

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA KRONİK ÜRTİKER
FENOTİPLERİ:
KLİNİK VE ETİYOLOJİK ÖZELLİKLER İLE
PROGNOZ İLİŞKİSİ**

Dr. Fatma BAL

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2019**

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA KRONİK ÜRTİKER
FENOTİPLERİ:
KLİNİK VE ETİYOLOJİK ÖZELLİKLER İLE
PROGNOZ İLİŞKİSİ**

Dr Fatma BAL

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ümit Murat ŞAHİNER**

**ANKARA
2019**

ÖZET

Bal, F. Çocukluk çağında kronik ürtiker fenotipleri: Klinik ve etiyolojik özellikler ile prognoz ilişkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2019. Kronik ürtiker çocuklarda nadir görülen bir deri hastalığıdır. Literatürde çocukluk çağında kronik ürtiker görülme sıklığını, etiyolojisini ve prognozunu ortaya koyan az sayıda çalışma vardır. Kronik uyarılabilir ürtikerin çocuklardaki özellikleri ve seyrine ilişkin veri ise hemen hemen hiç yoktur.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji Polikliniği'ne kronik ürtiker nedeniyle başvuran hastaların farklı ürtiker alt tiplerine dağılım sıklıklarının belirlenmesi, her bir ürtiker alt tipinin laboratuvar ve demografik özelliklerinin ortaya konması, farklı ürtiker tiplerinin doğal seyri ve bu seyre etki edecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza 1 Mart 2011 ile 1 Mart 2019 tarihleri arasında kronik ürtiker olarak değerlendirilen 427 hasta dahil edildi. Retrospektif olarak hastaların demografik özellikleri, laboratuvar testleri sonuçları değerlendirildi. Kronik ürtiker hastaları kontrole geldikleri zaman prognoza yönelik değerlendirmeler yapıldı. Kronik ürtiker tanısı konulan hastaların %72.6'sı kronik spontan ürtiker (1), %27.4'ü kronik uyarılabilir ürtiker (KUÜ) olarak değerlendirildi. KUÜ'nün %65'i semptomatik dermografizm, %17'si soğuk ürtiker, %15.4'ü kolinerjik ürtiker, %1.7'si akuajenik ürtiker, %0.9'u geç basınç ürtikeri olarak saptandı. Kolinerjik ürtiker ve soğuk ürtiker hastalarında serum bazal triptaz düzeyi semptomatik dermografizm hastalarına göre daha yüksek bulundu ($p=0.02$). Kronik spontan ürtiker hastalarında etiyolojide en sık tespit edilen faktörler otoimmünite ve enfeksiyonlardı. Kronik spontan ürtikerli çocuklarda; ürtikeri iki yaşından önce başlayanların prognozu iki yaşından sonra başlayanlara göre daha kötü bulundu. Kronik uyarılabilir ürtiker çocuk hastalarının prognozuna bakıldığında 1. yılın sonunda, 3. yılın sonunda ve 5. yılın sonunda remisyona girme oranları sırası ile % 9.6; % 25.3 ve % 34.7 olarak bulundu. Bu çalışma ile KUÜ çocuk hastaların klinik seyri hakkında literatüre katkı sağlayacak veriler elde edilmiştir. Ayrıca soğuk ürtiker ve kolinerjik ürtiker hastalarında daha yüksek serum bazal triptaz düzeylerinin

saptanması, KUÜ etiopatogenezinin aydınlatılmasında ve tedavi yaklaşımlarında katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kronik ürtiker, uyarılabilir ürtiker, çocuk, prognoz, triptaz



ABSTRACT

Bal, F. Chronic urticaria phenotypes in childhood: Clinical and etiological features and prognosis. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2019. Chronic urticaria is a rare skin disease in children. In the literature, there are few studies on the prevalence, etiology and prognosis of chronic urticaria in children. Data on the characteristics and natural course of chronic inducible urticaria in children are almost non-existent.

In this study, it was aimed to determine the distribution frequency of different urticaria subtypes of patients admitted to Hacettepe University Pediatric Allergy Clinic, to determine the laboratory and demographic characteristics of each urticaria subtype, the natural history of different types of urticaria and to determine the factors that will affect this course. The study included 427 patients who were evaluated as chronic urticaria between March 1, 2011 and March 1, 2019. The demographic characteristics of the patients and the results of the laboratory tests were evaluated retrospectively. Prognosis of chronic urticaria patients were evaluated when they came for control visits. Of the patients diagnosed with chronic urticaria, 72.6% were diagnosed with chronic spontaneous urticaria (CSU) and 27.4% of them were evaluated as chronic inducible urticaria (CIU). Chronic inducible urticaria was determined as symptomatic dermographism in 65%, cold urticaria in 17%, cholinergic urticaria in 15.4%, aquagenic urticaria in 1.7% and late pressure urticaria in 0.9%. Serum basal tryptase levels in patients with cholinergic urticaria and cold urticaria were higher than patients with dermographism ($p = 0.02$). In chronic spontaneous urticaria patients, autoimmunity and infections were the most frequently detected factors. In children with chronic spontaneous urticaria; If urticaria started before the age of 2, the prognosis was worse than those starting after 2 years of age. When the prognosis of CIU pediatric patients is considered, the rates of remission at the end of the first year, third year and fifth year were 9.6%; 25.3% and 34.7% respectively. In this study, data have been obtained to contribute to the literature about the clinical course of CIU pediatric patients. Additionally, detection of higher

basal tryptase levels in cold urticaria and cholinergic urticaria patients will help to clarify the etiopathogenesis of CIU and the treatment approaches.

Key Words: Chronic urticaria, inducible urticaria, child, prognosis, tryptase



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
RESİMLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ürtiker ve Anjioödem-Tanım	2
2.2. Ürtiker ve Anjioödem ile İlgili Epidemiyolojik Veriler	3
2.3. Patogenez ve Sınıflama	3
2.3.1. Ürtiker ve Anjioödem Patofizyolojisi	3
2.3.2. Ürtiker Sınıflaması	4
2.4. Ürtiker/Anjioödem Etiyolojik Değerlendirilmesi	8
2.4.1. Kronik Ürtiker de Etiyoloji	8
2.5. Kronik Uyarılabilir Ürtiker	10
2.5.1. Semptomatik Dermografizm	10
2.5.2. Soğuk Ürtiker	11
2.5.3. Geç Basınç Ürtikeri	12
2.5.4. Solar Ürtiker	13
2.5.5. Sıcak Ürtiker	14
2.5.6. Vibratuar Anjioödem	14
2.5.7. Kolinerjik Ürtiker	15
2.5.8. Kontakt Ürtiker	16
2.5.9. Akuajenik Ürtiker	16
2.6. Ürtiker ve Anjioödem de Tanı	17
2.6.1. Öykü	17
2.6.2. Fizik Muayene	19

2.6.3. Tanısal Testler	20
2.7. Kronik Ürtiker Tedavisi	26
2.7.1. Semptomatik Tedavi	27
2.7.2. Kronik Uyarılabilir Ürtiker Tedavisi	31
2.8. Prognoz	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
3.1. Çalışma Grubu	35
3.2. Laboratuvar Testleri	36
3.2.1. Deri Prik Testi	36
3.2.2. Otolog Serum Deri Testi	37
3.2.3. Provokasyon Testleri	37
3.3. Etik Kurul ve Çalışma İzinleri	37
3.4. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi	38
4. BULGULAR	39
4.1. Çalışma Grubuna ait Özellikler	39
4.2. Kronik Spontan Ürtiker Hastalarının Etiyolojik Değerlendirilmesi	45
4.3. Kronik Ürtiker Hastalarının Prognozu Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi	47
4.4. Kronik Uyarılabilir Ürtiker Hastalarının Remisyon Sürelerinin Değerlendirilmesi	49
4.5. Kronik Spontan Ürtiker Hastalarının Yaş ile Prognoz İlişkisinin Değerlendirilmesi	52
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	65
7. KAYNAKLAR	68
8. EK-1 (Kronik Ürtiker Değerlendirme Formu)	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAS	Anjioödem Aktivite Skoru
ACE	Anjiyotensin konverting enzim
AH	Antihistamin
ANA	Antinükleer antikor
AÖ	Anjioödem
AÜ	Akut ürtiker
BAT	Bazofil aktivasyon testi
BSACI	İngiliz Allerji ve İmmünoloji Derneği
CMV	Sitomegalovirüs
C3	Kompleman 3
C4	Kompleman 4
CAPS	Kriyoprin ilişkili Periyodik Sendrom
CRP	C-Reaktif protein
DM	Diabetes mellitus
EAACI	Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi
EBV	Epsein-Barr virüs
EDF	Avrupa Dermatoloji Forumu
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FCAS	Ailesel soğuk ilişkili otoinflamatuvar sendrom
GA ² LEN	Küresel Allerji ve Astım Avrupa Ağı
HSV-1	Herpes Simpleks Virüs Tip 1
IQR	Çeyreklerarası aralık
IVIG	İntravenöz İmmüoglobulin
KSÜ	Kronik spontan ürtiker
KUÜ	Kronik uyarılabilir ürtiker
KÜYKA	Kronik Ürtiker Yaşam Kalite Anketi
LTRA	Lökotrien reseptör antagonisti
MWS	Muckle-Wells Sendromu
NOMID	Neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık

NSAİİ	Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaç
OSDT	Otolog Serum Deri Testi
PAF	Trombosit aktive edici faktör
RA	Romatoid artrit
SIRP	Sinyal düzenleyici protein
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör – α
ÜAS	Ürtiker Aktivite Skoru
ÜKT	Ürtiker Kontrol Testi
UV-A	Ultraviyole-A
UV-B	Ultraviyole-B
WAO	Dünya Allerji Organizasyonu

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Kronik ürtiker sınıflaması	5
Tablo 2.2. Ürtiker ve/veya anjioödemle ilişkilendirilmiş hastalıklar	6
Tablo 2.3. Ürtiker Aktivite Skoru	7
Tablo 2.4. Ürtiker tiplerine göre yapılacak tanısal testler	25
Tablo 2.5. Ürtiker ve anjioödem tedavisi	30
Tablo 4.1. Kronik ürtiker tanılı hastaların özellikleri	40
Tablo 4.2. Kronik uyarılabilir ürtiker tanılı hastaların özellikleri	44
Tablo 4.3. Kronik spontan ürtikerde hastaların ifadelerine göre tetikleyiciler ve laboratuvar bulguları	46
Tablo 4.4. Kronik ürtiker de prognoza etkisi olan faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	47
Tablo 4.5. Kronik spontan ürtiker için prognoz risk analizi	48
Tablo 4.6. Semptomatik dermografizm için prognoz risk analizi	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi kronik ürtiker tedavi algoritması	28
Şekil 4.1. Kronik ürtiker tanılı hastaların dağılımı	39
Şekil 4.2. Kronik ürtiker tanılı hastaların yaş dağılımı	39
Şekil 4.3. Kronik ürtiker tanılı hastaların cinsiyet dağılımı	41
Şekil 4.4. Kronik uyarılabilir ürtiker tanılı hastaların farklı alt tiplere göre dağılımı	42
Şekil 4.5. Kronik spontan ürtiker hastalarının ürtiker şiddetine (ÜAS7) göre dağılımı	42
Şekil 4.6. Kronik uyarılabilir ürtiker tanılı hastalarda zaman içerisinde remisyona girme oranları	49
Şekil 4.7. Kronik uyarılabilir ürtiker tanılı hastalarda remisyona girme sürelerinin karşılaştırılması	50
Şekil 4.8. Semptomatik dermatografizm tanılı hastaların remisyona girme oranları	51
Şekil 4.9. Soğuk ürtiker tanılı hastaların remisyona girme oranları	51
Şekil 4.10. Kronik spontan ürtiker tanılı hastalarda remisyona girme oranlarının zaman içinde iki yaş altında ve üstündeki hastalarda değişimi	52
Şekil 4.11. Kronik spontan ürtikerde iki yaş altı ve üstü cinsiyet dağılımı	53

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Resim 2.1. Polikliniğimize başvuran semptomatik dermografizm tanılı hasta	11
Resim 2.2. Buz küp testi sonucu ürtiker plağı oluşan soğuk ürtiker tanılı hasta	12
Resim 2.3. Provokasyon testi ile geç basınç ürtikeri tanısı konulan hasta	13
Resim 2.4. Solar ürtiker tanılı hasta	13
Resim 2.5. Sıcak ürtiker tanılı hasta	14
Resim 2.6. Kolinerjik ürtiker tanılı hasta	15
Resim 2.7. Provokasyon testi ile akuajenik ürtiker tanısı konulan hasta	17

1. GİRİŞ

Ürtiker toplumda sık görülen deriden kabarık, kaşıntılı, eritemli plaklardan oluşan 24 saat içinde kendiliğinden kaybolan bir deri hastalığıdır (1). Ürtiker toplumun %20'sini hayatlarının herhangi bir döneminde etkilemektedir (2).

Ürtiker sınıflandırılması çeşitli şekillerde yapılabilir (3). Günümüzde en çok hastalığın süresine ve nedenine göre yapılan sınıflama kullanılmaktadır. Altı hafta ve daha kısa sürenlere akut ürtiker, altı haftadan daha uzun sürenlere ise kronik ürtiker denilmektedir (4). Belirlenebilir fiziksel ve/veya diğer uyaranlar varlığında ortaya çıkan ürtiker tipleri uyarılabilir ürtiker olarak, bir uyarının saptanmadığı klinik tablolar ise spontan ürtiker olarak adlandırılmaktadır (4, 5). Kronik ürtiker olgularının %50-75'ini kronik spontan ürtiker (KSÜ) ve yaklaşık 1/3'ünü ise kronik uyarılabilir ürtiker (KUÜ) oluşturur. Olguların %10-50'sinde KUÜ ve KSÜ birlikteliği mevcuttur (3). Kronik ürtiker çocuklarda erişkinlere göre daha az görülmektedir ve prevalansı %0.1-3'tür (6).

Fiziksel ürtiker ısı, soğuk, cilde uygulanan basınç, egzersiz, su, titreşim ve güneş ışığı gibi çevresel uyaranların neden olduğu durumdur (4). Uyarılabilir ürtikere anafilaksi ve anjioödem de eşlik edebilmektedir (7). Ürtiker tanısı genellikle detaylı öykü ve klinik bulgularla konulabilirken, ürtikere neden olan etiyolojik faktörleri tespit etmek zordur. Akut ürtikerde kronik ürtikere göre daha sıklıkla etiyolojik neden tespit edilebilmektedir (5). Akut ürtiker etiyolojisinde enfeksiyonlar, besin veya ilaç alerjisi sık saptanan nedenleri oluşturur (5). Kronik spontan ürtiker tanılı hastaların yaklaşık %50'sinde etiyoloji saptanmaktadır (8). Çocuklarda KSÜ ile ilgili çalışma sayısı çok azdır (6).

Ülkemizde çocukluk çağında kronik ürtiker görülme sıklığını, etiyolojisini araştıran ve prognoza yönelik çalışma sayısı hemen hemen hiç yoktur ve var olan birkaç çalışma da daha önce Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bilim Dalı tarafından gerçekleştirilmiştir (6, 9-12).

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji Polikliniği'ne kronik ürtiker nedeniyle başvuran hastaların farklı ürtiker alt tiplerine dağılım sıklıklarının belirlenmesi, her bir ürtiker alt tipinin laboratuvar ve demografik özelliklerinin ortaya konması, farklı ürtiker tiplerinin doğal seyri ve bu seyre etki edecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Ürtiker çocukluk çağında sık görülen bir hastalıktır. Ürtiker olgularının yaklaşık yarısına anjioödem (AÖ) eşlik ederken, %40'ında ürtiker ve %10'unda AÖ tek başına ortaya çıkar (13).

2.1. Ürtiker ve anjioödem-Tanım

Ürtiker, dermisin üst tabakalarını tutan deriden kabarık, kaşıntılı papül/plaklarla karakterize lezyonlardır. Derinin alt tabakalarını, cilt altı dokuyu veya mukozaları tutan formu ise AÖ olarak isimlendirilir (3, 4).

Ürtikerdeki kabarıklığın üç tipik özelliği vardır. Bunlar:

- i. Etrafı eritemle çevrelenmiş değişken büyüklükte santral kabarıklığın olması
- ii. Kaşıntı ve bazen yanma hissini eşlik etmesi
- iii. Genelde 30 dakika ile 24 saat içinde derinin normal görünümüne dönmesidir.

Anjioödem özellikleri arasında:

- i. Aniden ortaya çıkan derinin alt tabakalarını, cilt altı dokuyu veya mukozaları tutan şişlik
- ii. Bazen kaşıntı yerine ağrı hissini eşlik etmesi
- iii. 72 saat içinde derinin normal görünümüne dönmesidir.

Ürtikeryal lezyonlar 24 saat içinde iz bırakmadan iyileşirken diğer bölgelerde yeni lezyonlar ortaya çıkabilir (1, 14). Ürtikeryal lezyonlar hiçbir zaman veziküler veya püstüler olmaz (14).

Anjioödem de lezyonların iyileşme süresi daha yavaştır (4). Anjioödem en fazla baş, boyun ve ellerde görülmekle birlikte vücudun her yerinde ortaya çıkabilir. Bağ dokusunun gevşek olduğu gözkapağı, dudak, dil, kulak, el, ayak ve genital bölgelerde daha sık görülür. Anjioödem sadece bir yerde sınırlı olmaması, gode bırakmaması ve genellikle asimetric olması ile diğer ödem tiplerinden ayırt edilir. Ürtikerdeki kaşıntının aksine AÖ'de ağrı, ısı, yanma, basınç veya gerginlik hissi daha sık görülür (14).

