastada oluşan kaşıntı, kabarıklık hasta ve ailesi tarafından değerlendirilir ve günlük olarak not edilir. Günlük skarlama ile 0-6 arasında skor verilerek 7 gün boyunca yapılan değerlendirme sonrasında 0 ile 42 arasında toplam skor elde edilmiş olur. Skorlar ise kendi içerisinde;

- 0-6: Kontrol altında
- 7-15: Hafif
- 16-27: Orta
- 28-42: Ağır

olarak sınıflandırılır⁷⁷.

3.6. Ekokardiyografik değerlendirme

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki çocuklara ekokardiyografik görüntüleme yapıldı. Tüm görüntüler General Electric S60N (GE HealthCare, Chicago, Illinois, USA) prototip cihazla hastaların yaş ve kilosuna göre 3S ve 6S problemleri ile alındı. 6S prob ile çoklu açılardan ve M-mod kullanılarak ölçümler alındı. Çalışmaya katılan tüm çocuklardan standart olarak parasternal uzun ve kısa aks, apikal 2-3 ve 4 boşluk, subkostal ve suprasternal pencerelerden görüntüler alındı ve kayıt edildi. Hastalardan ekokardiyografik görüntülemeye sonrakı 1 saat içerisinde 12 derivasyon elektrokardiyografi kaydı alındı. Elektrokardiyografik kayıtlar Cardioline arzl100view marka cihaz ile alındı.

Parasternal uzun akstan alınan görüntülerden interventriküler septum, sol ventrikül arka duvar, sistol sonu ve diyastol sonunda sol ventrikül kavite çapları hesaplandı. Sol ventrikül kavite çaplarının vücut yüzey alanına göre persentil değerlendirmesi Pettersen ve ark. yapmış olduğu çalışmaya göre belirlendi⁷⁸. Hastaların ejeksiyon fraksiyonu uzun aks M-mod ölçümleri kullanılarak yapıldı. Çoklu ekokardiyografi görüntüleri alınarak sol ventrikül işlevi genel olarak şu şekilde sınıflandırıldı: normal işlev ($EF \geq \%55$), hafif işlev bozukluğu ($EF \%41-55$), orta düzeyde işlev bozukluğu ($EF \%31-40$) ve şiddetli disfonksiyon ($EF \leq \%40$)⁷⁹.

Apikal 2-3 ve 4 boşluk görüntülerden aort, mitral, pulmoner ve triküspit kapakların açılımı ve yetersizlik akımı varlığı değerlendirildi. Yetersizlikler; yetersizlik yok, hafif, orta ya da ileri olarak Amerika Ekokardiyografi Cemiyetinin 2017 tarihli kapak yetersizliklerinin değerlendirmesi kılavuzuna göre yapıldı⁸⁰. Triküspit anular düzlem sistolik hareketi (Tricuspid annular plane systolic excursion-TAPSE) sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu belirten bir parametredir. TAPSE ölçümleri apikal 4 boşluk görüntülerde kursorüntriküspitanuluslateraline yerleştirilmesinden sonra triküspitanulusunun diyastol sonu ile pik sistol arasındaki hareketinin M-mod ile milimetre cinsinden hesaplanması şeklinde alınmıştır. TAPSE değerinin yaş ve vücut yüzey alanına göre normal değerleri Paytoncu ve ark. tarafından yapılan çalışmadan alınmıştır⁸¹. TAPSE için alınan referans değerler Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Türk çocuklarda TAPSE değerin referans aralıkları (Paytoncu ve ark.'dan alıntılanmıştır⁸¹)

<i>Yaş</i>	<i>TAPSE (mm)</i>			<i>TAPSE/m² (mm/m²)</i>		
	<i>Ortalama</i>	<i>Median</i>	<i>SD</i>	<i>Ortalama</i>	<i>Median</i>	<i>SD</i>
<i>0-30 gün</i>	9.06	9.26	1.8	41.34	41.26	8.96
<i>1-3 ay</i>	12.1	12.2	2.21	42.34	42.43	7.08
<i>3-6 ay</i>	13.44	13.6	2.12	39.07	37.95	6.63
<i>6-12 ay</i>	15.41	15.5	2.34	37.71	37.47	6.09
<i>1-2 yıl</i>	16.52	16.3	2.22	33.25	32.49	4.41
<i>2-4 yıl</i>	17.09	16.9	2.2	27.93	27.13	4.65
<i>4-6 yıl</i>	18.11	17.8	2.27	23.91	23.62	3.89
<i>6-8 yıl</i>	18.77	18.4	2.45	19.49	19.72	3.16
<i>8-10 yıl</i>	19.56	19.15	2.78	17.37	17.17	2.9
<i>10-13 yıl</i>	20.3	20.4	2.88	14.82	14.58	2.83
<i>13-17.5 yıl</i>	21.52	21.2	3.61	12.7	12.53	2.37
TAPSE: triküspit anular düzlem sistolik hareketi, mm: milimetre, mm/m ² : milimetre/metrekaare, SD: standart deviasyon						

Çalışmaya katılanlarda standart ekokardiyografik görüntülemeye ek olarak sol ventrikül strain görüntüleme, karotis intima-media kalınlığı ölçümü, sol ventrikül miyokardiyal performans indeksi ve distensibilite değerlendirmeleri yapılmıştır. Sol ventrikül strain görüntüleme sol ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirme için yapılan bir yöntem olup; klasik ejeksiyon fraksiyon ölçümü ile yapılan değerlendirmeye göre sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki bozulmaları daha erken dönemde gösterebilmektedir⁸². Strain ölçümleri ekokardiyografi kılavuzluğunda alınan apikal 2-3 ve 4 boşluk görüntülerinden alındı. Global longitudinal strain için yaşa göre normal değerleri Levy ve ark. yapmış oldukları çalışmadan alındı⁸³. Çalışmada hesaplanan GLS değerleri yaşa göre normal ve azalmış şeklinde iki gruba ayrıldı. GLS için alınan referans değerleri Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: Yaşa göre normal sol ventrikül global longitudinal strain değerleri (Levy ve ark. çalışmasından alınmıştır⁸³)

<i>Yaş</i>	<i>Ortalama GLS (CI)</i>
<i>0-1 yıl</i>	-18.7 (-20.8 -- -16.7)
<i>2-9 yıl</i>	-21.7 (-23 -- -20.5)
<i>10-13 yıl</i>	-20 (-20.8 -- -19.1)
<i>14-21 yıl</i>	-19.9 (-20.6 -- -19.2)
GLS: Global longitudinal strain, CI: confidence interval	

Karotis ultrasonografisi Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin belirlemiş olduğu standartlara göre yapıldı⁸⁴. Karotis arterden yapılan ölçümler ile distensibilite hesaplandı. Distensibilitenin hesaplanması için kullanılan formül;

Distensibilite (cm². dyn⁻¹) = 2 × (sistolik arter kalınlığı – diyastolik arter kalınlığı) / (diyastolik arter kalınlığı × nabız basıncı)

Hastalarda miyokardiyal performans indeksi; (izovolümetrik relaksasyon zamanı+ izovolümetrik kontraksiyon zamanı) / ejeksiyon zamanı formülü ile hesaplandı.

3.7. İstatistiksel analiz

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS (Version 22 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programında bilgisayara aktarıldı ve analiz edildi. Veriler değerlendirilirken sürekli değişkenler parametrik (normal dağılıma uyuyor) ise ortalama ± standart sapma ile parametrik değilse ortanca (minimum ve maksimum değer) ile ifade edildi. Frekans veriler ise sayı ve yüzde (%) ile ifade edildi. İstatistiksel analizlerde ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Ölçümsel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmasında parametrik veriler Student T Testi, non-parametrik verilerde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İki den fazla grubun karşılaştırmasında non-parametrik ölçümsel veriler için Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Frekans verilerin karşılaştırmasında ise Ki Kare Testi ile yapıldı. Ölçümsel veriler arasındaki doğrusal ilişki varlığını belirlemek için analizlerinde non-parametrik yöntem olan Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 33 hastanın yaş ortalaması $137,3 \pm 34,5$ (min:77 - max:209) aydı ve hastaların 18 (%54,5)'i erkek, 15(%45,5)'i kızdı. Erkeklerin yaş ortalaması $141,2 \pm 39,6$ ay iken, kızların yaş ortalaması $132,6 \pm 27,7$ aydı ve cinsiyetler arasında yaş açısından istatistiksel farklılık yoktu ($p=0,48$). Hastaların ortalama takip süresi $11,2 \pm 5,7$ (min:2 -max:24) aydı. Kullandıkları ilaçlar değerlendirildiğinde 13(%39,4)'ünün standart doz anti-histaminik, 10(%30,3)'unun yüksek doz anti-histaminik ve montelukast kombinasyonu, 6 (%18,2)'sının yüksek doz anti-histaminik ve 4 (%12,1) hastanın ise omalizumab kullandığı belirlendi. Hastaların ÜAS-7 ortalaması $14,2 \pm 9,5$ ve ortancası ise 11 (min:4-max:35) (Q1:6,5-Q3:19) olarak hesaplandı ve alınan skorlara göre 8 (%24,2)'inin kontrol altında olduğu, 13 (%39,4)'ünün hafif, 7(%21,2)'sinin orta ve 5 (%15,2) hastanın ise ağır şiddette olduğu belirlendi. Yapılan incelemede 12 (%36,4) hastada ANA pozitifliği ve 3 (%9,1) hastada ise *H. Pylori* pozitifliği olduğu tespit edildi. Antinükleer antikor pozitifliği gözlenen hastaların hepsinden anti-dsDNA istenmiş ve hepsi negatif olarak sonuçlanmıştır.