2.2. Ürtiker ve Anjioödem ile İlgili Epidemiyolojik Veriler

Ürtiker sık görülen deri hastalıklarından biridir. Ürtiker epidemiyolojisi ile ilgili veriler yetersizdir ve prevalansını değerlendiren birkaç çalışma mevcuttur. Toplumun %15 ile %25'i hayatında bir kez ürtiker atağı geçirmektedir (15). Zuberbeier ve ark. (16)'nın erişkinlerde ürtiker prevalansının %8.8 ve kronik ürtiker prevalansının %1.8 olduğunu bildirmiştir. Başka bir çalışmada ise genel popülasyonda kronik ürtiker prevalansının %0.5 ile %5 arasında değişebileceğini belirtmiştir (5).

Çocukluk çağında ürtiker güncel sınıflamasına dayanarak yapılan epidemiyolojik çalışma yoktur (17). Henz ve Zuberbier (18) tüm çocukluk çağı ürtiker sınıflarının görülme sıklığının %2.1 ile %6.7 arasında olduğunu bildirmiştir. Kjaer ve ark. (19)'nın yaptıkları kohort çalışmasında 6 yaşındaki 404 hastanın %5.4'ünün hayatında en az bir kez ürtiker atağı geçirdiği saptanmıştır.

Çocukluk çağında erişkinlere göre akut ürtiker daha sık görülür (20). Çocuklarda her iki cinsiyette ürtiker görülme sıklığı eşittir (17). Kronik ürtiker ise erişkinlerde en sık 20-40 yaş aralığında ve kadınlarda erkeklere oranla 2-4 kat daha sık görülür (5). Kronik ürtiker çocuklarda daha az görülmekte ve sıklığı %0.1 ile 3 arasındadır (6). Bir çalışmada kronik ürtikerin %20 ile %30'u arasında fiziksel ürtiker oluşturduğu belirtilmiş ve fiziksel ürtikerin hayat boyu görülme sıklığı %4 ile %6 arasında olduğu rapor edilmiştir (21). Yapılan bir metaanaliz de kronik ürtiker tanımlı hastaların %13.1'i fiziksel ürtiker olduğu, kolinerjik ürtiker dahil edildiğinde ise bu oranın %14.9 olduğu rapor edilmiştir (22). Diğer çalışmalara göre bu prevalans daha düşük bulunmuştur (21, 23, 24).

2.3. Patogenez ve Sınıflama

2.3.1. Ürtiker ve Anjioödem Patofizyolojisi

Mast ve bazofil hücreleri ürtiker gelişiminde esas rol oynayan hücrelerdir (4, 20). Histamin, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve deri mast hücrelerinden salınan sitokinler gibi vazoaaktif mediatörler sonucunda duyuşal sinir aktivasyonu, vazodilatasyon ve plazma ekstravazasyonu ile ürtikeryal lezyonlar oluşur (4). Bu vazoaaktif mediatörler içerisinde esas rol oynadığı düşünölen histamindir.

Dermal mast hücrelerinin aktivasyonu ürtiker patogenezinde anahtar rol oynar. Mast hücre aktivasyonu sonucu tirozin kinaz (ITAM) ile FcεRI'nın beta ve gama zincirlerinde tirozin fosforilasyonu gerçekleşir. ITAM, önceden var olan mediatörlerle (histamin, heparin, triptaz ve TNF-α) granüllerin salınmasına ve yeni anti-inflamatuar sitokinlerin/kemokinlerin ve eikozanoidlerin sentezinin aktivasyonuna neden olan hücre içi mekanizmaları aktive eder (25). Histamin, sinir uçları tarafından nöropeptidlerin (substans P, endorfin, enkefalin) salınımını indükleyerek inflamasyon fazının gelişimini belirler. Mast hücreleri degranülasyon olmadan vazoaktif moleküller (TNF-α, IL-6, trombosit aktivatörü, vasküler endotelial büyüme faktörü) üretebilir. Vazoaktif moleküller ürtiker semptomlarını şiddetlendirir ve bazı hastalarda antihistaminlerin yetersizliğinden ve immünsüpresif tedavinin etkili olmasından sorumludur (26). İnflamasyonun ilk aşamasında; sitokinler, kemokinler ve vasküler reaksiyonu düzenleyen adhezyon molekülleri ile hücrelerin spesifik kinetiğini içeren daha karmaşık bir etkileşim sürecine dönüşür. Yeni katılan hücreler, inflamatuvar mediatörleri salgılayarak oluşan inflamasyonun yoğunlaşmasına ve uzamasına neden olur. Ürtikeryal lezyonların henüz oluşmadığı ciltte de, daha yüksek T lenfosit içeriği ile kemokinlerin ve adezyon moleküllerinin daha fazla ekspresyonu saptanabilir ve bu da mast hücrelerinin duyarlılık eşiğini tetikleyen faktörleri azaltır (27). Sinyal düzenleyici proteinler (SIRP), mast hücreleri tarafından salınan mediatörlerin sınırlandırılmasından ve ITAM tirozin kinazın defosforile edilmesinden sorumludurlar. Bu proteinlerin işlevlerindeki bozukluk kronik ürtiker gelişimine yol açmaktadır. Ürtiker alevlenmeleri sırasında, koagülasyon sistem aktivasyonu tespit edilebilir. Trombin, vasküler endotelin geçirgenliğini artırır ve mast hücreleri tarafından inflamatuvar mediatörlerin salınımını ve C5a komplemanın üretimini artırır. C5a (anafilotoksin) mast hücrelerinin aktivasyonunda rol oynar, nötrofiller ve eozinofiller için bir kemoatraktanır (28). Çocuklarda KSÜ aktivitesinin değerlendirilmesinde protrombin fragmanı 1 ve 2'nin kullanılabileceği belirtilmiştir (29).

2.3.2. Ürtiker Sınıflaması

Ürtikerde, geçmişte çeşitli sınıflama yöntemi kullanılmıştır (3). Günümüzde Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI), Avrupa Global Allerji ve

Astım Ağı (GA²LEN), Avrupa Dermatoloji Forumu (EDF) ve Dünya Allerji Organizasyonu (WAO) tarafından ürtikerin süresi ve nedenine göre sınıflama yapılması önerilmiştir (4). Bu sınıflamaya göre altı hafta ve daha kısa süren (≤ 6 hafta) ürtikere ‘akut ürtiker’ (AÜ), altı haftadan daha uzun süren (>6 hafta) ve hemen hemen her gün ortaya çıkan ürtikere ise ‘kronik ürtiker’ (KÜ) olarak adlandırılmıştır (4).

Tablo 2.1. Kronik ürtiker sınıflaması*

Tip	
Kronik spontan ürtiker	Bilinmeyen veya bilinen** bir nedene bağlı gelişen ve 6 haftadan uzun süren ürtiker ve/veya anjioödem varlığı.
Kronik uyarılabilir ürtiker	<p>Fiziksel ürtiker:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Semptomatik dermografizm (dermografik ürtiker, urticaria factitia) 2) Soğuk ürtikeri (Soğuk temas ürtikeri) 3) Geç basınç ürtikeri (Basınç ürtikeri) 4) Solar ürtiker 5) Sıcak ürtiker (Sıcak temas ürtikeri) 6) Vibratuar anjioödem <p>Diğer uyarılabilir ürtiker:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Kolinerjik ürtiker 2) Kontakt ürtikeri 3) Akuajenik ürtiker

*4 no’lu yayından alınmıştır.

**Örneğin; otoreaktivite-mast hücre aktivasyonuna neden olan otoantikör varlığı

Altı haftadan daha uzun süredir devam eden, tekrarlayan ürtiker ve/veya anjioödem tablosunun belirlenebilir fiziksel ve/veya diğer uyaranlar sonucunda

ortaya çıkması ‘kronik uyarılabilir ürtiker’, bir uyarının saptanmadığı duruma ise ‘kronik spontan ürtiker’ olarak sınıflandırılmaktadır (4).

Ürtiker ve/veya anjioödemle seyreden sendromlar ürtiker alt tipi olarak kabul edilemez çünkü; tamamen farklı patofizyolojik mekanizma ile oluşmaktadır (4). Ürtiker /anjioödem ile birlikte seyreden hastalıklar ve sendromlar Tablo 2.2’de özetlenmiştir.

Kronik ürtiker hastaların hastalık şiddetini ve yaşam kalitesini değerlendirmek için çeşitli ölçekler kullanılmaktadır (4). Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde temel olarak “Ürtiker Aktivite Skoru” (ÜAS) kullanılır. Ürtiker aktivite skoru hasta tarafından her gün doldurulur ve kabarıklık sayısını ve kaşıntı şiddetini içerir. Hastanın vizitler arasında nasıl olduğunu değerlendirebilmek için son yedi günü içeren ÜAS7 skorlamasının kullanılması önerilmektedir (30). ÜAS7’nin maksimum skoru 42’dir (Tablo 2.3).

Tablo 2.2. Ürtiker ve/veya anjioödemle ilişkilendirilmiş hastalıklar*

-
- Makulopapüler kutanöz mastositoz (ürtikerya pigmentoza)
 - Ürtikeryal Vaskulit
 - Bradikinin aracılı anjioödem (örn; Herediter anjioödem, ACE inhibitörü)
 - Egzersiz ilişkili anafilaksi
 - Kriyoprin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS)
 - Ailesel soğuk ilişkili otoinflamatuvar sendrom (FCAS),
 - Muckle-Wells Sendromu (MWS)
 - Neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık (NOMID).
 - Schnitzler Sendromu
 - Gleich Sendromu (epizodik anjioödem ve eozinofili)
 - Well Sendromu (granüloamatöz dermatit, eozinofili/eozinofilik selülit)
 - Büllöz pemfigoid (prebüllöz evre)
-

*4 no’lu yayından alınmıştır.

Ürtiker aktivite skoru’nun dezavantajı uyarılabilir ürtiker ve AÖ değerlendirememesidir. Ancak hasta uyumunun arttırılabilmesi ve pratik olması açısından alternatif bir yöntem olarak dört basit sorudan oluşan “Ürtiker Kontrol

Testi” (ÜKT) geliştirilmiştir (31). ÜAS7 prospektif değerlendirilirken, ÜKT retrospektif değerlendirilebilir. ÜAS7 kronik spontan ürtiker de kullanılabilirken, ÜKT hem kronik spontan ürtiker hem de kronik uyarılabilir ürtiker de kullanılabilir (4). Anjioödem şiddetini değerlendirmek için “Anjioödem Aktivite Skoru” (AAS) kullanılmaktadır (32). ÜAS7 skorunun ≤ 6 olması iyi kontrollü, 7-15 arası olması hafif, 16-27 arası olması orta ve 28-42 olması ise şiddetli ürtiker olarak değerlendirilebilir (33).

Kronik ürtiker sosyoekonomik yük oluşturan ve anlamlı düzeyde yaşam kalitesini etkileyen bir hastalıktır (4, 34). Çocuklarda ise okul devamı ve performansını olumsuz etkilemektedir (20). Güncel rehberler ürtiker tanılı hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmek için sağlığa dayalı yaşam kalitesi ölçeklerinin kullanılmasını önermektedir (4, 34). Kronik Ürtiker Yaşam Kalite Anketi (KÜYKA), KÜ'nün son iki haftada hastalar üzerindeki fiziksel, psikososyal ve gündelik etkilerini değerlendirmek üzere geliştirilmiş ve Türkçe geçerliliği kanıtlanmış olan bir ölçektir (35, 36). Anjioödem için geliştirilmiş olan “Anjioödem Yaşam Kalite Anketi” de bulunmaktadır (32).

Tablo 2.3. Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS7)*

Skor	Ürtiker plakları	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	Hafif(< 20 adet/24 saat)	Hafif (var ama rahatsız edici değil)
2	Orta (20-50 adet/24 saat)	Orta (rahatsızlık verir ancak günlük aktivitesini ya da uykuyu etkilemez)
3	Şiddetli (>50 adet/24saat veya çok geniş alanlarda ürtiker)	Şiddetli (şiddetli kaşıntı, günlük aktiviteyi veya uykuyu etkiler)

*ÜAS7: Yedi günlük Ürtiker aktivite skoru; toplamı (minimum 0-maksimum 42) 4 no'lu yayından alınmıştır.

2.4. Ürtiker/Anjioödem Etiyolojik Değerlendirilmesi

Ürtiker gelişiminde birçok etiyolojik faktör rol oynamaktadır (4). Etiyolojik faktörler lezyonların oluşum mekanizması, süresi ve yaş grubuna göre farklılık göstermektedir (4, 5). Akut ürtikerde, KÜ'ye göre daha çok etiyolojik neden tespit edilebilmektedir (5). Çocuklarda kronik ürtiker ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır ve etiyolojik faktörleri tespit etmek zordur (37). Kronik ürtiker tanılı çocuklarda %21 ile %83 arasında etiyoloji saptanmaktadır (6).

2.4.1. Kronik ürtiker de Etiyoloji

Çocuklarda kronik ürtiker etiyolojisi ile ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur. Yapılan değerlendirmeler sonucunda KÜ tanılı olgularda %21 ile %51 arasında etiyoloji tespit edilebilmektedir (38, 39). Tanımlanabilen faktörler arasında enfeksiyonlar, besinler, besin katkı maddeleri, otoimmünite ve fiziksel ürtiker sayılmaktadır (37, 38).

Enfeksiyonun akut ürtikerle ilişkisi belirgin olsa da kronik spontan ürtikerle ilişkisi net olarak gösterilememiştir (4, 5). Kronik ürtiker de enfeksiyonların birincil neden olmaktan çok, hastalığın seyrinde tetikleyici ve alevlendirici olarak rol oynadığı ileri sürülmektedir (40). Kronik ürtikere neden olabilecek etkenler arasında kronik hepatit B, hepatit C, Epstein-Barr virüs (EBV), Herpes simpleks virüs (HSV) gibi viral enfeksiyonlar, bakteriler (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Helicobacter pylori*) ve paraziter enfeksiyonlar (*Blastocystis hominis*, *Anisakis simplex*) rapor edilmiştir. Ancak bu etkenlerin sıklığı toplumun beslenme alışkanlıkları ve enfeksiyon sıklığındaki bölgesel farklılıklar nedeniyle değişkenlik göstermektedir (4, 40). *Helicobacter pylori*'nin (*H. pylori*) KSÜ'de etiyolojik rolü çok araştırılmış. Son yıllarda *H.pylori*'nin çocuklarda kronik ürtiker ile ilişkili olabileceğini belirten yayınlar mevcuttur (41, 42). Ülkemizde yapılan bir çalışmada kronik ürtiker tanılı çocukların %16,4'ünde *H. pylori* pozitifliği saptanmıştır (43). Sackesen ve ark.'nın çalışmasında kronik ürtiker ile başvuran 17 hastanın 6'sında (%35) enfeksiyon saptanırken, gastrointestinal semptomu olmamasına rağmen 17 KÜ hastasının üçünde *H.pylori* saptandığı belirtilmiştir (9).

Kronik ürtiker de tip 1 besin alerjisi nadir görülen etiyolojik nedenler arasındadır. Gıda ve gıda katkı maddelerine bağlı gelişen psödoallerjik reaksiyonlar

daha olası KÜ nedenidir (4, 5). Psödoallerjik reaksiyonlar hem doğal gıda içeriklerine hem de katkı maddelerine karşı oluşabilmektedir (44).

İlaçlar da immün aracılı olmayan reaksiyonlara bağlı olarak KÜ etiolojisinde rol almaktadırlar. Ancak ilaçlar KÜ'de nadiren birincil sebep iken, daha çok lezyonların oluşumunu tetikleyen veya alevlendiren bir sebep olarak görülmektedir (5). Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar KÜ'de akut atakların oluşumunu tetikleyebilir veya lezyonların şiddetini arttırabilir. Aspirin, KÜ tanılı olguların %30'unda ürtikerini şiddetlendirebilir. Özellikle kronik ürtiker tanılı olgularda NSAİİ ve aspirin kullanımı önerilmemektedir (45, 46).

Sistemik vaskülitler ve otoimmün hastalıklar KÜ'ye neden olabilmektedir (20). Otoimmün (Hashimoto) tiroiditi erişkinde ürtikerle ilişkili en sık otoimmün hastalık olup çocuklarda da sıklığı artmaktadır (47, 48). Levy ve ark. (48) kronik ürtikerli çocuklarda %4.3 oranında tiroid otoantikör pozitifliği saptamıştır. Kılıç ve ark. (49)'nın çalışmasında kronik ürtikerli çocukların %14.8'inde tiroid otoantikör pozitifliği saptanmıştır. Ancak otoantikör yüksekliğine rağmen çoğu olguda tiroid işlev bozukluğu eşlik etmediği belirtilmiştir. Jirapongsananuruk ve ark. (37)'nin çalışmasında kronik ürtikerli çocukta %23 antinükleer antikör (ANA) pozitifliği saptanmış fakat hiçbiri kollajen doku hastalığı tanısı almamıştır. Daha nadir olarak bu olgularda, Graves hastalığı, Çölyak hastalığı, tip I diabetes mellitus (DM) ve vitiligo görülebilir (50). Caminiti ve ark. (51)'nin kronik ürtiker görülen çocuklarda yaptığı vaka-kontrol çalışmasında çölyak hastalığı %5 sıklıkla görülürken, sağlıklı kontrol grubunda bu oran %0.67'dir. Sistemik lupus eritamotozus (SLE), Sjögren sendromu ve romatoid artirit (RA) gibi kollajen doku hastalıklarının bir bulgusu olarak kronik ürtiker görülebilmektedir (52). Ayrıca, solid veya hematolojik malignitelerle de birlikteliği gösterilen yayınlar vardır (53).