Çalışmanın kontrol grubuna ise 16 (%48,5) 'sı erkek ve 17 (%51,5)'i kız toplam 33 hasta dahil edildi. Erkeklerin yaş ortalaması $135,1 \pm 32,9$ ay iken, kızların yaş ortalaması $144,0 \pm 42,0$ aydı ve cinsiyetler arasında yaş açısından istatistiksel farklılık yoktu ($p=0,51$). Kontrol grubundaki hastalarda anti-histaminik ilaç kullanımı yoktu. Kontrol grubundaki çocuklarda ANA ve *H.pylori* varlığı değerlendirilmedi. Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında her iki değişken açısından istatistiksel anlamlı farklılığın olmadığı belirlendi ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun bazı açısından değerlendirilmesi

Değişken	Hasta (n:33)	Kontrol (n:33)	P
Yaş (ay) (ort ± ss)	137,3 ±34,5	139,7 ±37,6	0,78*
Cinsiyet n (%)	Erkek	16 (48,5)	0,62**
	Kız	17 (51,5)	
VKI kg/m ² (ort ± ss)	20,2 ±3,9	19,2 ±3,4	0,28*
VKİ grup n (%)	Zayıf (<18,5)	14 (42,4)	0,72**
	Normal	16 (48,5)	
	Fazla kilolu	3 (9,1)	

ss: standart sapma, VKİ: vücut kitle indeksi* Student t s-testi ** Ki kare testi

Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında (Tablo 10) anlamlı farklılık görülmedi. Kontrol grubundan ek tetkik istenmediği için serum total IgE, TSH, serbest T4 ve anti TPO değerleri açısından hasta grubu ile karşılaştırılma yapılamadı.

Tablo 10: Kan Biyokimyası

Değişken	Hasta (n:33) Ortanca (min- max)	Kontrol (n:33) Ortanca (min- max)	p
WBC (10 ³ /mm ³)	7.82 (5.46-15.11)	7.51 (4.19-18.2)	0,53
Hb (gr/dl)	13,6 (9-17,2)	13,3 (9,5-16,3)	0,10
Hct (%)	40 (30-49,9)	39,1 (29,4-48,0)	0,25
PLT (10 ³ /mm ³)	286(189-565)	271 (194-519)	0,51
MPV (fL)	9,5 (8,0-11,4)	9,0 (7,3-11,5)	0,37
Eozinofil	130 (0-490)	145 (20-410)	0,24
Eozinofil yüzdesi (%)	1,5 (0-7,5)	2,1 (0,2-7,9)	0,47
OHvitD (mcg/L)	20 (8,7-100)	-----	
Nötrofil	4230 (2560-11200)	3740 (1980-15490)	0,33
Lenfosit	2670 (1510-4550)	2405 (1370-4760)	0,47
Nötrofil/lenfosit oranı	1,6 (0,8-4,9)	1,5 (0,6-9,0)	0,76
Trombosit /lenfosit oranı	118,9 (58,8-270,3)	118,0 (50,4-211,3)	0,66
CRP (mg/L)	2,0 (0,2-23,4)	2,6 (0,05-29,4)	0,85
SerumIgE (kU/L)	86,0 (9,5-873,0)	----	
TSH (mU/L)	2,4 (0,6-9,1)	-----	
Serbest T4 (ng/L)	9,2 (0,9-13,6)	-----	
Anti-TPO (kU/L)	0,9 (0,2- 986,0)	-----	
Anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikor, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, WBC: Beyaz küre sayısı Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, PLT: Platelet sayısı, MPV: Ortalama platelet hacmi CRP: C-reaktif protein, 25-OH vit D: 25-hidroksi vitamin D			

Tablo 11: Fizik muayene ve ekokardiyografi parametreleri

Değişken	Hasta (n:33) Ortanca(min-max)	Kontrol (n:33) Ortanca(min-max)	P
Sistolik(mmHg)	110 (90-125)	110 (90-125)	0,66
Diastol (mmHg)	70 (60-85)	70 (60-80)	0,30
GLS	-19,5 (-22,4_ -16,6)	-18,5 (-22 _-16,5)	0,25
Distensibilite	17,8 (16 - 20)	17,5 (16,5 - 20)	0,91
LVMPI	0,45 (0,36 - 0,55)	0,44 (0,35 - 0,52)	0,60
LVEF (%)	75 (64 – 85)	75 (70 – 80)	0,63
CIMT (cm)	0,43 (0,4 - 0,56)	0,44 (0,4 - 0,56)	0,86
TAPSE (mm)	20 (15 – 28)	23 (15 – 33)	0,02
LVEDd (mm)	42 (34 – 48)	41 (35 – 46)	0,54
LVPWd (mm)	6 (4 – 7)	6 (5 – 7)	0,31
IVSd (mm)	6 (4 – 7)	6 (5 – 7)	0,90
LVMPI: Sol ventrikül miyokard performans indeksi, CIMT: Karotis intima media kalınlığı, LVEDd: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVPWd: Arka duvar diyastol sonu çapı IVSd: İnterventriküler septum diyastol sonu çapı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, TAPSE: Triküspit anular düzlem sistolik hareketi			

Hasta ve kontrol grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından anlamlı fark gözlenmedi. Ekokardiyografik parametrelere bakıldığında duvar kalınlıkları, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, karotisintima-media kalınlığı, sol ventrikül miyokard performans indeksi, distensibilite ve global longitudinal strain açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Hastaların fizik muayene ve ekokardiyografi bulguları Tablo 11’da verilmiştir. TAPSE değerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak az olduğu görüldü. (20 (15-28) vs. 23 (15-33); **p= 0,02**)

Hasta ve kontrol grubunda TAPSE ile kardiyak duvar kalınlıkları (LVEDd – LVPWd -IVSd) ve LVEF arasındaki ilişki değerlendirildiğinde her iki grupta da TAPSE ile istatistiksel anlamlı düzeyde doğrusal bir korelasyon olmadığı belirlendi ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grubunda TAPSE ile kardiyak duvar kalınlıkları ve LVEF arasındaki korelasyon Tablo12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Gruplara göre TAPSE ile kardiyak duvar kalınlıkları ve LVEF arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Korelasyon			LVEDd	LVPWd	IVSd	LVEF
Hasta	TAPSE	r	-,252	,097	,127	0,183
		p	,157	,592	,482	0,309
Kontrol	TAPSE	r	,205	,213	,030	0,347
		p	,252	,233	,870	0,048
r* korelasyon kat sayısı, LVEDd: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVPWd: Sol ventrikül arka duvar diyastol sonu çapı, IVSd: İnterventriküler septum diyastol sonu çapı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu						

Hastaların ÜAS-7 ile GLS, TAPSE ve diğer kardiyak parametrelerinin arasında korelasyonel karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Hastaların ürtiker aktivite skorları (ÜAS) ile bazı kardiyak parametreleri arasındaki korelasyonel karşılaştırma (n=33)

	GLS	distensibilite	LVEF	TAPSE	LVMPI	CIMT	LVEDd	LVPWd	IVSd
r*	-,030	,226	-,100	,103	-,131	-,227	-,106	-,058	,284
p	,868	,206	,579	,568	,467	,205	,557	,749	,109
<i>*Korelasyon katsayısı, TAPSE: Triküspit anular düzlem sistolik hareketi, LVMPI: Sol ventrikül miyokard performans indeksi, CIMT: Karotis intima media kalınlığı, LVEDd: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVPWd: Arka duvar diyastol sonu çapı, IVSd: İnterventriküler septum diyastol sonu çapı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, GLS: Global longitudinal strain</i>									