Kronik spontan ürtiker tanılı hastalarında %30-50 'sinde yüksek afiniteli Ig E reseptörüne (FcεRIα) karşı ve %5-10'unda Ig E'ye karşı Ig G yapısında otoantikörler saptanmış olup, otoimmünitenin patogenezi de rol oynadığı gösterilmiştir (5, 54). Erişkinlerde kronik spontan ürtikerin etiolojisinin otoimmünite olabileceği düşünülürken, çocuklarda otoimmün patogenezi araştıran çalışma sayısı çok azdır. Olguların %70'i otolog serum deri testi (OSDT) ile tanı alabilir (55). Jiroponsananuruk ve ark. (37)'nin çalışmasında kronik ürtikeri olan 94 çocuğun

%38’inde pozitif OSDT saptanmıştır; ancak erişkinlerdeki çalışmaların aksine pozitif OSDT saptanan çocukların tedavi ihtiyacında ve hastalık remisyonunda negatif saptananlara göre anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine Azkur ve ark. (56) kronik ürtikerli çocuklarda %53.5 oranında OSDT pozitifliği saptanmıştır. Kronik ürtiker hastalarında stres, ürtiker şiddetini artırıcı ve tetikleyici faktör olarak oynamaktadır (57).

2.5. Kronik Uyarılabilir Ürtiker

Belirlenebilir fiziksel ve/veya diğer uyarıcı(lar) varlığında oluşan ürtiker ve/veya anjioödem tablosu ‘kronik uyarılabilir ürtiker’ olarak adlandırılmaktadır (4, 58). Kronik uyarılabilir ürtiker sınıfında bulunan semptomatik dermatografizm, sıcak ürtiker, soğuk ürtiker, solar ürtiker, geç basınç ürtikeri ve vibratuar anjioödem fiziksel ürtiker olarak adlandırılmaktadır. Fiziksel olmayan kronik uyarılabilir ürtikerler arasında kolinerjik ürtiker, akuajenik ürtiker ve kontakt ürtikeri yer almaktadır (58, 59). Uyarıcının şiddeti ve süresi hastadan hastaya hatta aynı hasta da zaman içerisinde değişkenlik gösterebilir (4, 5, 20). Bazı vakalarda iki veya daha fazla tetikleyiciye bağlı ürtiker tablosu oluşabilir (59). Yine bazı fiziksel ürtiker olgularında sistemik semptomlar görülebildiği gibi ölümle de sonuçlanabilir. Bu nedenle farkındalığın artması, uygun tanı ve tedavi çok önemlidir (22).

2.5.1. Semptomatik Dermatografizm

Semptomatik dermatografizm en sık görülen fiziksel ürtiker formudur. Derinin sürtünme, çizilme, ovma gibi hareketlerden sonra dakikalar içerisinde kaşıntı ve/veya ciltte yanma hissi ve ürtiker oluşmasıdır. Nadiren anjioödem de eşlik eder. Lezyonlar 30 dakika içerisinde iyileşmektedir. Ancak semptomatik dermatografizm basit dermatografizmden ayırt edilmelidir. Basit dermatografizm de ürtiker plağı oluşurken kaşıntı görülmez. Atopik kişilerde görülen beyaz dermatografizm gibi dermatografizmin alt tipleri de semptomatik dermatografizmden farklı tablolardır (59). Toplumdaki sıklığı %2 ile %5 arasındadır (60). Semptomatik dermatografizm genellikle genç erişkinleri etkiler ve hastalığın devam etme süresi 6.5 yıl olarak belirtilmiştir (8, 61). Semptomatik dermatografizmin altta yatan nedenleri bilinmemektedir. Ancak çeşitli ilaçlar (progesteron, atorvastatin), enfeksiyonlar (hepatit, diş enfeksiyonları, üst

solunum yolu enfeksiyonları) ve DM gibi diğer durumların neden olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. Ancak literatürde yeterli kanıt ve kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Ek çalışmalara ihtiyaç vardır (61-63).



Resim 2.1. Polikliniğimize başvuran semptomatik dermografizm tanılı hasta

2.5.2. Soğuk Ürtiker

Soğuk ürtikeri (edinilmiş soğuk ürtikeri, soğuk temas ürtikeri), cildin soğuğa temasından kısa süre sonra oluşan lokalize veya jeneralize ürtiker veya anjioödemle karakterize sık görülen fiziksel ürtiker formudur. Soğuk ürtikeri sıklığının %6 ile %34 arasında olduğu bildirilmiştir (61, 64, 65) Tahmini yıllık insidansı %0.05'tir. Soğuk ürtikeri genellikle genç erişkinlerde görülür. Kadınlarda daha yüksek sıklıkta görülmektedir. Semptomlar cildin soğuk hava, sıvı veya katı bir cisme temasından dakikalar sonra ortaya çıkar ve yaklaşık bir saat kadar bu şikayetleri devam eder. Anafilaksi dahil sistemik semptomlarla gelen vakalarda bildirilmiştir. Çocukların 1/3'ün de soğuk suda yüzme sonrası sistemik semptomlar ve anafilaksi gelişebilmektedir. Soğuk ürtiker tanılı hastaların %72'si soğuk temasından sonra en az bir sistemik semptom yaşamaktadır (61, 65). Bazı durumlarda ölüm ile sonuçlanabileceği bildirildiği için hızlı tanı koymak çok önemlidir. Hastalığın devam etme süresi yaklaşık 4.8-7.9 yıl olarak belirtilmiştir (22, 59). Soğuk ürtikerinin klinik

tablosu histamin ve mast hücrelerinden salınan prostaglandin D2, PAF ve lökotrienler ile oluşmaktadır. Ancak soğuk kaynaklı mast hücre aktivasyon mekanizmaları halen bilinmemektedir (61). Soğuk ürtikerin gelişmesinde soğuk ilişkili antijen ile IgE antikorları majör rol oynadığı ve otoimmün mekanizmaların sorumlu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (66). Asero ve ark.'nın yaptığı çalışmada soğuk ürtiker tanılı hastalarda dolaşımda histamin salgılayan faktörler ve pozitif otolog serum deri testi gösterilmiştir (67).



Resim 2.2. Buz küp testi sonucu ürtiker plağı oluşan soğuk ürtiker tanılı hasta

2.5.3. Geç Basınç Ürtikeri

Cildin basınca maruz kalan vücut bölgesinde ortaya çıkan ürtiker ve anjioödem tablosudur. Bazı hastalarda ürtiker gelişmeksizin sadece anjioödem görülebilmektedir (59). Diğer fiziksel ürtikerlerin aksine ciltte yanma hissi, ağrı ve grip benzeri semptomlar, halsizlik, artralji gibi sistemik semptomlar eşlik edebilmektedir (61). Klinik tablosundaki farklılık mast hücre aracılığıyla histamine ek olarak IL-1, IL-3, IL-6, tümör nekroz faktörü (TNF), beta- tromboglobulin gibi proinflamatuvar sitokinlerin hastalığın patogenezinde rol alması ile ilişkili olabilir (61, 68). Kronik spontan ürtiker tanılı hastaların %37'sine eşlik ederken, tek başına uyarılabilir ürtiker formu olarak nadir görülmektedir. Basınca maruz kaldıktan sonra

ortaya çıkma süresi 30 dakika ile 12 saat arasında değişmektedir (genellikle 6-8 saat arasında). 72 saat boyunca bu klinik tablo devam edebilmektedir (59). Uyarana maruziyet ile kliniğin ortaya çıkması arasındaki geçen sürenin uzun olması nedeniyle hastalar basınca maruziyetin bir neden olduğundan genellikle şüphe etmezler (5).



Resim 2.3. Provokasyon testi ile geç basınç ürtikeri tanısı konulan hasta

2.5.4. Solar Ürtiker

Solar ürtiker, güneş ışığına maruz kaldıktan dakikalar içerisinde ürtikeryal lezyonların oluşması ile karakterizedir. Çoğunda tetikleyici olarak ultraviyole-A (UV-A), daha nadir olarak ultraviyole-B (UV-B) rol almaktadır.



Resim 2.4. Solar ürtiker tanılı hasta

Solar ürtiker nadir görülen kronik uyarılabilir ürtiker formudur. Tüm ürtiker hastaların %0.08'ini, güneş ile ilişkili cilt problemleri olan hastaların %2.3'ünü oluşturmaktadır. Kadınlarda, atopisi olan bireylerde daha sık görülmektedir. Işık ile aktive olan serum veya dermal faktörlerin salınması mast hücre degranülasyonuna neden olarak klinik tablo oluşur. (58).

2.5.5. Sıcak Ürtiker

Cildin ısıya temasından dakikalar sonra kabarıklığın oluşması ile karakterize çok nadir görülen fiziksel ürtiker tipidir. Genellikle lezyonlar 1-3 saat boyunca devam eder. Sıcak ürtikeri, kolinerjik ürtiker veya solar ürtikerden ayırt edilmelidir (58, 59).



Resim 2.5. Sıcak ürtiker tanılı hasta

2.5.6. Vibratuar Anjioödem

Vibratuar anjioödem çok nadir görülen, cildin vibrasyona (titreşime) maruz kaldığı alanda dakikalar içerisinde kaşıntı ve anjioödem oluşması ile karakterize fiziksel ürtiker formudur. Literatürde bununla ilgili demografik veriler bulunmamaktadır (58, 59). Horlama ve diş tedavisi ile tetiklendiği bildirilen vakalar mevcuttur (69, 70).

Diğer Uyarılabilir Ürtiker:

2.5.7. Kolinerjik Ürtiker

Aktif (egzersiz) veya pasif ısınmanın (sıcak banyo) neden olduğu 1-3 mm çapında kaşıntılı noktasal lezyonların gelişmesi ile oluşan kronik uyarılabilir ürtiker formudur (22, 59). Daha önceleri fiziksel ürtiker olarak sınıflandırılmaktaydı. Ancak son EAACI/GA²LEN/EDF/WAO tarafından fiziksel tetikleyiciye bağlı olmadan vücut ısısının artması ile oluşan uyarılabilir ürtikerin ayrı bir formu olarak değerlendirilmiştir (22). Sıklıkla genç erişkinlerde görülür. En sık görülen uyarılabilir ürtiker formlarından biridir, tüm KÜ tanılı hastaların %5'ini, KUÜ tanılı hastaların ise %30'unu oluşturmaktadır (5). Toplumda görülme sıklığı %4 ile %11.2 arasında değişmektedir. Toplam 493 lise öğrencisinin alındığı ankete dayalı yapılan ve bazılarında tanının provokasyon testiyle doğrulandığı çalışmada kolinerjik ürtiker sıklığı %11.2 saptanmıştır. Bu çalışmada sıcak banyo yapma (%71), terleme (%62), egzersiz (%49), ve emosyonel stres (%24) sık görülen uyaranlar olarak tespit edilmiştir (5, 71).



Resim 2.6. Kolinerjik ürtiker tanılı hasta

Bazı hastalarda emosyonel (duygusal stres) sıcak ve baharatlı yiyecek ve içecekler de semptomlara neden olabilir. Cilt lezyonları genellikle 15-60 dakika arasında kalır, anjioödem gibi farklı morfolojik lezyonlar eşlik edebilir (59). Patogenezinde muskarinik kolinerjik reseptör fonksiyonlarının bozulması, artmış asetilkolin duyarlılığı, bozulmuş kolinesteraz aktivitesi, hipohidrozis gibi farklı mekanizmaların rol oynadığı kabul edilse de hepsinde ortak olan derinin kolinerjik maddelere abartılı yanıtıdır (5, 22).

2.5.8. Kontakt Ürtiker

Ekzojen bir maddeye temastan sonra yaklaşık 30 dakika içerisinde oluşan ürtiker tablosudur. Kontakt ürtiker 'kontakt ürtiker sendromu'nun kutanöz kısmını oluşturmaktadır. Bu tablo da temas yerinde kabarıklık, sistemik tutulum ve hatta anafilaksi ile kendini gösterebilir.

Kontakt ürtiker, immünolojik ve non-immünolojik olarak ikiye ayrılmaktadır. Non-immünolojik kontakt ürtiker, ilk temasta oluşur. Bitkiler (ısırgan otu), hayvanlar (denizanası) veya kimyasal maddeler ile cildin temas ettiği bölgede lezyonlar oluşur.

İmmünolojik kontakt ürtiker ise IgE aracılı bir tablodur yaygın ürtikeryal lezyonlara ve sistemik semptomlara neden olabilir. En sık lateks nedeniyle immünolojik kontakt ürtiker görülmektedir. Ayrıca bitkiler veya bitkisel ürünler, hayvansal ürünler, ilaçlar, kozmetikler, kimyasallara bağlı da oluşabilir (59).

2.5.9. Akuajenik Ürtiker

Akuajenik ürtiker kronik uyarılabilir ürtikerin nadir bir formudur. Sıcaklığı ne olursa olsun herhangi bir su kaynağı ile temas sonrası yaklaşık 30 dakika sonra 1-3 mm büyüklüğünde oluşan ürtikeryal lezyonlarla seyreden klinik tablodur.

Çoğu vakalar sporadik olmasına rağmen, ailesel bildirilen vakalarda mevcuttur (59). Kadınlarda daha sık görülmektedir. Genellikle ergenlik sonrasında ortaya çıkar (21, 72). Sistemik semptomlar nadir olarak görülmektedir. Patogenezini net değildir. Suyun epidermal antijen taşıyıcısı gibi hareket ettiğini gösteren yayınlar vardır (73). Soğuk ürtikeri, sıcak ürtikeri ve kolinerjik ürtikerden ayırt edilmesi gerekmektedir (59).



Resim 2.7. Provakasyon testi ile akuajenik ürtiker tanısı konulan hasta

2.6. Ürtiker ve Anjioödemde Tanı

Ürtiker tanısının temelini öykü ve fizik muayene bulguları oluşturur. Hem ayrıntılı klinik öykü hem de fizik muayene bulgularına ileri tanısal değerlendirme yapılmalıdır (4).

Akut ürtiker tanısı için öykü ve fizik muayene yeterlidir. Ek tetkik yapılmasına gerek yoktur. Ancak tip 1 besin alerjisi veya NSAİİ alerjisi olduğu düşünülen hastaların tetkik edilmesi önerilmektedir.

Kronik ürtiker de tanısal değerlendirmenin 3 temel amacı vardır.

- i. Ürtiker tip ve alt tipini belirlemek, altta yatan nedenleri ortaya koymak, tetikleyicileri tespit etmek
- ii. Diğer hastalıklardan ayırımını yapmak
- iii. Hastalık şiddetini, aktivitesini ve yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmektir.

2.6.1. Öykü

Akut ürtiker de enfeksiyonlar, ilaç kullanımı, aşılar, böcek ısırıkları ve beslenme öyküsü çok iyi sorgulanmalıdır. Eşlik eden ateş, halsizlik gibi semptomlar enfeksiyonların göstergesi olabilir. Özellikle erken süt çocukluğu döneminde besin alerjileri akılda tutulmalıdır.

Ürtiker nedeni olarak alerji düşünülüyorsa sorulacak sorular aşağıda verilmiştir (57).

- ACE inhibitörü, NSAİİ, aspirin ile ürtikerin ilişkisi olduğu düşünülüyorsa
- Besin alındıktan ilk 60 dakika (genellikle ilk 20 dakika) içerisinde klinik bulgular ortaya çıkıyor ve aynı besinin tekrar alımı sonrasında aynı klinik bulgular tekrarlıyorsa
- Belirli bir besin (özellikle buğday) alımından sonra egzersizi takiben klinik bulgular ortaya çıkıyorsa
- Hastanın duyarlı olduğu alerjene (lateks, hayvan, çayır-çimen, besin) temas ettikten sonra ortaya çıkıyorsa

Yukarıdaki klinik öykülerden birine sahip AÜ tanılı hastalarda şüpheli alerjenle deri prik testi veya spesifik Ig E ölçümü yapılmalıdır. Diğer AÜ tanılı hastalarda rutin laboratuvar tetkiklerinin yapılmasına gerek yoktur (4, 57).

Vaskülitik bir süreç olup olmadığı da aşağıdaki sorularla sorgulanmalıdır.

- Ürtiker ve anjioödem atakları kendini sınırlama yerine kalıcı oluyorsa,
- Ürtiker lezyonları 24 saatten fazla devam ediyorsa
- Lezyonlarda kaşıntılı olmaktan çok hassas ve ağrılıysa
- Ciltte peteşi, purpura, ekimoz gibi başka lezyonlar da bulunuyorsa
- Ateş, halsizlik, eklem ağrısı, hipertansiyon, idrarda kan ve protein gibi ek şikayetleri varsa

Yukarıdaki klinik öykülerden birine sahipse vaskülit açısından değerlendirmek gerekmektedir (57).

Kronik ürtiker tanılı hastalarda öykü ve fizik muayene KÜ etiyojisini belirlemek için istenecek laboratuvar tetkiklerini belirleme de yol gösterici olmaktadır. Bu nedenle KÜ tanılı hastalarda da öykü çok önemlidir (4).

Kronik ürtiker tanılı hastalarda öykü de sorulması gereken sorular aşağıda verilmiştir (4).

- Hastalığın başlangıç zamanı
- Ürtiker lezyonlarının şekli, büyüklüğü, dağılımı, lezyonların görülme sıklığı ve iyileşme süresi
- Anjioödem eşlik edip etmediği
- Eşlik eden ateş, eklem/kemik ağrısı, karın ağrısı gibi semptomların varlığı
- Fiziksel uyaranların veya egzersizin lezyonların oluşumuyla ilişkisi

- Hafta içi/hafta sonu/seyahat sırasında/menstruasyon dönemlerinde görülme sıklığı
- Lezyonların oluşumuyla alınan besinler ve kullanılan ilaçların ilişkisi (NSAİİ, ACE inhibitörü)
- Lezyonların oluşumuyla enfeksiyonlar veya yaşamdaki stres düzeyinin etkisi
- Özgeçmişinde veya başvuru sırasında eşlik eden enfeksiyon, alerji, otoimmün hastalıklar, gastrointestinal veya diğer sistemik hastalıkların varlığı
- Çalışmakta olduğu iş alanı ve sıklıkla yapılan aktiviteler
- Kullanılan tedaviler ve bu tedavilere klinik yanıt
- Yapılan tanısal işlemler ve sonuçları

2.6.2. Fizik Muayene

Ürtikerde deri bulguları haricinde fizik muayene genellikle normaldir. Ürtiker de, değişen büyüklükte eritem ile çevrelenmiş santral kabarıklığa eşlik eden kaşıntılı lezyonlar tipiktir. Kaşıntı geceleri ve stres ile artabilir. Bu lezyonlar 1-24 saat içinde kendiliğinden kaybolur (38). Eğer değerlendirme sırasında hastanın lezyonu yoksa, hastalara ürtiker fotoğraflarını göstermek ve lezyonların benzer görünüp görünmediğini sormak yardımcı olabilir, ancak tanı hastanın izleminde konulabilir.

Ürtikeryal lezyonların basmakla solup solmadığı ve vaskülit düşündürecek herhangi bir semptom varlığı açısından incelenmelidir. Ürtikere %40-50 vakada anjioödem eşlik edebilir (13). Anjioödem ise vücudun herhangi bir yerinde görülebilmekle beraber en sık derinin esnek olduğu bölgeleri örneğin göz, dudak, el, ayak ve genital bölgelerde görülür. Ürtikere göre daha geç düzelir; tamamen düzelmeye 72 saate kadar uzayabilir Anjioödem düşünülen alanlar basmakla gide bırakması ve vasküler obstrüksiyonu düşündürecek herhangi başka semptom açısından değerlendirilmelidir (57). Deri mastositozu düşündürecek hiperpigmente lezyonlar ve Darier işareti açısından da incelenmelidir (74). Lineer ürtiker lezyonları dermografizmi düşündürür. Sistemik bir hastalığı düşündürecek organomegali, hepatomegali ve artrit araştırılmalıdır. Karın ağrısı ile gelip akut batın tablosunda olan kutanöz anjioödemli bulunan hastalarda herediter anjioödem düşünülmelidir. Fizik muayenede en dikkat edilecek nokta; havayolu tutulumu olup olmadığıdır. Dudak şişmesi sıktır ve nadiren havayolu tıkanıklığına yol açar ancak dilin şişmesi

çok daha ciddi bir durumdur. Laringeal ödem anjioödem en ciddi bulgusudur. Çocuklar havayolu tıkanıklığını tam olarak tarif edemeyebilir. Boğazın ağrılı, kaşıntılı olması veya boğazda düğümlenme hissi sıktır. Ses değişiklikleri vokal kord tutulumunu gösterebilir (58).

2.6.3. Tanısal Testler

Akut ürtiker de rutin laboratuvar testlerin yapılmasına gerek yoktur. Şüphelenilen alerjen varlığında deri prik testi ve spesifik Ig E bakılmalıdır (4, 57).

Kronik ürtiker de ise öykü ve fizik muayene de tetikleyici nedenler belirlenmişse bunlara yönelik provokasyon testleri yapılmalıdır (4, 5). Eğer hastanın öyküsü kronik uyarılabilir ürtiker düşündürüyorsa provokasyon testi ile tanı doğrulanmalıdır. Ağır kronik uyarılabilir ürtikeri olan hastalarda bulantı, kusma, ishal, baş dönmesi, anafilaktik şok gibi sistemik semptomlar provokasyon testi yapılırken görülebilir. Bu nedenle acil tedavi uygulanabilecek alerji merkezlerinde deneyimli uzmanlar tarafından provokasyon testleri yapılması önerilmektedir (59). Provokasyon testlerinin amaçları hastalığı etkileyen tetikleyiciyi bulmak ve uyaran eşik değerini tespit etmektir. Eşik değerleri; hastanın klinik izleminde, hastaya tetikleyiciler konusunda danışmanlık verilmesinde, hastalığın şiddetinin ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde fayda sağlamaktadır (4, 59).

Provokasyon testlerinin sonuçlarına göre hastaların tedavisi belirlenmektedir. Provokasyon testi yapılmadan en az 3 gün öncesinde antihistamin tedavisi, 7 gün öncesinde steroid tedavisi kesilmelidir. Ayrıca bu test 24 saat içinde ürtiker plağı çıkmamış bölgeye yapılmalıdır. Kolinerjik ürtiker için de test yapılabilmesi için en az 24 saat semptomlarının olmaması gerekmektedir. Öyküden gerçekten kronik uyarılabilir ürtiker tanısı düşünülüyor ve provokasyon testi negatif saptanmışsa test tekrarlanmalıdır. Bazı hastalarda klinik öykü yüksek ihtimal kronik uyarılabilir ürtiker düşündürmesine rağmen provokasyon testi ile doğrulanamamaktadır. Provokasyon testi pozitif saptanan hastanın test yerinde ürtikeryal lezyon oluşmaktadır. Ürtiker plağı dakikalar içerisinde oluşmaktadır. Ancak sadece geç basınç ürtikerinde saatler sonrasında provokasyon testi pozitifleşir (59).

Provokasyon testleri

Semptomatik dermografizm

Semptomatik dermografizm düşünülen hastalarda önkolun volar yüzüne yumuşak kör bir nesne (kapalı tükenmez kalem veya tahta spatula) ile dik olarak cilt hafifçe çizilir. Provokasyon testinden 10 dakika sonra kaşıntılı ürtiker plağının oluşması ile tanı konur (63). Dermografometre bu test için kullanıma uygundur. Bu alet yaylı, 2-3 mm çapında düz bir çelik uca sahiptir. Uçtaki basınç aletin başı döndürülerek değiştirilebilir. 0-15 arasında ölçek ayarları mevcuttur uygulanan basınç 20–160 g/mm² arasında değişmektedir. Aleti istenen basınçlarda uygulayabilmek için işlemden önce kalibre edilmesi gerekir. Uygulanan basınç <36 g/mm² olduğunda kaşıntı ve ürtiker oluşması durumunda semptomatik dermografizm olarak değerlendirilir. Dermografometre sayesinde aynı zamanda hasta için uyaran eşik değerinin de belirlenmesini sağlamaktadır (59, 75). Son zamanlarda basitleştirilmiş dermografik testler geliştirildi. Frictest[®] dezenfekte edilebilir plastikten oluşur. Sırasıyla 3.0, 3.5, 4.0 ve 4.5 mm uzunlukta dört ucu bulunmaktadır. Bu şekilde uyaran eşik değerinin saptanmasına olanak sağlar. Cildin travmatizasyonunu azaltmak için her bir uç yuvarlatılmış ve bu uçlar 3 mm çapındadır. Cihaz önkolun volar yüzüne yaklaşık 60 mm'lik mesafeye dikey bir şekilde temas eder. Provokasyon testinden 10 dakika içinde ≥ 3 mm genişliğinde kaşıntılı ürtiker plağı oluşursa test pozitif kabul edilmektedir (59, 76).

Soğuk Ürtiker

Geleneksel olarak kullanılan buz küp testi, soğuk paketler, soğuk su banyoları ya da TempTest[®] soğuk provokasyon testleri arasındadır. Buz küp testi kullanılacaksa ince plastik torba içinde buz olmalıdır. Çünkü; direk temas halinde olması cildin soğuk hasarına neden olur ayrıca buzun erimesi ile oluşan su nedeniyle test pozitif çıkarsa akuajenik ürtiker ile karışabilir (59, 77). Soğuk su banyolarının kullanımını özel bir özen gerektirir, çünkü bu yöntem sistemik reaksiyonlara neden olma riski taşımaktadır. TempTest[®], Peltier element tabanlı bir provokasyon cihazıdır. TempTest[®] 4.0 modeli 4-44 °C arası kesintisiz ısı gradiyenti

sağlamaktadır. TempTest® provokasyon cihazı ile standartlaştırılmış soğuk (ve sıcak) provokasyon testlerine, uyaran eşik değerlerinin tanımlanmasına olanak sağlar (78). Soğuk provokasyon testi 5 dakika sürdürülmelidir. Bazı hastalarda daha kısa veya daha uzun sürede provokasyon süreleri uygun olabilir. Örneğin; çok hassas ve büyük reaksiyonlardan korkulan hastalarda 30 saniye test süresi için yeterli iken, öyküsü, soğuk ürtikeri kuvvetli düşündürmekte olan ancak standart sürede ürtiker oluşmayan hastalarda da test süresi 20 dakikaya kadar uzatılabilmektedir (64, 79). Buz küp testleri negatif çıkan hastalarda alternatif test yöntemleri kullanılabilir. Örneğin; 5-10 °C soğuk suya kolunu batırıp 10 dakika bekletilebilir. Provokasyon testleri işlem bittikten 10 dakika sonra değerlendirilmelidir. Palpe edilebilir ürtiker plağı oluşmuşsa test pozitif kabul edilir. Çoğu vakalarda kaşıntı ve/veya yanma hissi de oluşur. Provokasyon testi pozitif olan hastalarda eğer yapılabiliyorsa uyaran eşik değeri belirlenmelidir. Provokasyon testlerinde süre ve sıcaklık eşik değeri belirlenmesi hedeflenir. Uyaran süresi eşik değeri; testin pozitifleştiği en kısa soğuğa maruz kalma süresidir. Bunu da soğuk uygulama süreleri değiştirilerek yapılabilir. Uyaran süresi eşik değeri hesaplamayı buz küp testi ya da TempTest® ile yapılabilmektedir. Buz küp testi ile belirlenen uyaran süresi eşik değeri ≤ 3 dakika ise yüksek hastalık aktivitesi olduğunu gösterir. Sıcaklık eşik değeri ancak TempTest® ile belirlenebilmektedir. Burada da soğuk ürtiker tanılı hastaların testini pozitifleştiren en yüksek sıcaklık değeri belirlenir. Bu bilgi ile hastaların günlük yaşamında riskli durumlardan kaçınmasına yardımcı olabilir. Sıcaklık eşik değerinin belirlenmesi hastalık aktivitesi, şiddetinin gösterdiği gibi tedavi etkinliğinin değerlendirilmesine de yardımcı olur (59).

Geç Basınç Ürtikeri

Provokasyon testinin asıl amacı cilde basınç uygulanmasıdır. Testler; ağırlıklar askıya alınıp ve omuza konularak (3 cm omuz askısı ile 7 kg ağırlık) ya da sırt, önkol, uyluğa dik bir şekilde çubuk uygulanması ile ya da dermografometre ile yapılabilir. Son iki yöntemle tekrarlanan ölçümler ile eşik değerlerinin belirlenmesine olanak sağlar (59). Literatürde birçok farklı çapta ağırlıkta çubuk kullanımı (hastaya uygulanan çok çeşitli basınçlarla) bildirilmektedir. Örneğin, Lawlor ve ark. 2.29-4.79 kg ağırlığı arasında, 1.5 cm çapında bir çubuk kullanmışlar

ve 15 dakika sırta uygulamışlardır (80). Barlow ve ark. 1.5 cm çapında 2.5-3.5 kg ağırlığında çubuklar kullanmış ve anterior bölgeye 20 dakika boyunca uygulamışlardır (81). Dermografometre cihazında ise 100 g /mm²'de dikey olarak 70 saniye boyunca üst sırta uygulanmaktadır. Geç dönemde kırmızı bir şişlik oluşursa test pozitif kabul edilir. Provokasyon testi bittikten 6 saat sonra test yanıtı değerlendirilmelidir. Test sonrasında kaşıntı olmaz ancak yanma ve ağrı hissi oluşabilir. Geç basınç ürtikeri ile semptomatik dermatografizmden ayırt edilmesi zorunludur. Test sonucu pozitif çıkan vakalarda eşik değer belirlenmesi önemlidir. Hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde faydalı olmaktadır (59).

Solar Ürtiker

Provokasyon testi için filtreli güneş simülatörü (UV-A ve UV-B) veya monokromatör (UV-A ve UV-B, görünür ışık) olmalıdır. UV-A 6 J/cm² ve UV-B'de 60 mJ/cm²'de küçük test alanlarında test edilmelidir. Provokasyon testi yapıldıktan 10 dakika içerisinde maruz kalan bölgede ürtikeryal plaklar oluşur. Kabarıklığa kaşınma ve/veya yanma hissi eşlik edebilir. Pozitif test reaksiyonu olan hastalarda, eşik değeri belirleme radyasyon dozu değiştirilerek yapılmalıdır. Bu da hastalık aktivitesinin ve tedaviye yanıtının belirlenmesine izin verir (59).

Vibratuar Anjiödem

Provokasyon testi için laboratuvar vorteks mikseri kullanılabilir. Önkol üzerine yerleştirilmiş düz bir plaka üzerinde tutulur. 780 rpm-1380 rpm arasında çalışan vorteks mikseri 5 dakika uygulanır (82, 83). 10 dakika sonra testin uygulandığı alan değerlendirilmelidir. İşlem öncesi ve sonrası kol çevresi el bileği, ön kol, dirsek olmak üzere üç noktadan ölçülür. Bu ölçümler sayesinde titreşim sonrası şişlik tanımlanmış olur (59).

Kolinerjik Ürtiker

Kolinerjik ürtiker tanısının konması ve egzersiz ilişkili anafilaksinin dışlanması için iki aşamalı provokasyon testi yapılmalıdır. Kardiyak hastalığı olan hastalarda dikkatli olunması önerilir. Test öncesinde ön değerlendirme yapılmalıdır. Önceden var olan cilt lezyonları işaretlenir. Hastanın yaşı ve genel kondisyonuna

göre sabit bisiklet veya koşu bandında egzersiz yaptırılır. Egzersiz; terlemeye başlayana kadar ve 15 dakika veya semptomlar ortaya çıkana kadar yapılmalıdır. Sıcak odada sıcak giysiler giyinmesi provokasyon testini kolaylaştırır. Eğer test pozitif ise 10 dakika içinde döküntüler ortaya çıkar. Eğer egzersiz provokasyon testi pozitifse egzersiz ilişkili anaflaksiyi dışlamak için pasif ısınma testi (en az 24 saat sonra 42 ° C banyo 15 dakikaya kadar vücut ısısı ≥ 1.0 °C artacak şekilde) yapılmalıdır (59).

Akuajenik Ürtiker

Provokasyon testinde; 35–37 °C su veya fizyolojik tuzlu suya batırılmış havlu hastanın gövdesine yerleştirilir. Havluyu kaldırdıktan 20 dakika sonra değerlendirme yapılır. Ürtikeryal lezyonlar oluşmuşsa test pozitif kabul edilir (22, 84).

Kontakt Ürtiker

Kontakt ürtiker de ayrıntılı bir öykünün ardından, provokasyon testi yapılmalıdır. Deri prik testi, kapalı yama testi yapılabilir. Denizanası, ısırğan otu gibi bazı maddelerin yaptığı tablo aşikâr olması nedeniyle bunlarda test yapılmasına gerek yoktur (59).

Diğer Tanısal Testler

Kronik ürtiker tanılı hastalarda öykü ve fizik muayenesine göre sınırlı sayıda laboratuvar testleri istenmelidir. Herhangi bir tetikleyici neden olarak belirlenmemiş KSÜ olgularında sistemik hastalık birlikteliğini dışlamak için tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) istenmelidir (4). Ateş, halsizlik, kilo kaybı, organomegali, artralji, artirit gibi semptomlarının olması ve buna eşlik eden akut faz reaktanlarında yükseklik sistemik hastalık varlığını düşündürür. Bu durumda C3 ve C4 düzeyleri, ANA, hepatit serolojisi, idrar analizleri yapılmalıdır.

Hastada ve ailesinde tiroid hastalığı olanlarda tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikör düzeyleri ölçülmelidir. Yine büyüme gelişme geriliği, ishal gibi gastrointestinal bulguları olanlarda çölyak serolojisi istenmelidir. Ürtiker tiplerine göre yapılacak testler Tablo 2.4.'de verilmiştir.