Ayrıca ÜAS-7'e göre yapılan şiddet gruplandırması ile kardiyak parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı belirlendi ($p>0,05$) (Tablo 14)

Tablo 14: Hastaların ÜAS-7'e göre bazı kardiyak parametreler açısından karşılaştırılması (n=33)

Değişkenler	Kontrol altında (n=8)	Hafif (n=13)	Orta (n=7)	Ağır (n=5)	p
GLS	-18,5 (-21,0_ -16,6)	-20,0 (-22,4_ -17,7)	-20,0 (-21,5_ -18,0)	-19,0 (-22,0_ -17,5)	,414
Distensibilite	17,6 (16,0-19,7)	17,2 (16,4 -18,0)	18,2 (17,2-19,9)	17,8 (16,5-20,0)	,155
LVMPI	0,45 (0,40-0,55)	0,48 (0,36-0,54)	0,45 (0,38-0,51)	0,44 (0,38-0,50)	,729
LVEF	75 (70-85)	76 (70-80)	77 (71-82)	73 (64-78)	,203
CIMT	0,44 (0,43-0,56)	0,43 (0,40-0,55)	0,44 (0,41-0,48)	0,42 (0,40-0,45)	,497
TAPSE	18,7 (16,8-28,0)	21,0 (15,0-28,0)	24 (16,0-27,5)	18,0 (17,0-24,4)	,319
LVEDd	43 (37-48)	42 (36-48)	40 (34-47)	42 (41-45)	,440
LVPWd	6 (5-7)	6 (4-7)	5 (5-7)	5 (5-7)	,769
IVSd	5,5 (5-6)	6 (4-7)	6 (4-7)	6 (5-7)	,550
TAPSE: Triküspit anular düzlem sistolik hareketi, LVMPI: Sol ventrikül miyokard performans indeksi, CIMT: Karotis intima media kalınlığı, LVEDd: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVPWd: Arka duvar diyastol sonu çapı, IVSd: İnterventriküler septum diyastol sonu çapı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, GLS: Global longitudinal strain					

Hastaların aldıkları ilaçlar dikkate alınarak oluşturulan tedavi grupları ile bazı kardiyak parametrelerin değerlendirilmesi Tablo 15'de gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 15: Hastaların tedavi gruplarına göre bazı kardiyak parametreler açısından karşılaştırılması (n=33)

Değişkenler	Standart doz antihistaminik tedavi(n=13)	Yüksek doz antihistaminik ve montelukast kombinasyonu (n=10)	Yüksek doz antihistaminik tedavi (n=6)	Omalizumab (n=4)	p
GLS	-19,0 (-22,4_ -16,6)	-19,3 (-21,5_-17,5)	-20,1 (-21,0_-18,5)	-19,4 (-22,0_-18,9)	0,779
Distensibilite	17,8 (16,0-19,7)	17,9 (16,0 -19,8)	17,3 (17,0-18,0)	17,6 (16,5-20,0)	0,503
LVMPI	0,45 (0,36-0,55)	0,43 (0,38-0,55)	0,48 (0,45-0,50)	0,45 (0,44-0,50)	0,435
LVEF	75 (70-85)	75,5 (64-82)	75,5 (70-78)	73,5 (72-78)	0,880
CIMT	0,43 (0,42-0,56)	0,44 (0,41-0,55)	0,42 (0,40-0,49)	0,43 (0,40-0,45)	0,500
TAPSE	18,5 (15,0-28,0)	23,3 (16,0-28,0)	20,5 (16,5-27,0)	18,5 (17,0-24,4)	0,218
LVEDd	43 (37-48)	40 (34-47)	40 (36-48)	43,5 (41-45)	0,411
LVPWd	6 (4-7)	5,5(5-7)	5 (5-6)	6 (5-7)	0,534
IVSd	6 (4-6)	6 (4-7)	6 (5-7)	6,5 (6-7)	0,177

TAPSE: Triküspit anular düzlem sistolik hareketi, LVMPI: Sol ventrikül miyokard performans indeksi, CIMT: Karotis intima media kalınlığı, LVEDd: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVPWd: Arka duvar diyastol sonu çapı, IVSd: İnterventriküler septum diyastol sonu çapı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, GLS: Global longitudinal strain

Global longitudinal strain açısından karşılaştırıldığında hasta grubu (ortanca: -19,5 [min: -22,4 _ max: -16,6]) ile kontrol grubu (ortanca -18,5 [min:-22 _ max: -16,5]) arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı belirlendi (p:0,25) (Tablo 11). Hasta grubunda GLS değeri mevcut meta-analizlerle yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde referans aralıklarda saptanırken, kontrol grubunda da anormal bulgu izlenmedi. Yapılan değerlendirmede GLS ölçüm verileri açısından hasta ve

kontrol grupları arası karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p: 0,80). Buna göre hasta grubunda GLS değişkenliği (referans değerlerin alt ve üst limit açısından farklılığı) özellikle 72-108 ay arasında %57,1 sıklığında iken diğer yaş gruplarında %50 sıklığındaydı ve istatistiksel olarak iki yaş grubu arasında anlamlı fark yoktu (p:0,94). Kontrol grubunda ise GLS değişkenliği yine 72-108 ay arasında (%71,4) en sıkı ancak kontrollerde de yaş grupları açısından anlamlı fark yoktu (p:0,29)

Triküspit anular düzlem sistolik hareketi (TAPSE) açısından karşılaştırıldığında hasta grubundaki değerlerinin (ortanca 20 [min:15-max:28]) kontrol grubundan (ortanca 23 [min:15-max:33]) istatistiksel anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlendi (p:0,02) (Tablo 11). Hasta grubunda TAPSE değeri minimum limitte olanların sayısı 11 (%33,3) maksimum limitte olanlar 22 (%66,7) iken, kontrol grubunda minimum limitte olanların sayısı 5 (%15,2) ve maksimum limitte olanlar ise 28 (%84,8) olarak bulundu. Yapılan değerlendirmede hasta grubunda bulunan TAPSE değerinin minimum değerde olanlar kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı.

Yaş gruplarına göre hastaların ve kontrollerin TAPSE açısından istatistiksel olarak karşılaştırması Tablo 16'da sunulmuştur. Hastalardan TAPSE değeri minimum değerinin altında ve maksimum değerinin üstünde olanlar yaş grupları açısından karşılaştırıldığında maksimum limitte olanlar en sık 109 -156 ay grubunda (%47,1) iken, minimum limitte olanlar en sık ≥ 157 ay grubundaydı (%45,5). Ancak yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,21) (Tablo 16). Kontrol grubunda ise TAPSE değeri minimum limitte ve maksimum limitte olanlar en sık 109 -156 ay grubunda (sırasıyla % 60,0 ve %42,9) idi. Kontrollerde de yaş grupları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,44) (Tablo 16).

Tablo 16: Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Gruplarına göre TAPSE değerleri açısından karşılaştırılması *

Değişkenler	Hasta (n:33)			Kontrol (n:33)		
	72-108 ay	109 -156 ay	≥ 157 ay	72-108 ay	109 -156 ay	≥ 157 ay
TAPSE (minimum limit)	3 (27,3)	3 (27,3)	5 (45,5)	0 (0,0)	3 (60,0)	2 (40,0)
TAPSE (maximum limit)	4 (23,5)	13 (47,1)	5 (29,4)	7 (25,0)	12 (42,9)	9 (32,1)
p	0,21			0,44		
Parantez içindeki değerler yüzde değere karşılık gelmektedir. TAPSE: Triküspit anular düzlem sistolik hareketi						

5. TARTIŞMA

Kronik spontan ürtiker hastalarında subklinik ateroskleroz ve kardiyak disfonksiyonu araştırdığımız çalışmamızda KSÜ hastalarında sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu gösteren TAPSE'nin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu gözlemledik. Karşılaştırılan diğer klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik parametrelerde her iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Kronik spontan ürtiker; ciltte lenfosit, monosit, nötrofil, eozinofil ve bazofil infiltrasyonu ile karakterize inatçı inflamasyon ile giden bir hastalıktır⁸⁵. Yapılan cilt biyopsilerinde CD4+ lenfositler, Th1 ve Th2 hücreleri görülmekte; sitokin profili olarak IL-4, IL-5, interferon-gama salgılandığı bilinmektedir². Ancak bu lokal inflamatuvar yanıtta sistemik inflamasyonun eşlik edip etmediği net olarak bilinmemektedir.