Tablo 2.4. Ürtiker tiplerine göre yapılacak tanısal testler

Tip/ Alt tip	Temel Tanı Testleri	Detaylı Tanı Testleri*
Spontan Ürtiker		
Akut ürtiker	önerilmez	önerilmez
Kronik ürtiker	Tam kan sayımı ESH ve/veya CRP	Şüpheli tetikleyicilerin önlenmesi (örn: ilaçlar) Enfeksiyon hastalıkları (örn: H. Pylori) Fonksiyonel otoantikolar (örn: otolog serum deri testi) Tiroid hormonları ve otoantikoları Deri prik testi Psödoalerjenik diyet (3 hafta) Triptaz** Cilt biyopsisi
Uyarılabilir Ürtiker		
Soğuk ürtikeri	Soğuk provokasyon testi	Tam kan sayımı, ESH veya CRP, diğer hastalıkların dışlanması (özellikle enfeksiyonlar)
Geç basınç ürtikeri	Basınç testi	önerilmez
Sıcak ürtikeri	Sıcak su provokasyon testi	önerilmez
Solar ürtiker	Değişik dalga boyutlarında UV veya ışıkla provokasyon testi	Diğer dermatozlar dışlanmalı
Semptomatik dermografizm	Derinin sert bir cisimle çizilmesi	Tam kan sayımı, ESH veya CRP
Kolinerjik ürtiker	Egzersiz veya sıcak banyo ile provokasyon	önerilmez
Akuajenik ürtiker	Vücut sıcaklığındaki ıslak giysi ile provokasyon (20 dakika)	önerilmez
Kontakt ürtiker	Deri prik testi	önerilmez
Vibratuar anjioödem	Vorteks veya mikser ile test	önerilmez

Tablo 2.4. 4 no'lu yayından alınmıştır. *: şiddetli, persistan ve/veya uzun süreli hastalık varlığında ya da ayırıcı tanı gereksinimi olduğunda şüphe edilen nedene göre yapılmalıdır. Klinik öykü istenilecek testler için belirleyici olmalıdır. **:Şiddetli hastalık varlığında

Kronik ürtiker tanısı konulan hastalarda rutin malignansi taraması önerilmemektedir (4).

Tedaviye yeterli yanıt alınamayan, şiddetli KÜ tanılı hastalarda otoimmünite varlığını değerlendirmek amacıyla Ig E veya FcεR1'e (yüksek afiniteli Ig E reseptörü) karşı otolog serum deri testi (OSDT) ve bazofil aktivasyon testi (BAT) yapılmalıdır. Otolog serum deri testi spesifik olmayan bir tarama testidir. Sadece histamin salgılayan otoantikor değil, histamin ilişkili faktörleri salgılayan otoantikor varlığında da test pozitifleşmektedir (4).

Bazofil aktivasyon testi; KSÜ tanılı hastaların serumunda bazofil aktivasyonu sonucu görülen histamin salınımı ve aktivasyonunu değerlendiren testtir. Ürtiker hastalık aktivitesini değerlendirmektedir. Ayrıca otoimmün ürtiker tanısında da kullanılır. Omalizumab ve siklosporin A tedavilerine yanıtızsız hastalarda biyomarker olarak kullanılmaktadır (4).

Bazı çalışmalarda aktif KSÜ hastalarında D-dimer düzeyi yüksek saptanmış ve bu hastaların omalizumab tedavisine yanıtının daha az olduğu görülmüştür. Ancak veriler yeterli olmadığı için rutin D-dimer düzeyi ölçümü önerilmemektedir (85, 86).

Ayırıcı Tanı

Çocuklarda özellikle ilk iki dekatta ortaya çıkan ürtiker, eşlik eden tekrarlayan ateş atakları, eklem ağrısı, halsizlik gibi sistemik bulguları ve akut faz reaktan yüksekliği olduğunda otoinflatuar hastalıklar düşünülmelidir. Bu hastaların cilt biyopsilerinde nötrofilik inflamasyonun baskın olduğu görülmüştür.

Ürtikeryal vaskülitte ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklardan biridir. Burada da lezyonlar 24 saatten uzun sürüyorsa, basmakla solmuyorsa, hiperpigmentasyon bırakarak iyileşiyorsa akla gelmelidir. Vaskülit düşünülen hastalarda cilt biyopsisi yapılmalıdır.

Ürtiker olmadan yalnızca anjioödem görülen hastalarda herediter veya kazanılmış anjioödem düşünülmelidir (4).

2.7. Kronik Ürtiker Tedavisi

Kronik ürtiker tedavisinin amacı; altta yatan nedenlerin belirlenmesi ve ortadan kaldırılması, tetikleyici faktörlerin önlenmesi, semptomatik tedavidir. Bu

temel yaklaşımlar yapıldıktan sonra hastalık aktivitesine göre tedavi algoritmasında basamak arttırılır ya da azaltılır (4).

Kronik ürtiker de altta yatan nedenin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Ancak çoğu zaman altta yatan nedenin tespit edilmesi zordur. Hastalığı şiddetlendirdiği düşünülen nedenler, tetikleyici faktörler ortadan kaldırılmalıdır. Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar gibi alerjik olmayan hipersensivite reaksiyonuna neden olan ilaçlar KSÜ ortaya çıkarmaz ancak klinik tablonun şiddetlenmesine yol açabilir. Kliniğini şiddetlendirdiğini düşündüğümüz ilaçların KSÜ hastalarında kullanılması önerilmemektedir (4).

Kronik spontan ürtiker çeşitli inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarla ilişkili olabilir. Bu nedenle H.pylori gibi gastrointestinal enfeksiyonlar, nazofarinksin bakteriyel enfeksiyonları ve paraziter enfeksiyonların tedavisi yapılmalıdır (4). Kesin ilişkisi net olmasa da bazı çalışmalarda KÜ hastalık aktivitesi ile stres düzeyinin ilişkili olabileceği belirtilmiştir (87).

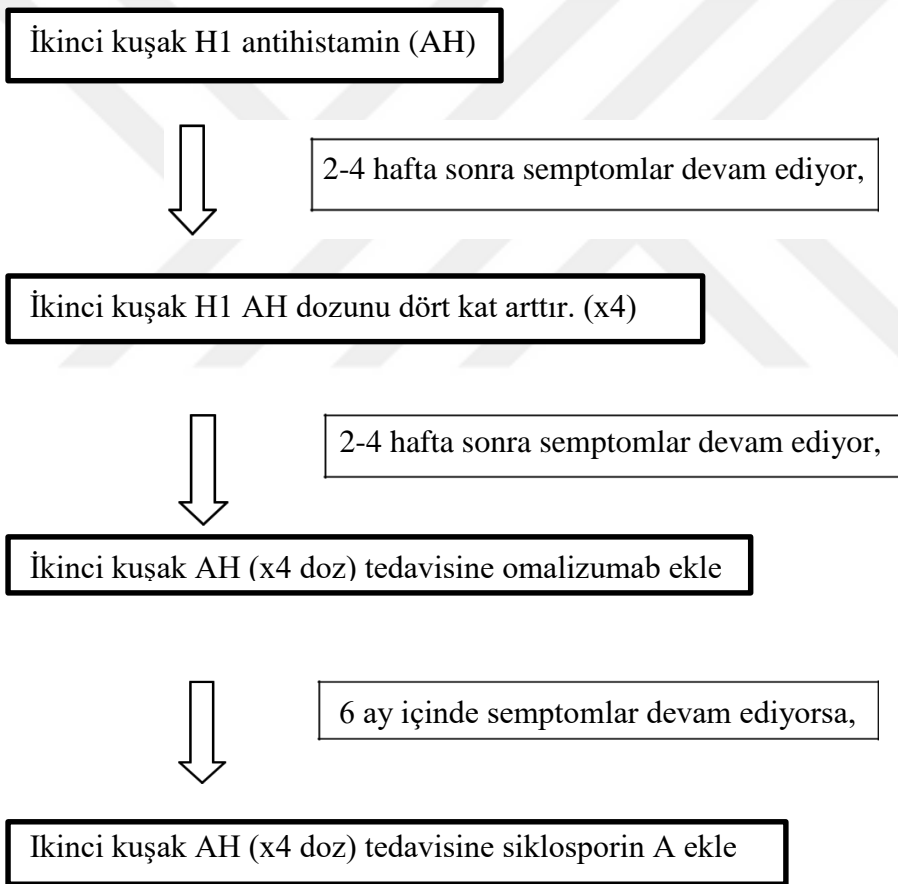
Ağır KSÜ hastalarında uygulanan plazmaferez tedavisi ile fonksiyonel otoantikorların azaltılması geçici olarak fayda sağlandığı gösterilmiştir (88). Yüksek maliyeti ve sınırlı sayıda deneyimin olması nedeniyle plazmaferez tedavisi diğer tüm tedavilere yanıt vermeyen otoantikor pozitifliği olan KSÜ hastaları için önerilmektedir (4).

Kronik spontan ürtiker de tip 1 alerji çok nadir görülen bir durum olmasına rağmen NSAİİ veya besin psödoalerjenleri KSÜ ile daha çok ilişkili bulunmuştur. EAACI/WAO rehberinde 3 hafta süre ile besin katkı maddelerinin uzaklaştırılacağı diyet yapılması önerilmektedir (4).

2.7.1. Semptomatik tedavi

Kronik ürtiker tedavisinde güncel rehberler basamaklı tedavi algoritmalarının kullanılmasını önermektedir (Şekil 2.1.) (4). H1-antihistaminler KÜ farmakolojik tedavisinde ilk tercih edilecek ilaçlardır. H1-antihistaminler, H1 reseptörlerine bağlanarak ters agonist etki göstermektedir (58).Yapılan çalışmalar AH'lerin günlük düzenli kullanımlarının ihtiyaç halinde kullanımlarına göre daha etkili olduğunu göstermiştir (89). Difenhidramin, ketotifen, prometazin, klorfeniramin gibi birinci kuşak AH kan beyin bariyerini geçerek santral sinir sistemi yan etkilerine yol

açmaktadır. İkinci kuşak H1-antihistaminler sedatif etkilerinin çok az olması nedeniyle KÜ'nün birinci basamak semptomatik tedavisini oluşturmaktadır (4, 5, 57). Bazı çalışmalar ikinci kuşak AH'lerin daha yüksek dozlarda daha yararlı olduğunu göstermiştir. Standart doz AH tedavisine yanıt vermeyen hastalarda bilastin, setirizin, desloratadin, ebastin, feksofenadin, levosetirizin ve rupatadin dozlarını dört kata kadar artırılması önerilmektedir (4, 58, 90). İngiliz Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (BSACI) rehberi ilk basamak tedaviye yanıt vermeyen hastanın tedavisine farklı molekül ikinci kuşak AH eklenmesini, yüksek doz AH kullanımına alternatif olarak önermektedir (57). Çocuklarda ürtiker ve anjioödem tedavisinde kullanılan ilaç dozları Tablo 2.5.'de gösterilmiştir (91).



Şekil 2.1. Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI/WAO) kronik ürtiker tedavi algoritması*

*(4) no'lu yayından alınmıştır.

Omalizumab monoklonal anti-IgE antikorudur. Omalizumab tedavisi KSÜ hastalarında etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. İkinci kuşak AH tedavisine yanıt vermeyen KSÜ hastalarında üçüncü basamak olarak omalizumab tedavisi önerilmektedir (4). BSACI ve Amerikan rehberlerinde ise omalizumab ve siklosporin A tedavilerinden birinin üçüncü basamak tedavi olarak kullanılabilceği ve bu seçimin hastaya göre yapılması önerilmiştir (5, 57). Omalizumab tedavisinin aynı zamanda soğuk ürtikeri, kolinerjik ürtiker, solar ürtiker, sıcak ürtiker, semptomatik dermografizm ve geç basınç ürtikeri tanımlı hastalarda da etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Omalizumab hasta yaşam kalitesini arttırmaktadır ancak tedavi kesildikten sonra nüks etme riski mevcuttur. Serum total Ig E düzeyinden bağımsız olarak aylık 150-300 mg dozunda kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir (4).

Siklosporin A mast hücre mediatör salınımı üzerine doğrudan etkili aynı zamanda T hücre ve bazofil aktivasyonunu baskılayan immünsüpresif ilaçtır (58). Ancak yan etkileri nedeniyle standart tedavide önerilmemektedir. Sadece omalizumab ve ikinci kuşak AH kombinasyonuna dirençli ağır KSÜ hastalarında dördüncü basamak tedavi olarak önerilmektedir (Şekil 2.1.) (4).

Lökotrien reseptör antagonistlerin (LTRA) KÜ tedavisinde etkinliğinin düşük olduğu gösterilmiştir. EAACI/WAO rehberinde; H1 AH tedavisine yanıt vermeyen hastalarda LTRA kullanımı önerilmemektedir (4). Ancak BSACI ve Amerikan rehberlerinde KÜ tedavisinin üçüncü basamağında biyolojik ajan veya immünsüpresif tedavi kullanılmadan önce kullanılmasını tavsiye etmektedir (5, 57).Yine H1 AH ile H2 reseptör antagonistlerin kombine kullanılması önerilmemektedir. Oral kortikosteroid tedavisinin de akut ürtiker ve KSÜ akut alevlenmelerinde en fazla 10 gün kullanımı önerilmektedir (4).

Kronik ürtiker hastalarının deri TNF- α düzeyinin yüksek saptanması antiTNF- α tedavisinin denenmesine yol açmıştır. Tek merkezli retrospektif yapılan bir çalışmada dirençli KÜ hastalarının %60'ında antiTNF- α tedavi sonrası semptomlarının gerilediği gösterilmiştir (58, 92).

Tablo 2.5. Ürtiker ve anjioödem tedavisi*

İlaç	Doz	Sıklık
İkinci Kuşak H1 Antihistaminler		
Setirizin	6-23 ay: 2.5 mg 2-6 yaş:2.5-5 mg >6 yaş: 5-10 mg	Günde tek doz
Levosetirizin	6 ay-5 yaş: 1.25 mg 6-11 yaş: 2.5 mg >12 yaş: 5 mg	Günde tek doz
Feksofenadin	6-11 yaş: 30 mg >12 yaş: 60 mg Erişkin: 180 mg	Günde iki kez
Loratadin	2-5 yaş: 5 mg >6 yaş: 10 mg	Günde tek doz
Desloratadin	6-11 ay: 1 mg 12 ay-5 yaş:1.25 mg 6-11 yaş: 2.5 mg >12 yaş:5 mg	Günde tek doz
H2 Antihistaminler		
Simetidin	İnfant: 10-20 mg/kg/gün Çocuk: 20-40 mg/kg/gün	Günde iki kez
Famotidin	3-12 ay: 1 mg/kg/gün 1-16 yaş: 1-2 mg/kg/gün	Günde iki kez
Ranitidin	1 ay-16 yaş: 5-10 mg/kg/gün	Günde iki kez
Lökotrien Reseptör Antagonistleri		
Montelukast	12 ay-5 yaş: 4 mg 6-14 yaş: 5 mg, >14 yaş: 10 mg	Günde tek doz
Zafirlukast	5-11 yaş: 10 mg	Günde iki kez
İmmünmodülatör İlaçlar		
Siklosporin	4-6 mg/kg/gün	Günde tek doz
Sülfosalazin	>6 yaş: 30 mg/kg/gün	Günde dört kez
İntravenöz İmmünoglobulin (IVIG)	400 mg/kg/gün	Ardışık beş gün

*91 no'lu yayından alınmıştır.

2.7.2. Kronik Uyarılabilir Ürtiker Tedavisi

Kronik uyarılabilir ürtikerin primer tedavisi ürtikere yol açan neden ve/veya aġreve eden faktörlerden kaçınmaktır. Primer tedavi ile tam düzelmeyen hastalarda farmakolojik tedavi olarak ikinci kuşak AH kullanımı önerilmektedir. Kronik spontan ürtikerin aksine KUÜ'nün bazı formları yaşamı tehdit edici olabilir ve epinefrin otoenjektörünün reçete edilmesi gerekir. Her ne kadar akuajenik ürtiker nedenli bir ölüm tanımlanmamasına rağmen tedavi yönetimi zordur. Bazı KUÜ formları da omalizumab tedavisine yanıt verebilir. Ancak etkisini gösterebilmek için daha büyük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (22). Semptomatik tedavisinde hedef hücre mast hücresidir. Mast hücre aktivasyonunu inhibe eden ilaçlar (omalizumab, siklosporin), mast hücre mediatörlerini inhibe eden ilaçlar (H1 AH, lökotrien reseptör antagonistleri) tedavi de kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda ve rehberlerde KSÜ tedavi algoritmasının KUÜ tedavisi için de uygulanabilir olduğu belirtilmiştir (38, 59).

Soğuk, kolinerjik ve solar ürtiker tanılı hastalarda tetikleyicilere karşı desensitizasyon tedavisi kullanılmıştır (59, 93-95). Ancak toleransın devamı için her gün yeterli düzeyde bu uyaranlara maruz kalmak gerektiği için hastalar tarafından da tercih edilmemektedir (4).

Semptomatik dermografizmin tedavisinde tetikleyicilerden kaçınmak gerekir. Dar giysilerden kaçınması, hafif giysiler giymesi önerilebilir. Farmakolojik tedavisinde ikinci kuşak H1 AH'ler ilk basamak tedavisini oluşturmaktadır. Standart doz AH ile şikayetleri devam ediyor ise ilaç dozu dört kat arttırılabilir. Üçüncü basamak tedavi olarak omalizumab ve siklosporin A kullanılmaktadır (59). Fototerapi ve fotokemoterapinin etkili olduğunu bildiren yayınlar vardır (59, 96).