Ateroskleroz dünya genelinde kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir⁸⁶. Ateroskleroz patogenezinde okside olmuş düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) gibi vücut içinde modifiye olmuş yapılara karşı gelişen kronik inflamatuvar cevap yatmaktadır^{87,88}. Hem doğuştan hem de sonradan gelişen immün yanıtın aterosklerozun başlangıcı ve gelişimine katkı sağladığı bilinmektedir⁸⁶. İnflamasyona katkıda bulunan hücreler arasında makrofajlar ve Th1 hücreler bulunmaktadır. Ayrıca interferon-gama'nın ateroskleroz patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir^{89,90}.

Kronik spontan ürtiker gibi kronik inflamasyon ile giden bazı hastalıklarda subklinik ateroskleroz/ateroskleroz birlikteliği yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur^{91,92}. Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) hastalarında Wang ve ark. yaptığı bir derlemede tip 1 DM hastalarında karotis intima media kalınlığının anlamlı olarak daha fazla olduğu, subklinik aterosklerozun bir göstergesi olan karotis-femoral nabız dalga hızının anlamlı olarak daha yüksek olduğu, akım ve nitrat ilişkili vazodilatasyonun anlamlı olarak daha az olduğu gösterilmiştir⁹². Hashimoto tiroiditi tanısı olan hastalarda Hu ve ark. yaptığı çalışmada Hashimoto tanısı olan kişilerin kontrol grubuna göre endotel fonksiyonlarının anlamlı olarak daha kötü olduğu

belirtilmiştir⁹³. Hashimoto tiroiditi tanısı olan kız çocuklarında İşgüven ve ark. yaptığı çalışmada, hasta grubunda karotis intima media kalınlığının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada hasta grubunda total kolesterol ve LDL kolesterol serum seviyelerinin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir⁹¹. Sistemik lupus eritematozus tanılı olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise hastalarda kontrol grubuna göre ateroskleroz görülme sıklığının anlamlı olarak fazla olduğu ve ateroskleroz görülme yaşının daha erken olduğu belirtilmiştir⁹⁴. Yukarıda görüldüğü gibi kronik inflamasyon ile giden hastalıklarda ateroskleroz görülme sıklığı artmıştır⁹¹⁻⁹⁴. Ancak KSÜ tanılı hastalarda bu amaç ile yapılmış fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle KSÜ'lü çocuklarda subklinik ateroskleroz varlığını araştırmak amacı ile çalışmamızı planladık.

Çalışmaya alınan hasta grubunun %54,5'i erkek idi. Kronik spontan ürtikerli hastalarda yapılan çalışmalarda genellikle kadın cinsiyetin daha fazla etkilendiği bildirilmekle birlikte çalışmamız sonuçlarına benzer erkeklerde daha fazla izlendiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır^{3,95}. Örneğin; Karaman ve ark. yaptığı çalışmada erkek cinsiyet oranı % 61,5 olarak gözlenmiştir⁹⁵. Çalışmamızda erkek cinsiyetin daha fazla gözlenmesinin nedeni hasta sayısının azlığı ve çalışmanın kesitsel olması nedeniyle olabilir.

Hasta grubunda etiyolojiye yönelik değerlendirme yapıldığında 12 hastada (%36,4) ANA pozitifliği, 3 (%9,1) hastada ise *H.pylori* pozitifliği tespit edildi. Kronik ürtikerli hastalarda Şahiner ve ark. yaptığı çalışmada 100 KSÜ'lü çocuk etiyolojiye yönelik değerlendirilmiş ve ANA pozitifliği % 13,8, *H.pylori* pozitifliği ise % 9,7 olarak görülmüştür⁴³. Diğer bir çalışmada Jirapongsananuruk ve ark. 94 KSÜ'lü çocuk hastada ANA pozitifliğini % 2,1 olarak bulmuşlar, ancak *H.pylori* için değerlendirme yapmamışlardır. Bu çalışmada ANA antikor titresi 1:160 ve üzeri hasta oranı %2,1 iken; ANA seviyesi 1:20 ve üzeri olarak kabul edildiğinde oranın %23,4 olduğu görülmüştür⁹⁶. Şahiner ve ark. yaptığı çalışmada ise ANA titresi >1:100 olarak kabul edilmiştir⁴³. Çalışmamız ile bu çalışmaları karşılaştırdığımızda Şahiner ve ark. ile *H.pylori* pozitifliği bakımından benzer sonuçlar görülmüştür⁴³. Anti nükleer antikor pozitifliği açısından bakıldığında ise çalışmalarda ANA titresinin miktarına göre pozitiflik derecesinin değiştiği gözlenmiştir. Kronik spontan ürtiker tanılı hastalarda otoimmün hastalıklar ile ilgili

yapılan bir derlemede Kolkhin ve ark. KSÜ hastalarında % 29'a varan oranlarda ANA pozitifliği olduğunu belirtmişlerdir⁹⁷. Solomon ve ark. yaptığı bir çalışmada ANA titresine bağlı olarak sağlıklı bireylerde %25-30 oranında ANA pozitifliği gözlenebileceği belirtilmiştir⁹⁸. Çalışmamızda ANA pozitifliğinin daha yüksek çıkmasının nedeninin farklı antikor titrelerinin cut-off değeri olarak alınmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Sistolik median değer: 110 mmHg vs 110 mmHg; p: 0,66) (Diyastolik median değer: 70 mmHg vs. 70 mmHg; p=0,3).

Hasta ve kontrol grupları değişik laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, C-reaktif protein (CRP) ve ortalama platelet hacmi (MPV) bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Kronik spontan ürtikerli hastalarda hematolojik parametrelerin karşılaştırıldığı Ertaş ve ark. erişkin hasta grubunda yaptığı çalışmada ciddi KSÜ'ü olan 143 hasta ile 132 kontrol hastası karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hasta ve kontrol grubunda nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranları bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kronik spontan ürtikerli hastalarda MPV'nin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir⁹⁹. Kronik spontan ürtikerli hastalarda MPV'nin değerlendirildiği diğer bir çalışmada Akelma ve ark. 40 KSÜ'lü çocuk ile 40 sağlıklı çocuğu karşılaştırmıştır. Çalışma sonucunda KSÜ grubunda MPV'nin anlamlı olarak düşük olarak bulunduğu belirtilmiştir¹⁰⁰. Ortalama platelet volümü ile yapılan diğer bir çalışmada Cavcic ve ark. 50 KSÜ hastasını kontrol grubu ile karşılaştırmış ve MPV'nin KSÜ hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuştur¹⁰¹. Bu çalışmalardaki uygunsuzluklar bu konu ile ilgili daha çok araştırma yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Erişkin hastalarda yapılan diğer bir çalışmada Akça ve ark. 52 KSÜ hastası ile 50 kontrol hastasını karşılaştırmış ve KSÜ hastalarında kontrol gruplarına göre yüksek sensitif C-reaktif protein (hsCRP) miktarında anlamlı bir fark olmadığını belirtmiştir¹⁰².

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarındaki tüm hastalara transtorasik ekokardiyografi yapılmıştır. Ekokardiyografik değerlendirmede rutin ekokardiyografi parametrelerine ek olarak sol ventrikül global longitudinal strain, karotis intima media kalınlığı, sol ventrikül miyokardiyal performans indeksi, karotis distensibilitesi değerlendirilmiştir. Analiz sonucunda sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu gösteren TAPSE dışındaki diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Triküspit anular sistolik yer değiştirmesi (TAPSE); sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önemli ve etkinliğini koruyan bir yöntemdir. TAPSE değerinin referans aralıklara göre azalmış olması (triküspit kapak anuler sistolik hareketin azalması) sağ ventrikül sistolik disfonksiyonunu erken evrede gösteren değerlerden bir tanesidir ve pulmoner hipertansiyon gibi sağ ventrikülde kronik basınç yüklenmesi yaratan durumlarda prognostik önemini korumaktadır.¹⁰³. Ancak çocuklarda kronik inflamatuvar hastalıklarda yapılan çalışmalar genellikle sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını içermekte; sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendiren parametreler içinde TAPSE değerleri yer almamaktadır¹⁰⁴. Aynı şekilde erişkinlerdeki kronik hastalıkların kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkisi üzerinde yapılan birçok çalışmada sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu yansıtan ekokardiyografi bulgular değerlendirilirken TAPSE'nin yer almadığı gözlenmiştir¹⁰⁵.