Soğuk ürtiker tedavisinde ilk olarak soğuk temasından kaçınmak gerekmektedir. Soğuk havalarda dışarıda fazla kalmaması, dışarıya çıkarken eldiven, atkı giymesi önerilir. Soğuk suya aniden girmemesi gerektiği belirtilmelidir. Semptomatik tedavi olarak ilk tercih ikinci kuşak AH ilaçlardır. Bazı hastalarda standart doz her gün kullanmasına rağmen tam koruma sağlamamaktadır (59). Bu hastalarda daha yüksek doz AH kullanımının daha etkili olduğu görülmüştür (59, 97). Antihistamin tedavisine dirençli hastalarda bir diğer tedavi seçeneği de omalizumab'tır. Antibiyotik tedavisi ve soğuk desensitizasyonunu öneren

çalışmalarda mevcuttur (59, 98). Seçilmiş vakalarda kullanılan anakinra (anti-IL1) ve etanersept (antiTNF- α) tedavilerinin olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (99, 100).

Sıcak őrtikeri için tedavi seçenekleri sınırlıdır. Tek başına ikinci kuşak AH veya H2 reseptör blokörleri ile kombine kullanılmasının etkili olduğu bildirilmiştir. Tedavisi zor olan bazı vakalarda omalizumab kullanılabilir (59).

Geç basınç őrtiker tanılı hastalar statik basınçtan kaçınmalıdır. Basınç ağırlığa bağlıdır. Eğer ağırlık değiştirilemiyorsa temas alanı artırılarak uygulanan basıncın azaltılması sağlanabilir. Önerilen tedavi rejimi ilk olarak sedatif olmayan AH'lerdir. Standart doz AH'e yanıt vermeyen vakalarda daha yüksek doz AH verilmelidir. Diğer tedavi seçenekleri AH ve LTRA kombinasyonu, omalizumab, dapson, sülfosalazin, antiTNF- α veya teofilindir (59).

Tüm solar őrtiker tanısı alan hastalar güneşten korunmalı, güneşten koruyacak giysiler giyinmeli, yüksek faktörlü güneş koruyucular kullanılmalıdır. Semptomatik tedavisinde sedatif olmayan AH kullanılır. UV ışığına karşı desensitizasyon kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Omalizumab, siklosporin, intravenöz immunglobulin bazı hastalarda faydalı olduğu gösterildiği gibi tam tersi yayınlarda mevcuttur (59). Afamelanotide, bir alfa-MSH analogu ve melanokortin reseptörü agonisti, solar őrtiker tanılı hastalarda koruyucu etkisi gösterilmiştir (59, 101).

Vibratuar anjioödem tedavisi ile ilgili veriler azdır. Sadece birkaç vaka ile ilgili bildirilen tedaviler mevcuttur. Tedavi de öncelikle titreşim maruziyetini engellenmesi önerilmektedir. Bazı çalışmalarda önerilen semptomatik tedavi seçeneği de H1 AH'lerdir (59). Literatürde bir vakada vibratuar anjioödem nedeniyle omalizumab tedavisi başlanmış ve başarısız olduğu bildirilmiştir (102).

Kolinerjik őrtiker tedavisinde hastaların aşırı ısınmalarının önlenmesi esastır. Semptomatik tedavisinde ilk tercih edilen tedavi ikinci kuşak H1 AH'dir. Standart dozda faydası olmayan hastalarda AH dozu artırılarak fayda sağlandığı görölmüştür. Antihistamin tedavisine yanıt vermeyen hastalarda omalizumab tedavisi önerilmektedir (59). Literatürde skopolamin butilbromid, metasantiniumbromid, botulinum toksini enjeksiyonları ve propranolol, AH, montelukast kombinasyonlarının faydalı olduğunu gösteren yayınlarda mevcuttur (103-106). Düzenli fiziksel egzersiz içeren desensitizasyon protokolleri veya otolog ter tedavisi

bazı hastalarda denenmiştir. Yüksek dozlarda danazol (günde 600 mg) etkili olduğu bildiren çalışmalar olmasına rağmen yan etkileri nedeniyle kullanımı önerilmemektedir (59).

Akuajenik ürtiker de AH tedavisinin etkili olduğu gösterilmiş (59, 72). Bazı vakalarda da UV tedavisi kullanılmış ve faydası olduğu belirtilmiştir. Özel bariyer kremlerinin de faydalı olduğu bildiren yayınlar mevcuttur (59).

Kontakt ürtikerin tedavisinde klinik tabloya yol açan ajanlardan uzak kalınması ve AH tedavisi önerilmektedir (59).

2.8. Prognoz

Kronik ürtikerin doğal seyri önceden tahmin edilemez. Her hastada ürtiker klinik şiddeti değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle hastalarında 3-6 ayda bir klinik değerlendirilmesi yapılmalıdır. Rehberler ürtikeri düzelen hastalarda tedavinin azaltılarak kesilmesini önermektedir (4, 5). Kronik spontan ürtiker de hastalık şiddeti ürtiker devam etme süresini etkileyebilmektedir. Kliniğin şiddetli olması, anjiödemle eşlik etmesi, uyarılabilir ürtiker birlikteliği veya otoimmünite varlığı ile hastalığın süresinin daha uzun seyirli olacağı öngörülebilir (5, 57, 107). Tanı anında hastalık şiddetinin değerlendirilmesi, tedavinin düzenlenmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önemlidir. Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS7) ve Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT) klinik kontrolün değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir. Kronik ürtiker de yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmektedir. Bu nedenle yaşam kalite anketinin (KÜYKA) kullanılması kliniğin ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde önemlidir. Kronik uyarılabilir ürtiker de ise, uyaran eşliğinin belirlenmesi, hastalık aktivitesi ve tedavi cevabının değerlendirilmesinde kullanılabilir (4).

Kronik ürtiker de prognoza yönelik çalışmalar mevcuttur. Literatürde KÜ iyileşme oranları değişkenlik göstermektedir. Hiragun ve ark. (108) yaptığı çalışmada içerisinde çocuk hastalarında bulunduğu toplam 117 hastanın değerlendirildiği ve bu hastaların ilk yılda %11.5'unun ve beşinci yılın sonunda ise %27.7'sinin iyileştiği saptanmıştır. Bu oranlarının literatürde daha yüksek olduğu ilk yılda %16.5-47.4, beşinci yıl sonunda %34-88.7'inin iyileştiği gözlenen çalışmalar olduğu belirtilmiştir. Yapılan prospektif bir çalışmada ilk yıl %70'den fazlasının ve beş yıl sonunda %14'ünün KÜ'nün devam ettiği gösterilmiştir (109). Hastanemizde

yapılan bir çalışmada ise KÜ tanılı çocukların %16'sı ilk bir yılda, %50'sinin ise beş yılın sonunda iyileştiği belirtilmiştir (6).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma grubu

Bu çalışma, 1 Nisan 2019-28 Nisan 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Alerji Bilim Dalı'nda yapıldı. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Alerji Polikliniği'nde ürtiker tanı kodu ile incelenen ve aşağıdaki kriterleri sağlayan 427 hasta çalışmaya dahil edildi. Proje no GO 19/337 ve 2019/09-49 sayılı karar ile etik kurul izni alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme koşulları:

- i. Kronik ürtiker tanısı almış olmak
- ii. 0-18 yaş arasında olmak
- iii. Aydınlatılmış onam formunun yasal ebeveynleri ve/veya kendileri tarafından imzalanmış olması

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- i. Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmemek, onam formu vermemek
- ii. İmmün yetmezlik hastaları
- iii. Ürtiker dışında kronik deri hastalığı olanlar
- iv. Metabolik hastalıklara bağlı kronik deri hastalığı olanlar

Ürtiker tanı kodu (ICD10 kodlama sisteminde L50 kodu: Ürtiker) ile Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Alerji Polikliniği'nde değerlendirilen hastaların ürtiker/anjioödem ile ilgili hikayeleri, şikayetlerinin başlangıç yaşı, şikayetlerinin devam etme süresi ve sıklığı, klinik tabloya yol açan tetikleyici faktörler, daha önce aldığı tedavi ve süresi, tedaviden fayda görüp görmediği, hastaların demografik özellikleri (atopi, alerjik hastalık, diğer kronik hastalık durumları, kronik ilaç kullanımı), aile hikayeleri (ailede alerjik hastalık, atopi ve ürtiker/anjioödem öyküsü), rutin değerlendirilme sırasında yapılan laboratuvar testleri ve provokasyon testlerinin sonuçları, alınan tedavi ve iyileşme süresi değerlendirilerek Kronik Ürtiker Formu (EK-1) oluşturuldu. Hastalara ait veriler hasta dosyalarından, Nucleus sisteminden ve ailelerden elde edilerek EK-1'de yer alan form aracılığı ile toplandı. Kronik ürtiker hastaları 3 aylık aralarla kontrole geldikleri için hastaların son durumları kontrole geldiklerinde öğrenildi, onam

formları imzalandı ve hasta verileri buna göre kayıt edildi. Anket formunda eksik veri bulunan, hikaye ve fizik muayene bulgularına göre yanlış ICD10 tanı kodu girilen, akut ürtiker, tekrarlayan ürtiker tanılı hastalar çalışmadan çıkartıldı. Hem retrospektif hem prospektif kısmı olan bu çalışma Helsinki bildirgesine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Kronik Ürtiker'e yönelik sınıflama EAACI/WHO'nun en son rehberi esas alınarak yapıldı. Ürtiker şiddetinin değerlendirilmesi Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS7) değerlendirilerek yapıldı. Son 6 aydır ürtikeri olmayan hastalar remisyon olarak kabul edildi.

3.2. Laboratuvar testleri

Kronik ürtiker tanısı almış hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bakılan tam kan sayımı, ESH, CRP, total Ig E düzeyi, C3 ve C4 kompleman düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri (antimikrozomal, antitiroglobulin, anti-TSH reseptör antikörleri), ANA, anti-ds DNA, triptaz, tam idrar analizi, gaita da H. pylori, gaita da paraziter inceleme, deri prik testi (besin, polen, evtozu, hayvan tüyü, mantar) sonuçları veri tabanına kaydedildi. Testlerde herhangi bir anormallik olması durumunda, ileri testler veya romatoloji, endokrinoloji gibi ilgili departmanlara konsulte edildi.

3.2.1. Deri prik testi

Deri prik testi sık görülen alerjenler olan Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina, Alternaria, kedi epiteli, köpek epiteli, çayır karışımı (Phleum pratense, Poa pratensis, Dactylis glomerata, Lolium perenne, Festuca pratensis ve Avena elatior), ağaç karışımı (Betula verrucosa, Alnus glutinosa ve Corylus avellana), fındık, cockroach, cynadon, claudosporium bakıldı. Testte histamin (10 mg / ml histamin fosfat) pozitif kontrol olarak, % 0.9 steril salin negatif kontrol olarak değerlendirildi. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında kabarıklık 3x3 mm üzerinde ise test pozitif kabul edildi. Ayrıca öyküde ürtikerin bir tetikleyicisi olarak listede bulunmayan gıda olduğu düşünülüyorsa deri prik testi ona yönelik yapıldı. . Deri prik testi şüpheli gıda ile pozitif çıkan hastalarda o gıda için spesifik Ig E bakıldı. Hastanın öyküsünden ilaç tetikleyici olarak düşünülüyorsa o ilaca yönelik

intradermal ve/veya oral provokasyon testleri yapıldı.

3.2.2. Otolog serum deri testi (OSDT)

Otolog serum deri testi; 0.05 ml taze, otolog serum ve %0.9 steril salin negatif kontrol olarak intradermal uygulanır. Ayrıca 10 µg/ml histamin pozitif kontrol olarak kullanılır. İntradermal enjeksiyondan otuz dakika sonra kabarıklık ölçülür. Kontrol salin ile karşılaştırıldığında 1.5 mm'den fazla kabarıklık olması ile test pozitif kabul edilir.

3.2.3. Provokasyon testleri

Kronik uyarılabilir ürtiker düşünülen hastalara provokasyon testleri yapıldı. Soğuk ürtikeri düşünülen hastaya soğuk provokasyon testi, akuajenik ürtiker düşünülen hastaya vücut sıcaklığındaki su ile provokasyon testi, kolinerjik ürtiker düşünülen hastaya ise egzersiz ile provokasyon testi yapıldı. Semptomatik dermografizm için ise derinin ön volar yüzünü tahta spatula gibi sert bir cisimle çizerek değerlendirildi.

Ürtiker tetikleyicisi soğuk olarak belirten hastalara buz küp testi yapıldı. Test için ince plastik torba içinde buz kullanıldı. Deri üstünde 10 dakika bekletildi. 10 dakika sonra ürtiker plağı oluşmuşsa test pozitif kabul edildi (59).

Egzersiz ile provokasyon testi; koşu bandında hasta 15 dakika ve terleyene kadar veya semptomlar ortaya çıkana kadar koşturulur. Eğer egzersiz sonrası 10 dakika içerisinde ürtikeryal döküntüleri oluşmuşsa test pozitif olarak kabul edildi (59).

Su provokasyon testi; vücut sıcaklığında ıslak giysiler ile hasta 20 dakika bekletildi. 20 dakika sonunda ürtiker oluşmuşsa test pozitif kabul edildi (59).

3.3. Etik Kurul ve Çalışma İzinleri

Araştırma için aşağıda belirtilen makamlardan gerekli izinler alınmıştır:

1. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Toplantı No:2019/09)
2. Provokasyon testleri yapılmadan önce ebeveynlerden ve/veya büyük çocuklardan yazılı onam alındı.

3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

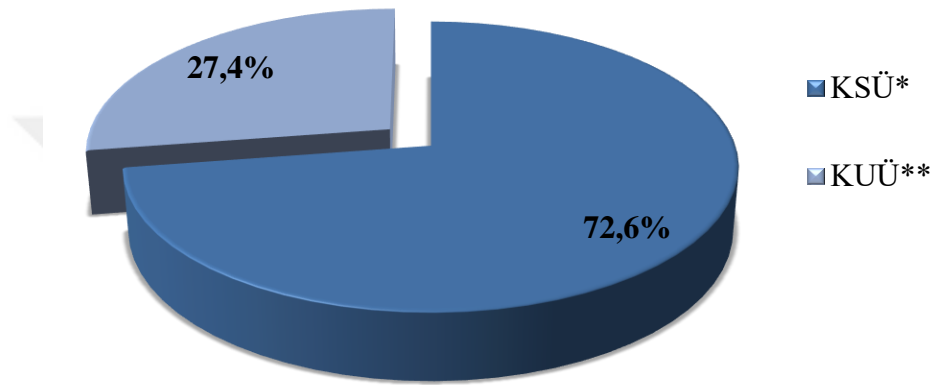
Ürtiker nedeniyle başvuran hastalarda ürtikerin başlama zamanı, sıklığı, devam etme süresi, tetikleyici faktörler, hastaların demografik özellikleri, alerjik ve kronik hastalık hikayesi, atopi varlığı, aile öyküsü, başvurudaki laboratuvar ve provokasyon test sonuçları alınan tedavi ve iyileşme süresi ile ilgili veriler bilgisayara kaydedildikten sonra istatistiksel analizler “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla değerlendirilmiştir.

Veri dağılımı Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov istatistiksel yöntemleri kullanılarak kontrol edildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak, sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ise ortanca ve IQR (çeyreklerarası aralık) olarak belirtildi. Yine normal dağılım gösterenler Independent sample T test, normal dağılım göstermeyenler ise Mann-Whitney U veya Kruskal-Wallis testleri ile karşılaştırıldı. Prognoz için Kaplan-Meier analizi yapıldı. Prognoz eğrileri Log-Rank testi ile karşılaştırıldı. Kronik ürtiker, kronik spontan ürtiker ve kronik uyarılabilir ürtiker de prognoza etkileyen risk faktörleri önce tek değişkenli (‘univariate logistic regression’) sonra çok değişkenli (‘multivariate logistic regression’) lojistik regresyon analizleri ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubuna ait Özellikler

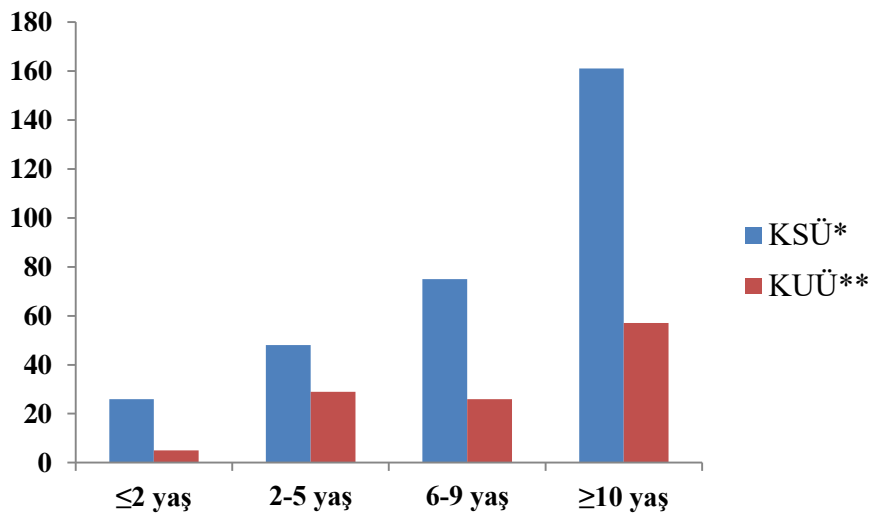
Çalışmamıza 1 Mart 2011 ile 1 Mart 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Alerji Polikliniği'ne başvuran 427 hasta kronik ürtiker olarak değerlendirildi. 310 (%72.6) hastaya KSÜ, 117 (%27.4) hastaya KUÜ tanısı konuldu (Şekil 4.1.).