Mevcut literatürlerde de açıklandığı gibi nedeni net bilinmeyen bir mekanizma ile kronik hastalıklarda (Kronik hemolitik anemi, Gaucher hastalığı ,Glikojen depo hastalığı, Kronik böbrek yetersizliği -hemodiyaliz gereken ya da gerekmeyen-...gibi) pulmoner hipertansiyon ilerleyen dönemde gelişebilmekte ve yeni çalışmalarda moleküler düzeyde olan kronik inflamasyonun pulmoner hipertansiyon açısından bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir¹⁰⁶.

Hem erişkinlerde hem çocuk yaş grubunda yapılan çalışmalarda TAPSE'nin pulmoner hipertansiyon hastalarında prognozu belirleme açısından önemli bir parametre olduğu belirtilmiştir¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Yetişkin pulmoner hipertansiyon hastalarında yapılan bir çalışmada Hoette ver ark. kardiyak MRG ile ölçülen TAPSE'nin ve sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi parametrelerinin sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasındaki korelasyonu değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda TAPSE'nin pulmoner HT hastalarında sağ ventrikül sistolik fonksiyonu ile anlamlı

olarak korelasyonu olduğu belirtilmiştir¹⁰⁹. İnfantlarda yapılan bir çalışmada Zakaria ve ark. pulmoner hipertansiyon hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda TAPSE, triküspit S' ve sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi parametreleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda pulmoner HT hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre TAPSE anlamlı olarak düşük izlenmiştir. Ayrıca yapılan değerlendirmede sağlıklı kontrol grubunda TAPSE seviyesindeki her 1 mmlik azalma pulmoner hipertansiyon tanısı alma ihtimalini anlamlı olarak artırdığı raporlanmıştır (OR: 1,78)¹¹⁰.

Literatüre bakıldığında çocuk yaş grubundaki KSÜ'lü hastalarda ekokardiyografik değerlendirme, karotis intima media kalınlığı ve strain ekokardiyografi ile ilişkili çalışmaya rastlanmamıştır. Yıldız ve ark. erişkin yaş grubunda 33 KSÜ'lü ve 30 sağlıklı kontrol hastasının karotis intima media kalınlığı ve hematolojik parametrelerini karşılaştırmışlar ve KSÜ hastalarında sağ ve sol karotis intima media kalınlıkları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu hastalarda sağ ve sol karotis intima media kalınlıkları ile ÜAS arasında da anlamlı korelasyon saptanmıştır⁴. Çalışmamızda her iki grup arasındaki karotis intima media kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca karotis intima media kalınlığı ile ÜAS arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Hastalık şiddetine göre bakıldığında ekokardiyografik parametreler ile hastalık şiddet grupları karşılaştırıldığında (kontrol altında, hafif şiddet, orta ve ağır şiddet) anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çalışmamız ile Yıldız ve ark. yapmış olduğu çalışma arasında farklılık görülmesinin nedenleri arasında aterosklerozun yaş ilerledikçe progrese olan bir hastalık olması gösterilebilir. Yıldız ve ark. bu çalışmada KSÜ hastalarında HDL seviyesinin anlamlı olarak daha az olduğunu belirtmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda HDL kolesterolün anti aterojenik özelliklerinin olduğu bilinmektedir¹¹¹. Çalışmamızda hastalardan lipid profili bakılamadığı için iki çalışma arasında net karşılaştırma yapılamamakla birlikte; Yıldız ve ark. çalışması ile farklı sonuçlar gözlenmesinin yaş grubunun farklılığı ve serumdaki kolesterol seviyelerinin farklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatüre bakıldığında KSÜ hastalarında kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesi amacı ile yapılmış fazla çalışma bulunmamaktadır. Ancak kronik inflamasyon ile birlikte görülen birçok hastalıkta subklinik olarak kardiyak

fonksiyonlarda azalma ve subklinik ateroskleroz varlığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir^{112,113}. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda yapılan bir çalışmada; Erolu ve ark. Crohn Hastalığı ve ülseratif kolit tanısı olan çocuklar ile sağlıklı kontrol grubunu kardiyak fonksiyonlar ve aort elastisitesi bakımından karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda hasta grubunda mitral E/e' değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu; diyastolik fonksiyonların hasta grubundaki çocuklarda daha bozuk olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hastalar tanı aldıkları yaşlara göre erken ve geç başlangıçlı olarak ikiye ayrıldığında erken yaşta (<10 yaş) tanı alan çocuklarda diyastolik kardiyak fonksiyonların geç yaşta tanı alan çocuklara göre daha bozuk olduğu belirtilmiştir¹¹². Psöriasis tanısı alan çocuklarda yapılan bir çalışmada Şaylan Çevik ve ark. 20 psöriasis tanısı olan ve 20 sağlıklı çocuğu kardiyak fonksiyonlar, arteriyel sertlik ve karotis intima media kalınlığı bakımından karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda hasta grubunda inter ventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar diyastol sonu kalınlıklarında, mitral E ve A akım hızlarında, mitral E/A oranında kontrol grubunda göre anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Aynı çalışmada hasta grubunda global longitudinal strain ve global sirküm feransiyel strainde anlamlı olarak azalma saptanmıştır. Psöriasis tanılı çocuklarda ek olarak aort sertliği daha fazla görülmüş ancak karotis intima media kalınlığında iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir¹¹³.

Çocukluk çağında başlayan sistemik lupus eritematozus ile KSÜ'nün birlikte olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır¹¹⁴. Çocukluk çağında başlayan SLE tanılı hastalarda kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi amacı ile yapılan bir çalışmada Chang ve ark. 20 hasta ile 70 sağlıklı çocuğu karşılaştırmışlardır. Çalışmada kardiyak fonksiyonlar apikal dört boşluk longitudinal strain ve 'midpoint' sirkümferansiyel strain ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda hasta grubunda apikal 4 boşluk longitudinal strainde anlamlı olarak azalma izlenmiş; ancak 'midpoint' sirkümferansiyel strainde her iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir¹¹⁵. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde GLS değerleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Literatürlerde de değinildiği üzere GLS değişkenliğinin yaş, vücut kitle indeksi, intravasküler volüm vb. değişkenlerle sıklıkla etkilenmesi ve özellikle yaş düzeyi düştükçe

güvenilirliğinin azalması kullanımını kısıtlamaktadır. Bu sebeple daha geniş hasta gruplarında sağlıklı çocuklarla referans değerleri saptanması gerektiği görüşündeyiz.

Kronik spontan ürtiker ile görülen diğer bir inflamatuvar hastalık Hashimoto tiroiditidir¹¹⁶. Bu hasta grubunda yapılan çalışmalarda da subklinik kardiyak disfonksiyon varlığı gösterilmiştir. Hashimoto tiroiditi tanısı olan çocuklar ile yapılan bir çalışmada Azak ve ark. 50 ötiroid Hashimoto tiroiditi tanılı çocuk ile 35 sağlıklı kontrol hastasını karşılaştırmıştır. Çalışmada kardiyak fonksiyonlar konvansiyonel ekokardiyografiye ek olarak strain ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda hasta grubunda sol ventrikül global longitudinal ve sirküferansiyal strain ile strain oranlarında anlamlı olarak azalma gözlenmiştir¹¹⁷.

Erişkinlerde yapılan çalışmalara bakıldığında; herediter anjiyoödem nedeniyle izlenen hastalar ile yapılan bir çalışmada Demirtürk ve ark. 26 hasta ile 30 sağlıklı erişkini ateroskleroz varlığı açısından araştırmışlardır. Bu çalışmada ateroskleroz varlığını koroner akım rezervi ve karotis intima media kalınlığını değerlendirerek yapmışlardır. Çalışma sonucunda herediter anjiyoödem hastalarında koroner akım rezervinin anlamlı olarak daha az olduğu, ancak karotis intima media kalınlığında iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. Bu durum herediter anjiyoödem hastalarında endotelial disfonksiyon varlığını düşündürmektedir¹¹⁸. Anafilaksi öyküsü olan hastalar ile yapılan bir çalışmada ise Demir ve ark. anafilaksi atağından 3 saat sonra ve 6 hafta sonra kardiyak fonksiyonları değerlendirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda anafilaksi atağından 3 saat sonraki bakılan strain ekokardiyografi değerlerinin 6.haftada bakılan strain değerlerine göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ürtiker tanısı olan hastalardan oluşan kontrol grubunda ise 3.saat ile 6.hafta arasında strain ekokardiyografi bakımından anlamlı değişiklik gözlenmemiştir¹¹⁹. Ciddi şiddette psöriasis ve ciddi atopik dermatit tanılı erişkinlerde yapılan bir çalışmada ise Hjuler ve ark. psöriasis ve atopik dermatit tanısı olan hastaları koroner arter hastalığı varlığı açısından sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Çalışmada koroner arter hastalığı varlığı koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda psöriasis ve atopik dermatit tanısı olan hastalarda koroner arter hastalığı prevalansının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu; psöriasis tanılı

hastalarda ise kritik dereceli (herhangi bir koroner arterde >%70 darlık) koroner arter hastalığı prevalansının daha fazla olduğu belirtilmiştir¹²⁰.