*Kronik Spontan Ürtiker

** Kronik Uyarılabilir Ürtiker

Şekil 4.1. Kronik ürtiker tanılı hastaların dağılımı.



*Kronik Spontan Ürtiker

**Kronik Uyarılabilir Ürtiker

Şekil 4.2. Kronik ürtiker tanılı hastaların yaş dağılımı.

Kronik spontan ürtiker tanılı hastaların 26'sı (%8.4) iki yaş ve altında, 48'i (%15.4) 2-5 yaş arasında, 75'i (%24.2) 6-9 yaş arasında, 161'i (%52)'i 10 yaş ve üstünde iken; KUÜ hastalarının 5'i (%4.3) iki yaş ve altında, 29'u (%24.8) 2-5 yaş arasında, 26'sı (%22.2) 6-9 yaş arasında, 57'si (%48.7) 10 yaş ve üstünde idi. Bu verilere göre; KSÜ ve KUÜ 10 yaş üstünde daha sık görülmektedir (Şekil 4.2.).

Tablo 4.1. Kronik ürtiker tanılı hastaların özellikleri

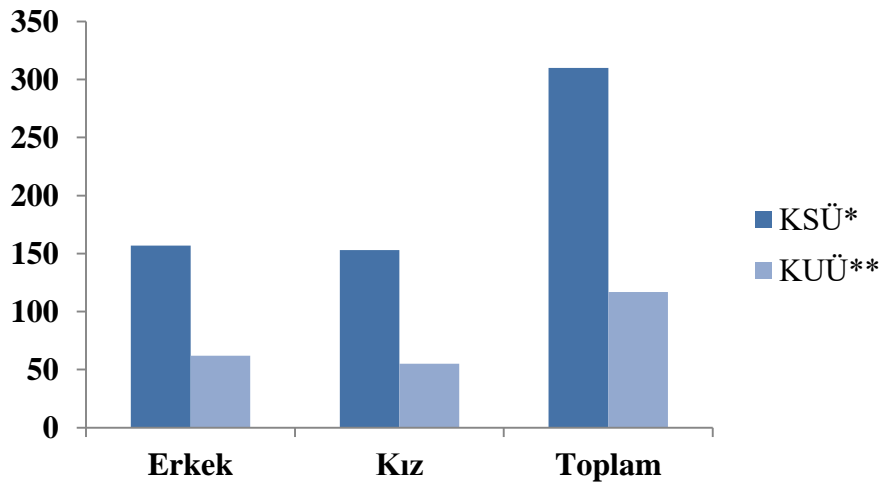
	KSÜ (n=310)	KUÜ (n=117)	P değeri
Cinsiyet [†]			
-erkek	157 (50.6)	62 (53)	0.665
-kız	153 (49.4)	55 (47)	
Başvuru anındaki yaşı [‡] , yıl	10.67 (6.86-14.56)	10.27 (6.03-14.84)	0.908
Şikayetlerin başlama yaşı [‡] , yıl	9.33 (5.42-13.11)	8.95 (4.81-13)	0.672
Semptom süresi [‡] , ay	21 (10-38)	27 (15-56)	0.005
Alerjik hastalık [†]	70 (22.6)	30 (25.9)	0.477
Astım [†]	32 (10.3)	16 (13.8)	0.313
Alerjik rinit [†]	40 (12.9)	22 (19)	0.114
Atopik dermatit [†]	15 (4.8)	3 (2.6)	0.304
Ailede atopi [†]	102 (32.9)	47 (40.9)	0.126
Ailede ürtiker/anjioödem [†]	41 (13.2)	17 (14.8)	0.678
Deri prik testi pozitifliği [†]	63 (25.4)	18 (20.9)	0.404
Eo % [‡]	1.6 (0.8-2.5)	1.7 (1.2-2.9)	0.007
Eo sayısı [‡] , /mm ³	100 (100-200)	100 (100-300)	0.009
Total Ig E [‡] , U/L	70.1 (26.15-184)	79.1 (34.8-168)	0.415
Triptaz [‡] , µg/L	2.62 (1.68-4.96)	3.45 (2.17-6.56)	0.177

[†]: n (%) [‡]: ortanca (çeyreklerarası aralık)

Kronik spontan ürtiker tanılı hastaların 157'sini (%50.6) erkek, 153'ünü (%49.4) kız oluştururken, KUÜ tanılı hastaların 62'si (%53) erkek, 55'i (%47) kız'dı (Şekil 4.3.). Kronik spontan ürtiker ile kronik uyarılabilir ürtiker hastaların cinsiyet bakımından aralarında anlamlı fark saptanmadı (p=0.665). Şikayetlerinin başlama yaşı ve başvuru anındaki yaş ortancası (çeyreklerarası aralık) sırasıyla KSÜ'de 9.33 yıl (5.42-13.11), 10.67 yıl (6.86-4.56) iken KUÜ'de 8.95 yıl (4.81-13), 10.27 yıl (6.03-14.84) idi. Semptom süre ortancası (çeyreklerarası aralık) KSÜ'de 21 ay (10-38), KUÜ'de 27 ay (15-56) olarak saptandı. Her iki grup arasında semptom süreleri bakımından anlamlı fark saptanmadı (p=0.05). Kronik spontan ürtiker tanılı

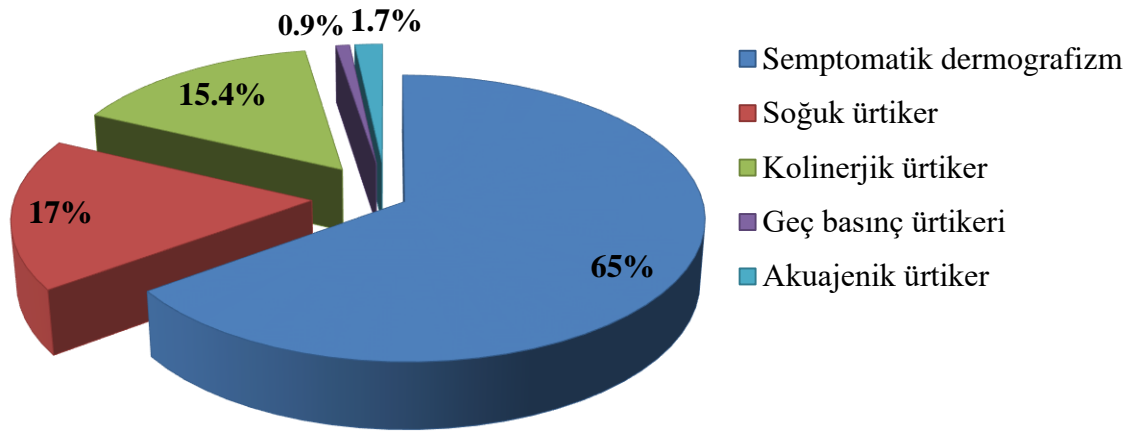
hastaların 32 'sinde (%10.3) astım, 40'ında (%12.9) alerjik rinit, 15'inde (%4.8) atopik dermatit, 70'inde (%22.6) ise eşlik eden herhangi bir alerjik hastalığı mevcuttu. Kronik uyarılabilir ürtiker tanılı hastaların ise 16'sında (%13.8) astım, 22'sinde (%19) alerjik rinit, 3'ünde (% 2.6) atopik dermatit, 30'unda (%25.9) eşlik eden herhangi bir alerjik hastalık mevcuttu. 63 (%25.4) KSÜ'lü ve 18 (%20.9) KUÜ'lü hastada deri prik testi pozitif saptandı. Kronik spontan ürtikerli hastaların 102'sinde (%32.9) ailede atopi öyküsü mevcutken, 41'inde (%13.2) ailede ürtiker/anjioödem öyküsü bulunmaktaydı. Kronik uyarılabilir ürtiker tanılı hastaların ise 47'sinde (%40.9) ailede atopi, 17'sinde (%14.8) ailede ürtiker/anjioödem öyküsü mevcuttu. Laboratuvar bulgularından eozinofil yüzdesi, eozinofil sayısı, total IgE ve triptaz düzeyi sırasıyla karşılaştırıldığında ortanca (çeyreklerarası aralık) değerleri sırasıyla KSÜ'de % 1.6 (0.8-2.5), 100 /mm³ (100-200), 70.1 U/L (26.15-184), 2.62 µg/L (1.68-4.96) saptanırken, KUÜ'de % 1.7 (1.2-2.9), 100 /mm³ (100-300), 79.1 U/L (34.8-168), 3.45 µg/L (2.17-6.56) saptandı. Eozinofil sayısı ve yüzdesi karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p=0.007, p=0.009). Ancak diğer laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.1.).

117 kronik uyarılabilir ürtiker tanılı hastaların 76'sı (%65) semptomatik dermografizm, 20'si (%17) soğuk ürtiker, 18'i (%15.4) kolinerjik ürtiker, 2'si (%1.7) akuajenik ürtiker, 1'i (%0.9) ise geç basınç ürtikeri olarak değerlendirildi (Şekil 4.4.).

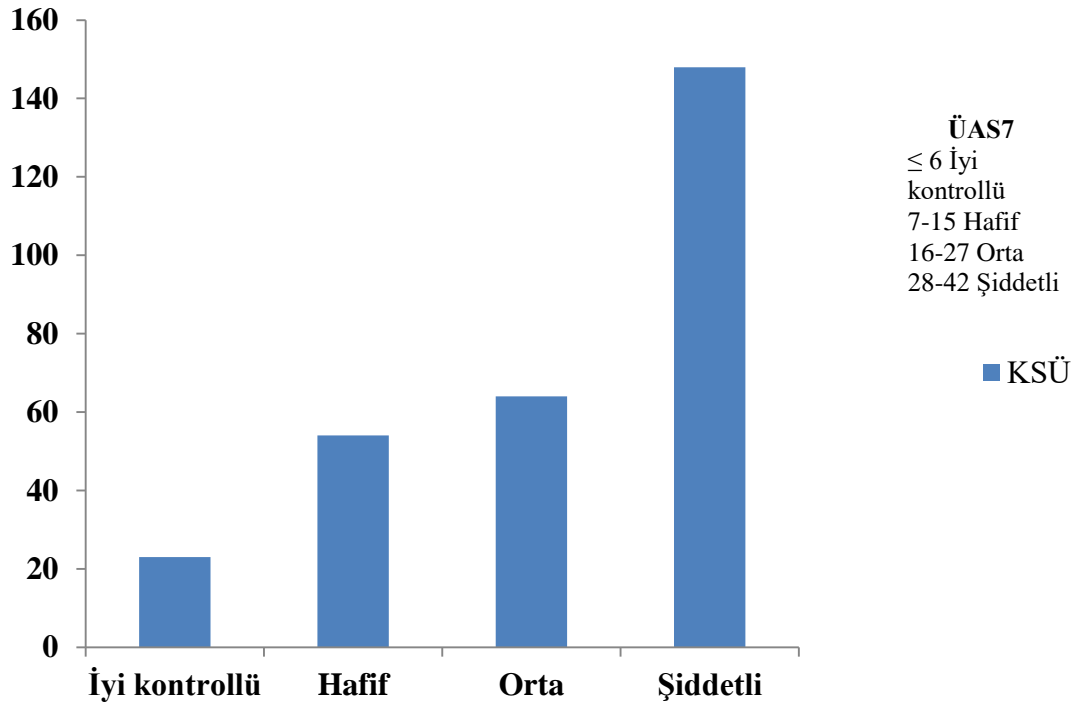


*Kronik Spontan Ürtiker ** Kronik Uyarılabilir Ürtiker

Şekil 4.3. Kronik ürtiker tanılı hastaların cinsiyet dağılımı.



Şekil 4.4. Kronik uyarılabilir ürtiker tanılı hastaların farklı alt tiplere göre dağılımı.



Şekil 4.5. Kronik spontan ürtiker hastalarının ürtiker şiddetine (ÜAS7) göre dağılımı.

Kronik spontan ürtikerli 310 hastanın 289'unda hastaneye ilk başvurusunda ÜAS7 değerlendirilmiştir. 23 (%7.4) hasta iyi kontrollü, 54 (%17.4) hasta hafif, 64 (%20.6) hasta orta, 148 (%47.7) hasta şiddetli olarak saptanmıştır (Şekil 4.5.).

Semptomatik dermatografizm hastaların 40'ı (%52.6), soğuk ürtikerli hastaların 10'u (%50) kız iken, kolinerjik ürtiker tanılı 18 hastanın 14'ü (%77.8) erkekti. Bu üç grup kıyaslandığında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.065$). Ancak kolinerjik ürtiker de erkek cinsiyetin hakim olduğu tespit edildi (Tablo 4.2.).

Şikayetlerin başlama yaşı ve başvuru anındaki yaş ortancası (çeyreklerarası aralık) sırasıyla semptomatik dermatografizm de 8 yıl (4.2-12.8), 10 yıl (5.7-14.9), soğuk ürtiker de 8.5 yıl (4.9-11.4), 9.5 yıl (6.4-14.1), kolinerjik ürtiker de 11.8 yıl (6.6-14.4), 13.6 yıl (6.9-14.8) saptanırken bu üç grup karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Semptom süre ortancaları semptomatik dermatografizm de 25 ay, soğuk ürtiker de 32 ay, kolinerjik ürtiker de 54 ay olarak hesaplandı. Semptomatik dermatografizm hastaların 11'inde (%14.7) astım, 16'sında (%21.3) alerjik rinit, 2'sinde (%2.7) atopik dermatit ve 21'inde (%28) eşlik eden herhangi bir alerjik hastalık olduğu görülürken, soğuk ürtiker ve kolinerjik ürtikerli hastalarda eşlik eden alerjik hastalık birlikteliği daha az saptanmasına rağmen karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ailede atopi öyküsü ve ürtiker/anjioödem sıklığı semptomatik dermatografizm de daha fazla olduğu görülürken, bu üç grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak semptomatik dermatografizm ve soğuk ürtikerli hastalar karşılaştırıldığında aile de atopi öyküsü semptomatik dermatografizm de daha fazla saptanmış ve ikisi arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.04$) (Tablo 4.2.).

Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; eozinofil sayısı kıyaslandığında bu üç grup arasında anlamlı fark saptanmazken, total Ig E düzeyi soğuk ürtikerli hastalarda daha düşük olduğu görülmüş ve diğer gruplarla üçlü kıyaslamada ($p=0.039$) ve semptomatik dermatografizm ($p=0.014$) ve kolinerjik ürtikerli ($p=0.041$) hastalarda ikili kıyaslamada anlamlı fark saptanmıştır. Triptaz düzeyi ortancası (çeyreklerarası aralık) semptomatik dermatografizm de 2.7 $\mu\text{g/L}$ (1.8-5.9), soğuk ürtiker de 4.2 $\mu\text{g/L}$ (2.8-9.3) ve kolinerjik ürtiker de 7 $\mu\text{g/L}$ (3.3-10.7) saptandı. Kolinerjik ürtiker de ve soğuk ürtiker de triptaz düzeyi semptomatik dermatografizme göre daha yüksek saptanmıştır. Bu üç grup karşılaştırıldığında triptaz düzeyi bakımından anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0.02$). Yine semptomatik dermatografizm ile soğuk ürtiker ve kolinerjik ürtiker sırasıyla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanırken ($p<0.05$), soğuk ürtiker ve kolinerjik ürtiker de triptaz düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Kronik uyarılabilir ürtiker tanılı hastaların özellikleri

	Semptomatik dermografizm (n=76)	Soğuk ürtiker (n=20)	Kolinerjik ürtiker (n=18)	P*	P*	P*	P*
Cinsiyet [†]				0.065	0.834	0.101	0.034
-erkek	36 (47.4)	10 (50)	14 (77.8)				
-kız	40 (52.6)	10 (50)	4 (22.2)				
Başvuru anındaki yaşı [‡] , yıl	10.0 (5.7-14.9)	9.5 (6.4-14.1)	13.6 (6.9-14.8)	0.426	0.718	0.217	0.257
Şikayetlerin başlama yaşı [‡] , yıl	8.0 (4.2-12.8)	8.5(4.9-11.4)	11.8 (6.6-14.4)	0.339	0.910	0.186	0.169
Semptom süresi [‡] , ay	25 (14-55)	32 (9-59)	54 (27-75)	0.811	0.606	0.478	0.854
Alerjik hastalık [†]	21 (28)	4 (20)	5 (27.8)	0.765	0.576	0.709	0.985
Astım [†]	11 (14.7)	2 (10)	3 (16.7)	0.812	0.729	0.653	1
Alerjik rinit [†]	16 (21.3)	3 (15)	3 (16.7)	0.768	0.755	1	1
Atopik dermatit [†]	2 (2.7)	0	1 (5.6)	0.467	1	0.474	0.480
Ailede atopi [†]	35 (47.3)	4 (20)	7 (38.9)	0.087	0.04	0.288	0.521
Ailede ürtiker/anjioödem [†]	9 (12.2)	3 (15)	4 (22.2)	0.575	0.714	0.687	0.274
Deri prik testi pozitifliği [†]	13 (23.2)	1 (5.9)	4 (33.3)	0.123	0.165	0.130	0.477
Eo % [‡]	1.7 (1.1-2.9)	1.6 (1.2-2.5)	2.6 (1.8-3.4)	0.183	0.775	0.068	0.103
Eo sayısı [‡] , mm ³	100 (100-300)	150 (100-200)	200 (100-300)	0.262	0.614	0.308	0.116
Total Ig E [‡] , IU/L	80.3 (39.4-232.5)	41.1 (14.8-95.5)	95.6 (57.8-162.3)	0.039	0.014	0.041	0.838
Triptaz [‡] , µg/L	2.7 (1.8-5.9)	4.2 (2.8-9.3)	7.0 (3.3-10.7)	0.020	0.029	0.720	0.028

†: n (%) ‡: ortanca (çeyreklerarası aralık) *:Semptomatik dermografizm, soğuk ürtiker ve kolinerjik ürtiker karşılaştırılması ,
*:Semptomatik dermografizm ve soğuk ürtiker karşılaştırılması ‡: Soğuk ürtiker ve kolinerjik ürtiker karşılaştırılması **:Semptomatik dermografizm ve kolinerjik ürtiker karşılaştırılması

4.2. Kronik Spontan Ürtiker Hastalarının Etiyolojik Değerlendirilmesi

Kronik spontan ürtiker tanılı hastaların etiyolojik değerlendirilmesi Tablo 4.3.'de verilmiştir. Hastaların klinik tablosunu tetikleyici etkenler sorgulandığında; 67 hasta (%7.1) NSAİİ, 23 hasta (%7.4) antibiyotik, 19 hasta (%6.2) sıcak, 24 hasta (%7.8) soğuk, 6 hasta (%2) su, 10 hasta (%3.2) basınç, 5 hasta (%1.6) egzersiz ile ürtikerin ağırlaştığını belirtmişlerdir. Kronik spontan ürtiker tanılı hastaların %14.6'sında, tüm KÜ hastaların %21.4'ünde fiziksel (sıcak, soğuk, su, basınç, egzersiz) tetikleyici tespit edilmiştir.