Çalışmamızın bazı limitasyonları olduğunu belirtmeliyiz. Birinci olarak çalışmadaki hasta ve kontrol sayısının diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında az olmasıdır. İkinci olarak hasta ve kontrol grubunda lipid profilinin değerlendirilememesi olarak gösterilebilir. Erken subklinik aterosklerozda GLS değerleri özellikle erişkinde önemini giderek arttırmaktadır. Üçüncü limitasyon olarak değinmek gerekirse çalışmamızda da olduğu gibi GLS ölçümü yaş, vücut kitle indeksi, intravasküler volüm, kalp atış hızı vb. gibi değişkenlerden sıklıkla etkilenmektedir. Mevcut çalışmalarda alınan ölçümlerin özellikle sınırlı sayıda hastalarla yapılmış olması ve literatürlerde referans aralığının değişkenliği çalışmaların etkinliğini kısıtlamaktadır^{83,121,122}. Bu açıdan bu parametrenin daha çok hasta ve kontrol gruplarında yapılarak etkin referans aralığının saptanması gerektiği görüşündeyiz.

Tüm verilerin geniş bir hasta popülasyonunda uygulandığında ekokardiyografik değerlendirmede sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinin KSÜ hastalarında subklinik ateroskleroz ve kardiyak etkilenme açısından uzun dönemde anlamlı bilgiler verebileceği kanısındayız.

Sonuç olarak; kronik inflamasyon ile beraber görülen hastalıklarda ateroskleroz ve kardiyak disfonksiyon görülme sıklığı artmıştır. Bu nedenle KSÜ hastalarında ateroskleroz ve kardiyak disfonksiyon varlığını araştırmak amacı ile daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

1. Çalışmaya alınan hastaların %54,5'i erkek, %45,5'i kız idi. Kontrol grubunda ise erkek oranı % 48,5 iken; kız oranı % 51,5 olarak gözlenmiştir. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

2. Hasta ve kontrol grubunda VKİ, fizik muayene bulguları ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

3. Hasta ve kontrol grubunda yapılan ekokardiyografik değerlendirmede hasta grubunda TAPSE değerinin kontrol grubunda göre anlamlı bir şekilde daha az olduğu belirlendi (20 (15-28) vs. 23 (15-33); $p=0,02$).

4. Hasta ve kontrol grubunda yapılan ekokardiyografik değerlendirmede bakılan diğer parametrelerde (EF, GLS, CIMT, distensibilite, MPI...) her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

5. Kronik spontan ürtiker tanılı hastalarda yapılan analizlerde hastaların ÜAS-7 skoru ve kullandığı ilaç tedavileri ile TAPSE değeri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.

6. Hasta ve kontrol grupları yaşa göre alt gruplarına ayrıldığında TAPSE açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

7. KAYNAKLAR

1. Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, Marzia B, Marcello S, Giovanni B, et al. Management of chronic urticaria in children: A clinical guideline. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):1-25. doi:10.1186/s13052-019-0695-x
2. Saini SS, Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1097-1106. doi:10.1016/j.jaip.2018.04.013
3. Wang EA, Chan SK. Chronic Urticaria in Children: an Update on Diagnosis and Treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(8):1-7. doi:10.1007/s11882-020-00929-1
4. Yaldiz M, Asil K. Evaluation of carotid intima media thickness and hematologic inflammatory markers in patients with chronic spontaneous urticaria. *Postep Dermatologii i Alergol*. 2020;37(2):214-220. doi:10.5114/ada.2018.79567
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica G et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(7):868-887. doi:10.1111/all.12313
6. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575-1596. doi:10.1111/all.13384
7. Spickett G. Urticaria and angioedema. *J R Coll Physicians Edinb*. 2014;44(1):50-54. doi:10.4997/JRCPE.2014.112
8. Kudryavtseva A V., Neskorođova KA, Staubach P. Urticaria in children and adolescents: An updated review of the pathogenesis and management. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(1):17-24. doi:10.1111/pai.12967

9. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Gimenez- Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2016;71(6):780-802. doi:10.1111/all.12884
10. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1119-1130. doi:10.1016/j.jaip.2018.03.007
11. Taşkan O, Harmaneri Y. Evaluation of patients with symptomatic dermographism. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2006;20(1):58-62. doi:10.1111/j.1468-3083.2005.01372.x
12. Schoepke N, Młynek A, Weller K, Church MK, Maurer M. Symptomatic dermographism: An inadequately described disease. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(4):708-712. doi:10.1111/jdv.12661
13. Kulthanan K, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Weerasubpong P, Subchookul C, et al. Treatments of cold urticaria: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(4):1311-1331. doi:10.1016/j.jaci.2019.02.005
14. Houser DD, Arbesman CE, Ito K, Wicher K. Cold urticaria. Immunologic studies. *Am J Med*. 1970;49(1):23-33. doi:10.1016/S0002-9343(70)80110-3
15. Lawlor F, Black AK. Delayed pressure urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(2):247-258. doi:10.1016/j.iac.2004.01.006
16. Estes SA, Yung CW. Delayed pressure urticaria: An investigation of some parameters of lesion induction. *J Am Acad Dermatol*. 1981;5(1):25-31. doi:10.1016/S0190-9622(81)70073-2
17. Goetze S, Elsner P. Solar urticaria. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2015;13(12):1250-1253. doi:10.1111/ddg.12809
18. Pezzolo E, Peroni A, Gisondi P, Girolomoni G. Heat urticaria: a revision of published cases with an update on classification and management. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):473-478. doi:10.1111/bjd.14543

19. Kulthanan K, Ungprasert P, Tapechum S, Rujitharanawong C, Kiratiwongwan R, Munprom K, et al. Vibratory Angioedema Subgroups, Features, and Treatment: Results of a Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;11-16. doi:10.1016/j.jaip.2020.09.009
20. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, Oda Y, Ogura K, Horikawa T, et al. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. *Clin Auton Res.* 2018;28(1):103-113. doi:10.1007/s10286-017-0418-6
21. Bito T, Sawada Y, Tokura Y. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergol Int.* 2012;61(4):539-544. doi:10.2332/allergolint.12-RAI-0485
22. Horikawa T, Fukunaga A, Nishigori C. New concepts of hive formation in cholinergic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(4):273-279. doi:10.1007/s11882-009-0038-x
23. Rothbaum R, McGee JS. Aquagenic urticaria: Diagnostic and management challenges. *J Asthma Allergy.* 2016;9:209-213. doi:10.2147/JAA.S91505
24. Wakelin SH. Contact urticaria. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(2):132-136. doi:10.1046/j.1365-2230.2001.00780.x
25. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, et al. Chronic urticaria: Etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156(2):224-230. doi:10.1159/000322349
26. Wu MA, Perego F, Zanichelli A, Cicardi M. Angioedema Phenotypes: Disease Expression and Classification. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):162-169. doi:10.1007/s12016-016-8541-z
27. Depetri F, Tedeschi A, Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med.* 2019;59(May):8-13. doi:10.1016/j.ejim.2018.09.004
28. Bova M, De Feo G, Parente R, De Pasquale T, Gravante C, Pucci S, et al. Hereditary and Acquired Angioedema: Heterogeneity of Pathogenesis and Clinical Phenotypes. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;175(3):126-135.

doi:10.1159/000486312

29. Stone C, Brown NJ. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor and Other Drug-associated Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):483-495. doi:10.1016/j.iac.2017.04.006
30. Cicardi M, Zanichelli A. The Acquired Deficiency of C1-Inhibitor: Lymphoproliferation and Angioedema. *Curr Mol Med.* 2010;10(4):354-360. doi:10.2174/156652410791317066
31. Greaves MW. Chronic Urticaria. *N Engl J Med.* 1995;332(26):1767-1772. doi:10.1056/NEJM199506293322608
32. Brüske I, Standl M, Weidinger S, Klümper C, Hoffmann B, Schaaf B, et al. Epidemiology of urticaria in infants and young children in Germany - Results from the German LISApplus and GINIplus Birth Cohort Studies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(1):36-42. doi:10.1111/pai.12146
33. Lee SJ, Ha EK, Jee HM, Lee KS, Lee SW, Kim MA, et al. Prevalence and Risk Factors of Urticaria With a Focus on Chronic Urticaria in Children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(3):212. doi:10.4168/aair.2017.9.3.212
34. Trevisonno J, Balram B, Netchiporouk E, Ben-Shoshan M. Physical urticaria: Review on classification, triggers and management with special focus on prevalence including a meta-analysis. *Postgrad Med.* 2015;127(6):565-570. doi:10.1080/00325481.2015.1045817
35. Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, Barberi S, Dascola C, Agostinis F, et al. Aetiological Factors Associated with Chronic Urticaria in Children: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(3):268-272. doi:10.2340/00015555-1511
36. Malbrán E, Fernández Romero D, Juri MC, Larrauri BJ, Malbrán A. Epidemiology of angioedema without wheals in an allergy and immunology center. *Medicina (B Aires).* 2015;75(5):273-276. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26502460>.
37. Pier J, Bingemann TA. Urticaria, angioedema, and anaphylaxis. *Pediatr Rev.* 2020;41(6):283-290. doi:10.1542/pir.2019-0056

38. Sabroe RA. Acute Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):11-21. doi:10.1016/j.iac.2013.07.010
39. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Minciullo PL, Cascio A, Calapai G, et al. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(1):18-22. doi:10.2500/aap.2016.37.3915
40. Rutnin N, Kulthanan K, Tuchinda P, Jongjarearnprasert K. Drug-induced urticaria: causes and clinical courses. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(9):1019-1024.
41. Zhong H, Zhou Z, Wang H, Niu J, Chen WC, Song Z, et al. Prevalence of Cutaneous Adverse Drug Reactions in Southwest China. *Dermatitis*. 2012;23(2):81-85. doi:10.1097/DER.0b013e31823d1aae
42. Ricci G, Giannetti A, Belotti T, Dondi A, Bendandi B, Cipriani F, et al. Allergy is not the main trigger of urticaria in children referred to the emergency room. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24(11):1347-1348. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03634.x
43. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, et al. Chronic Urticaria: Etiology and Natural Course in Children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(2):224-230. doi:10.1159/000322349
44. Hon KL, Leung AKC, Ng WGG, Loo SK. Chronic Urticaria: An Overview of Treatment and Recent Patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(1):27-37. doi:10.2174/1872213x13666190328164931
45. Schaefer P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95(11):717-724.
46. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: Associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1307-1313. doi:10.1016/j.jaci.2012.01.043
47. Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, Sheikh J. A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy, Asthma*

Immunol. 2009;103(6):496-501. doi:10.1016/S1081-1206(10)60266-9

48. Leznoff A. Association of Chronic Urticaria and Angioedema With Thyroid Autoimmunity. *Arch Dermatol.* 1983;119(8):636. doi:10.1001/archderm.1983.01650320010007
49. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and Functional Role of Anti-IgE Autoantibodies in Urticarial Syndromes. *J Invest Dermatol.* 1988;90(2):213-217. doi:10.1111/1523-1747.ep12462239
50. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: Comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(3):443-450. doi:10.1016/S0190-9622(99)70495-0
51. O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, Niimi N, Barr RM, Barlow R, et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 1999;140(5):853-858. doi:10.1046/j.1365-2133.1999.02815.x
52. Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2009;5(1):1-12. doi:10.1186/1710-1492-5-10
53. Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(5):861-864. doi:10.1016/S0190-9622(03)00846-6
54. Wedi B, Wagner S, Werfel T, Manns MP, Kapp A. Prevalence of *Helicobacter pylori*–Associated Gastritis in Chronic Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 1998;116(4):288-294. doi:10.1159/000023958
55. Leiste A, Skaletz-Rorowski A, Venten I, Altmeyer P, Brockmeyer NH. Urticaria associated with Norovirus infection: Report of two cases. *J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft.* 2008;6(7):563-565. doi:10.1111/j.1610-0387.2007.06501.x
56. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Prevalence of drugs as triggers of exacerbations in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(2):112-117. doi:10.18176/jiaci.0287

57. Kozel MMA, Sabroe RA. Chronic urticaria: Aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs*. 2004;64(22):2515-2536. doi:10.2165/00003495-200464220-00003
58. Johal KJ, Saini SS. Current and emerging treatments for chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2020;125(4):380-387. doi:10.1016/j.anai.2019.08.465
59. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: Comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(4):694-700. doi:10.1067/mai.2002.123236
60. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynek A, Kita H, Clark P, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low- level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):505-511. doi:10.1111/bjd.12991
61. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynek A, Kita H, Clark P, et al. Calcitonin gene-related peptide and vascular endothelial growth factor are expressed in lesional but not uninvolved skin in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(8):1053-1060. doi:10.1111/cea.12348
62. Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1294-1302. doi:10.1111/bjd.13621
63. GRATTAN CEH, WALLINGTON TB, WARIN RP, KENNEDY CTC, LBRADFIELD JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol*. 1986;114(5):583-590. doi:10.1111/j.1365-2133.1986.tb04065.x
64. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol*. 2019;10(MAR):1-10. doi:10.3389/fimmu.2019.00627

65. Grattan CEH, Dawn G, Gibbs S, Francis DM. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(3):337-341. doi:10.1046/j.1365-2222.2003.01589.x
66. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(9):1401-1407. doi:10.1111/j.1365-2222.2004.02019.x
67. de Silva N, Damayanthi H, Rajapakse A, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):24. doi:10.1186/1710-1492-10-24
68. Hide M, Francis DM, Grattan C, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the High-Affinity IgE Receptor as a Cause of Histamine Release in Chronic Urticaria. *N Engl J Med*. 1993;328(22):1599-1604. doi:10.1056/NEJM199306033282204
69. Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol*. 2007;99(2):190-193. doi:10.1016/S1081-1206(10)60644-8
70. Ivyanskiy I, Sand C, Thomsen SF. Omalizumab for Chronic Urticaria: A Case Series and Overview of the Literature. *Case Rep Dermatol*. 2012;4(1):19-26. doi:10.1159/000336205
71. Saini S, Rosen KE, Hsieh H-J, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):567-573.e1. doi:10.1016/j.jaci.2011.06.010
72. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, Anna C, Raffaele P, Vincenzo C, et al. Anti-Inflammatory Effect of Cyclosporin A on Human Skin Mast Cells. *J Invest Dermatol*. 1992;98(5):800-804. doi:https://doi.org/10.1111/1523-

1747.ep12499960

73. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol.* 2007;150(4):509-518. doi:10.1038/sj.bjp.0707002
74. Grattan CEH, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol.* 2000;143(2):365-372. doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03664.x
75. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(4):705-709. doi:10.1016/j.jaad.2006.04.078
76. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3):e20171904. doi:10.1542/peds.2017-1904
77. Göncü EK, Aktan Ş, Atakan N, Başkan EB, Erdem T, Koca R, et al. Türkiye ürtiker tanı ve tedavi kılavuzu-2016. *Turkderm Deri Hast ve Frengi Ars.* 2016;50(3):82-98. doi:10.4274/turkderm.22438
78. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression Equations for Calculation of Z Scores of Cardiac Structures in a Large Cohort of Healthy Infants, Children, and Adolescents: An Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(8):922-934. doi:10.1016/j.echo.2008.02.006
79. Margossian R, Schwartz ML, Prakash A, Wruck L, Colan SD, Atz AM, et al. Comparison of Echocardiographic and Cardiac Magnetic Resonance Imaging Measurements of Functional Single Ventricular Volumes, Mass, and Ejection Fraction (from the Pediatric Heart Network Fontan Cross-Sectional Study)††A list of participating institutions. *Am J Cardiol.* 2009;104(3):419-428. doi:10.1016/j.amjcard.2009.03.058

80. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(4):303-371. doi:10.1016/j.echo.2017.01.007
81. PAYTONCU Ş. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) and Cardiac Z Score Values in 827 Healthy Turkish Children: Single Center Results. *Turkiye Klin Kardiovasc Sci.* 2015;27(3):95-102. doi:10.5336/cardiosci.2015-48354
82. Yip GWK, Zhang Q, Xie JM, Liang YJ, Liu YM, Yan B, et al. Resting global and regional left ventricular contractility in patients with heart failure and normal ejection fraction: Insights from speckle-tracking echocardiography. *Heart.* 2011;97(4):287-294. doi:10.1136/hrt.2010.205815
83. Levy PT, Machevsky A, Sanchez AA, Patel MD, Rogal S, Fowler S, et al. Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(3):209-225.e6. doi:10.1016/j.echo.2015.11.016
84. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93-111. doi:10.1016/j.echo.2007.11.011
85. Kasperska-Zajac A. Acute-phase response in chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2012;26(6):665-672. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04366.x
86. Taleb S. L'inflammation dans l'athérosclérose. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109(12):708-715. doi:10.1016/j.acvd.2016.04.002

87. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: Pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev.* 2006;86(2):515-581. doi:10.1152/physrev.00024.2005
88. Weber C, Zernecke A, Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: Lessons from mouse models. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(10):802-815. doi:10.1038/nri2415
89. Jongstra-Bilen J, Haidari M, Zhu SN, Chen M, Guha D, Cybulsky MI. Low-grade chronic inflammation in regions of the normal mouse arterial intima predisposed to atherosclerosis. *J Exp Med.* 2006;203(9):2073-2083. doi:10.1084/jem.20060245
90. Mallat Z, Taleb S, Ait-Oufella H, Tedgui A. The role of adaptive T cell immunity in atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2009;50(SUPPL.):364-369. doi:10.1194/jlr.R800092-JLR200
91. İşgüven P, Gündüz Y, Kılıç M. Effects of Thyroid Autoimmunity on Early Atherosclerosis in Euthyroid Girls with Hashimoto's Thyroiditis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(2):150-156. doi:10.4274/jcrpe.2145
92. Wang P, Xu YY, Lv TT, Guan SY, Li XM, Li XP, et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology.* 2019;70(2):141-159. doi:10.1177/0003319718787366
93. Hu Y, Yao Z, Wang G. Erratum: The Relationship between the Impairment of Endothelial Function and Thyroid Antibodies in Hashimoto's Thyroiditis Patients with Euthyroidism (Hormone and Metabolic Research DOI: 10.1055/a-1178-5882). *Horm Metab Res.* 2020;52(9):E3. doi:10.1055/a-1204-0011
94. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature Coronary-Artery Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349(25):2407-2415. doi:10.1056/NEJMoa035611
95. Karaman S, Turedi B. Neutrophil-lymphocyte ratio: a possible marker of remission in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergol*

- Immunopathol (Madr)*. 2020;48(3):290-294. doi:10.1016/j.aller.2019.11.007
96. Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Visitsunthorn N, Vichyanond P. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: A prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(3):508-514. doi:10.1111/j.1399-3038.2009.00912.x
 97. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(12):1196-1208. doi:10.1016/j.autrev.2017.10.003
 98. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, Solomon DH, Schur P, Kavanaugh AF, et al. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Antinuclear antibody testing. *Arthritis Care Res*. 2002;47(4):434-444. doi:10.1002/art.10561
 99. Ertaş R, Özyurt K, Karakükçü Ç, Akkuş MR, Özlü E, Avcı A, et al. Evaluation of platelet parameters and neutrophil/lymphocyte ratio during omalizumab treatment in patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Turkish J Med Sci*. 2018;48(6):1255-1262. doi:10.3906/sag-1803-87
 100. Akelma AZ, Mete E, Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Malli DD, Bozkaya D. The role of mean platelet volume as an inflammatory marker in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(1):10-13. doi:10.1016/j.aller.2013.06.002
 101. Čavčić A, Ivković-Jureković I, Trkulja V. Higher mean platelet volume is associated with paediatric chronic spontaneous urticaria and with a more severe disease in the affected children. *Australas J Dermatol*. 2019;60(3):e263-e266. doi:10.1111/ajd.13003
 102. Akca HM, Tuncer Kara K. Correlation of urticaria activity score in chronic spontaneous urticaria with serum C-reactive protein level and neutrophil/lymphocyte ratio. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):0-1. doi:10.1111/dth.14532

103. Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003
104. Hensel KO, Schneyder FEA, Wilke L, Heusch A, Wirth S, Jenke AC. Speckle Tracking Stress Echocardiography Uncovers Early Subclinical Cardiac Involvement in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-10. doi:10.1038/s41598-017-03255-1
105. Bülbül Şen B, Ekiz Ö, Rifaioğlu EN, Büyükkaya E, Karakaş MF, Büyükkaya Ş, et al. Assessment of subclinical left ventricular dysfunction in patients with psoriasis by speckle tracking echocardiography: A Speckle Tracking Study. *Int J Dermatol.* 2016;55(2):158-164. doi:10.1111/ijd.12703
106. Türk Toraks Derneği Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Formu, Temmuz 2020, İstanbul, Logos Yayıncılık
107. Koestenberger M, Apitz C, Abdul-Khaliq H, Hansmann G. Transthoracic echocardiography for the evaluation of children and adolescents with suspected or confirmed pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmo. *Heart.* 2016;102:ii14-ii22. doi:10.1136/heartjnl-2014-307200
108. Raitière O, Berthelot E, Fauvel C, Guignant P, Si Belkacem N, Sitbon O, et al. The dangerous and contradictory prognostic significance of PVR<3WU when TAPSE<16mm in postcapillary pulmonary hypertension. *ESC Hear Fail.* 2020;7(5):2398-2405. doi:10.1002/ehf2.12785
109. Hoette S, Creuzé N, Günther S, Montani D, Savale L, Jais X, et al. RV Fractional Area Change and TAPSE as Predictors of Severe Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Hypertension: A CMR Study. *Lung.* 2018;196(2):157-164. doi:10.1007/s00408-018-0089-7

110. Zakaria D, Sachdeva R, Gossett JM, Tang X, O'Connor MJ. Tricuspid annular plane systolic excursion is reduced in infants with pulmonary hypertension. *Echocardiography*. 2015;32(5):834-838. doi:10.1111/echo.12797
111. Von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(1):13-27. doi:10.1161/01.ATV.21.1.13
112. Erolu E, Polat E. Cardiac functions and aortic elasticity in children with inflammatory bowel disease: Effect of age at disease onset. *Cardiol Young*. 2020;30(3):313-317. doi:10.1017/S1047951119002932
113. Şaylan Çevik B, Akalin F, Erolu E, Gençosmanoğlu S, Ergun T. Assessment of cardiac and vessel functions in childhood psoriasis. *Turkish J Med Sci*. 2019;49(2):617-623. doi:10.3906/sag-1812-139
114. Ferriani MPL, Silva MFC, Pereira RMR, Terreri MT, Saad Magalhaes C, Bonfa E, et al. Chronic spontaneous urticaria: A survey of 852 cases of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;167(3):186-192. doi:10.1159/000438723
115. Chang JC, Wang Y, Xiao R, Fedec A, Meyers KE, Tinker C, et al. Echocardiographic strain analysis reflects impaired ventricular function in youth with pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Echocardiography*. 2020;37(12):2082-2090. doi:10.1111/echo.14872
116. Gonzalez-Diaz SN, Sanchez-Borges M, Rangel-Gonzalez DM, Guzman-Avilan RI, Canseco-Villarreal JI, Arias-Cruz A. Chronic urticaria and thyroid pathology. *World Allergy Organ J*. 2020;13(3):100101. doi:10.1016/j.waojou.2020.100101
117. Azak E, Uçaktürk SA, Çetin İİ, Gürsu HA, Mengen E, Pamuk U. Subclinical myocardial dysfunction demonstrated by speckle tracking echocardiography in children with euthyroid hashimoto's thyroiditis. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11(4):410-418. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2019.2018.0273

118. Demirtürk M, Polat N, Güz G, Gürdal A, Altun İ, Gelincik A, et al. There is an increased risk of atherosclerosis in hereditary angioedema. *Int Immunopharmacol.* 2012;12(1):212-216. doi:10.1016/j.intimp.2011.11.013
119. Demir S, Atici A, Coskun R, Olgac M, Unal D, Sarıkaya M, et al. Evaluation of the left ventricular systolic function with the measurement of global longitudinal strain by Speckle tracking echocardiography in anaphylaxis. *Asia Pac Allergy.* 2018;8(4):1-11. doi:10.5415/apallergy.2018.8.e40
120. Hjuler KF, Böttcher M, Vestergaard C, Deleuran M, Raaby L, Botker HE et al. Increased prevalence of coronary artery disease in severe psoriasis and severe atopic dermatitis. *Am J Med.* 2015;128(12):1325-1334.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2015.05.041
121. Jashari H, Rydberg A, Ibrahim P, Bajraktari G, Kryeziu L, Jashari F. Normal ranges of left ventricular strain in children: a meta-analysis. 2015. doi:10.1186/s12947-015-0029-0
122. Garg A, Manalo R, Gorla SR, Luzzo C, Hunter J, Swaminathan S et al. Establishment of Myocardial Strain Measurement Data in Pediatric Patients Without Structural Heart Disease: A Single Center Study. *Pediatr Cardiol.* 2020;41(5):892-898. doi:10.1007/s00246-020-02328-9