Toplam 309 hasta ve ailesinden alınan klinik öyküye göre; 67 hastanın bazı gıda maddeleri ile ürtikerin tetiklendiğini belirtmelerde sadece 4 hastada (%1.6) deri prik testinde besin atopisi saptanmıştır. Bu hastalardan 26'sı ise gıda katkı maddelerinin ürtikeri tetiklediğini belirtmişlerdir. Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; 243 hastaya deri prik testi yapılmıştır. 63 hastada (%25.9) deri prik testi pozitifliği saptanmıştır. 60 hastada (%24.7) aeroalerjen, 49 hastada (%20.2) polen, 10 hastada (%4.1) ev tozu, 14 hastada (%5.8) hayvan tüyü, 5 hastada (%2.1) mantar, 4 hastada (%1.6) besin atopisi saptanmıştır. Medikal öyküden 42 hasta (%13.6) ilaçların ürtikeri tetiklediğini belirtmelerde, toplam 45 ilaç provokasyon testi yapılmıştır. Aspirin ile provokasyon yapılan 42 hastanın 9'unda (%2.9) aspirin duyarlılığı, 1 hastada ise ibuprofen duyarlılığı tespit edilmiştir. Antibiyotik ile yalnızca iki hastaya provokasyon yapılmış ve negatif saptanmıştır.

Kronik spontan ürtiker tanılı hastaların 232'sinde gaitada parazit bakıldı. 34 hastada (%14.6) gaitada parazit pozitif saptandı. *Blastocystis hominis*, *Giardia lamblia* ve *Diantemoeba fragilis* en sık tespit edilen paraziter etkenlerdi. 34 hastanın 30'u antiparaziter tedavi aldı. Tedavi verilmeyen 4 hastada da gaita da *Blastocystis hominis* mevcuttu. Antiparaziter tedavi alan hastaların 28'i tekrar değerlendirildiğinde 3 hastanın ürtikeri devam ettiği, 15 hastanın ürtikeri azaldığı ve 10 hastanın ise ürtikerinin kaybolduğu görüldü. 7 hastada (%25) gaitada *H. pylori* pozitif saptandı ve 6 hastaya *H. pylori* eradikasyon tedavisi verildi. Tedavi verilen 3

hastanın ürtikeri devam ettiği, 2'sinin ürtikeri azaldığı ve 1'inin ürtikeri kaybolduğu görüldü.

Hastaların 14'ünde (%5.9) sedimentasyon yüksekliği (>20 mm/saat), 33'ünde (%13.6) CRP yüksekliği (>0.8 mg/dl) mevcuttu. 23 hastada (%9.8) ise tam idrar analizinde anormallik saptandı. 67 hastada (%24.2) otoantikör pozitifliği saptanmıştır. 38 hasta (%16.3) ANA, 5 hastada (%2.5) anti-dsDNA pozitif olmasına rağmen bu hastaların hiç birinde romatolojik hastalık tespit edilmemiştir.

Tablo 4.3. Kronik spontan ürtikerde hastaların ifadelerine göre tetikleyiciler ve laboratuvar bulguları

Tetikleyiciler	Değerlendirilen hasta sayısı	N (%)
Besin	309	67 (21.7)
İlaç	309	42 (13.6)
NSAİİ	309	22 (7.1)
Antibiyotik	309	23 (7.4)
Sıcak	306	19 (6.2)
Soğuk	308	24 (7.8)
Su	307	6 (2.0)
Basınç	308	10 (3.2)
Egzersiz	305	5 (1.6)
Laboratuvar bulguları		
Deri prik testi pozitifliği	243	63 (25.9)
Besin		4 (1.6)
Aeroalerjen		60 (24.7)
Polen		49 (20.2)
Evtozu		10 (4.1)
Hayvan tüyü		14 (5.8)
Mantar		5 (2.1)
Sedimentasyon yüksekliği	236	14 (5.9)
CRP yüksekliği	243	33 (13.6)
Anormal tam idrar analizi	235	23 (9.8)
Gaitada parazit pozitifliği	232	34 (14.6)
Gaitada H. pylori pozitifliği	28	7 (25.0)
Otolog serum deri testi pozitifliği	149	36 (24.2)
Otoantikör pozitifliği	277	67 (24.2)
ANA	233	38 (16.3)
Anti-dsDNA	201	5 (2.5)
Anti-TPO	232	28 (12.1)
Anti-tiroglobulin	197	10 (5.1)
Anti-TSH reseptör	53	1 (1.9)
Anormal tiroid fonksiyon testi	243	22 (9.1)

Hastaların 28'inde (%12.1) anti-TPO, 10'unda (%5.1) anti-tiroglobulin, 1'inde (%1.9) anti-TSH reseptör antikoru pozitif ve 22 hastada (%9.1) ise tiroid fonksiyon testlerinde anormallik saptandı. Tiroid otoantikörleri pozitif olan hastaların 6'sı izleminde Hashimoto tiroiditi tanısı aldı ve 4 hastaya L-tiroksin tedavisi verildi. 2 hasta ise ötiroid olduğu için tedavi başlanmadı.

Otolog serum deri testi yapılan 149 hastanın 36'sında (%24.2) pozitif saptandı. Kronik ürtiker tanısı alan 310 hastanın 37'sinin (%12) ek kronik hastalığı vardı. Toplam 8 hastanın ise eşlik eden otoimmün hastalığı mevcuttu. Bu hastaların 6'sı (%2) Hashimoto tiroiditi, 1'i Çölyak ve 1'i vitiligo tanısı aldı.

4.3. Kronik Ürtiker Hastalarının Prognuzu Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi

Kronik ürtiker tanılı hastaların ürtiker semptomlarının devam etme sürelerini etkileyen risk faktörleri tek yönlü ve çok yönlü lojistik regresyon analizleri ile değerlendirildi (Tablo 4.4). Hastanın şikayetlerinin başlama yaşı ürtikerin devam etme süresi arasındaki ilişki çok yönlü lojistik regresyon analizine göre istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (OR = 1.202, 95% CI = 1.020–1.418, p = 0.028).

Tablo 4.4. Kronik ürtiker de prognoza etkisi olan faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	Tek yönlü			Çok yönlü		
	OR	% 95 CI	p	OR	% 95 CI	p
Cinsiyet	1.333	0.551-3.224	0.523			
Şikayetlerin başlama yaşı	1.072	0.971-1.183	0.170	1.202	1.020-1.418	0.028
Otoantikor pozitifliği	0.367	0.109-1.233	0.105			
Triptaz	1.107	0.899-1.363	0.337			

Kronik spontan ürtiker için prognoz risk analizi Tablo 4.5.'te lojistik regresyon analizi ile gösterilmiştir. Hastaların ÜAS>28 olması, ürtiker semptom süresi arasındaki ilişki çok yönlü lojistik regresyon analizine göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede ilişkili bulundu. (OR = 2.468, 95% CI = 1.297–4,697, p = 0.006). Kronik spontan ürtiker hastalarında ÜAS>28 olması prognozu etkileyen risk faktörü olarak bulundu.

Tablo 4.5. Kronik spontan ürtiker için prognoz risk analizi

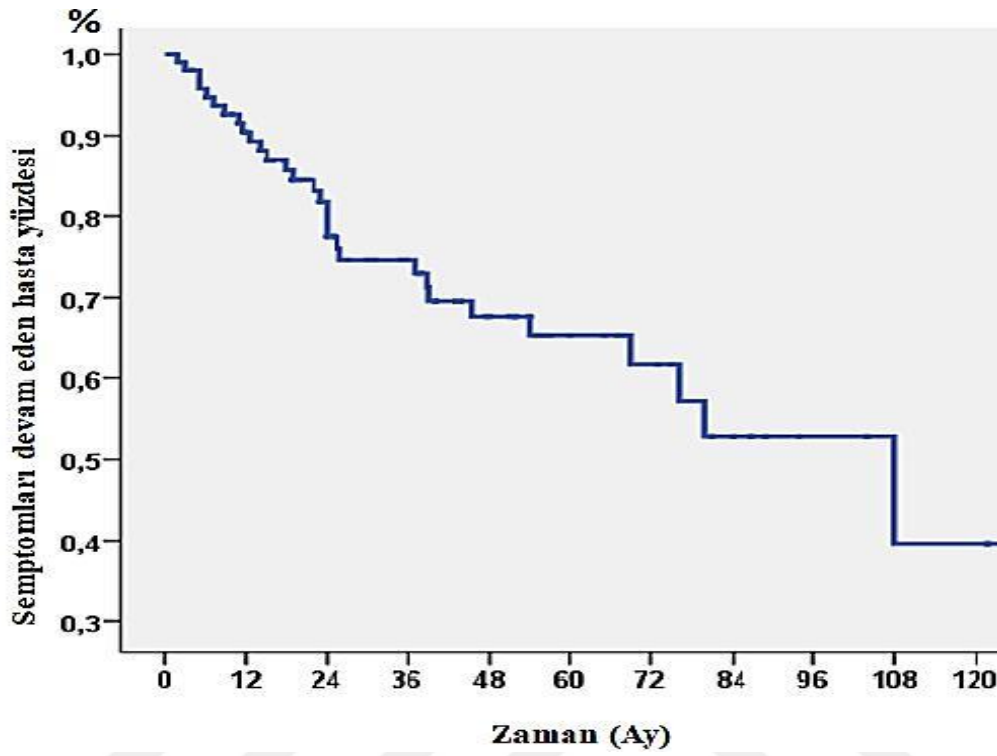
	Tek yönlü			Çok yönlü		
	OR	% 95 CI	p	OR	% 95 CI	p
Cinsiyet	0.856	0.525-1.396	0.534			
Şikayetlerin başlama yaşı	1.040	0.988-1.095	0.132			
Total Ig E	0.999	0.998-1.000	0.109			
ÜAS >28	2.708	1.618-4.534	0.000	2.468	1.297-4.697	0.006

Semptomatik dermografizm hastaları için prognoz risk analizi Tablo 4.6.'da tek yönlü ve çok yönlü lojistik regresyon analizi ile gösterilmiştir. Hastaların şikayetlerinin başlama yaşı ile semptom süreleri arasındaki ilişki çok yönlü lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi ve istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (OR = 1.220, 95% CI = 1.010–1.474, p = 0.040).

Tablo 4.6. Semptomatik dermografizm için prognoz risk analizi

	Tek yönlü			Çok yönlü		
	OR	% 95 CI	p	OR	% 95 CI	p
Cinsiyet	1.711	0.618-4.732	0.301			
Şikayetlerin başlama yaşı	1.067	0.958-1.189	0.238	1.220	1.010-1.474	0.040
Triptaz	1.155	0.846-1.576	0.364			

4.4. Kronik Uyarılabilir Ürtiker Hastalarının Remisyon Sürelerinin Değerlendirilmesi



Şekil 4.6. Kronik uyarılabilir ürtiker tanılı hastalarda zaman içerisinde remisyon girme oranları (N=101)

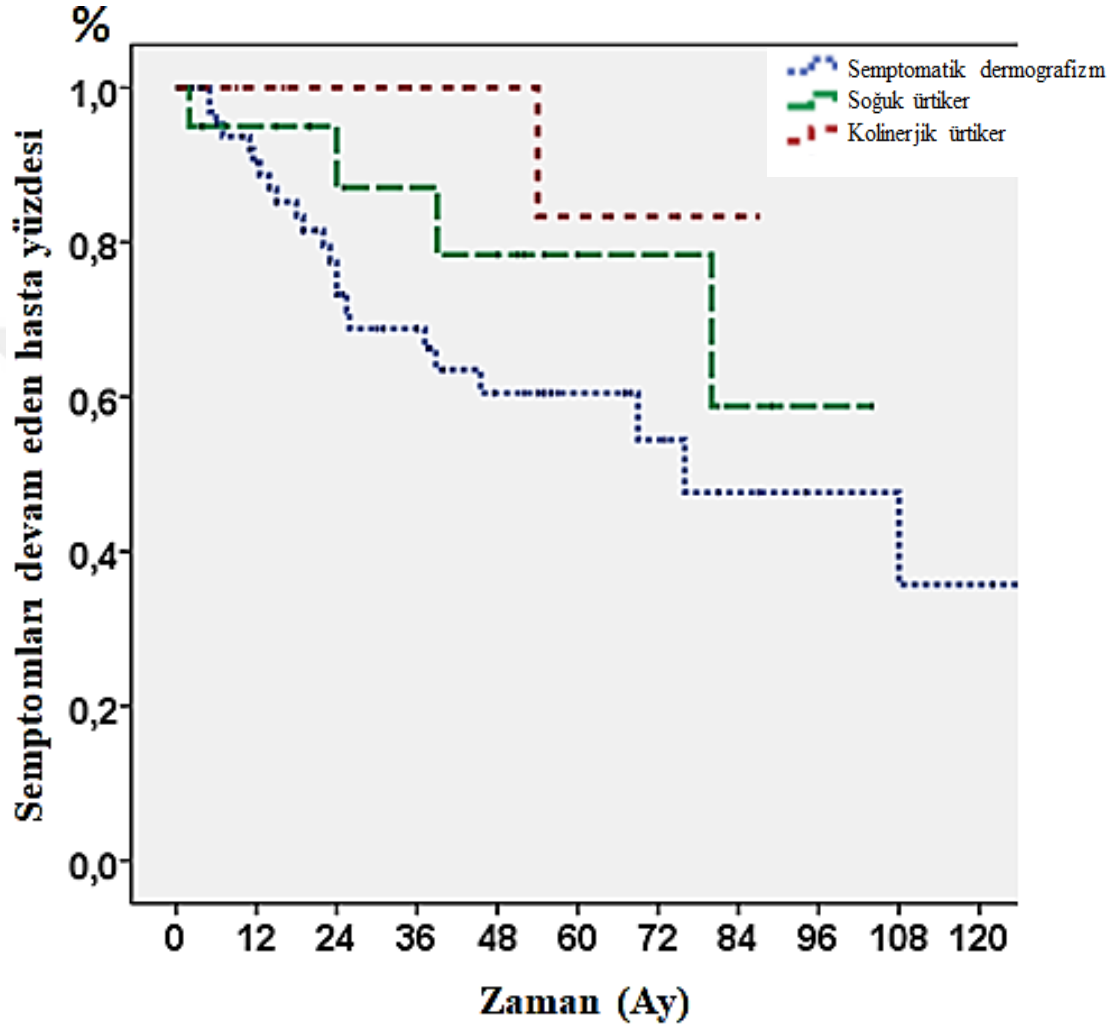
Takip edilen KUÜ çocuk hastalarının prognozuna bakıldığında 1. yılın sonunda, 3. yılın sonunda ve 5. yılın sonunda remisyon girme oranları sırası ile % 9.6; % 25.3 ve % 34.7 olarak bulundu (Şekil 4.6.).

Kronik uyarılabilir ürtiker alt tiplerine göre; 67 semptomatik dermografizm, 20 soğuk ürtiker, 11 kolinerjik ürtiker, 2 akuajenik ürtiker ve 1 geç basınç ürtiker tanılı toplam 101 hastanın remisyon girme süreleri Kaplan-Meier analizi ile değerlendirilmiştir (Şekil 4.6.). Ayrıca Şekil 4.7.'te semptomatik dermografizm, soğuk ürtiker ve kolinerjik ürtiker hastalarının ayrı değerlendirilmesi gösterilmiştir.

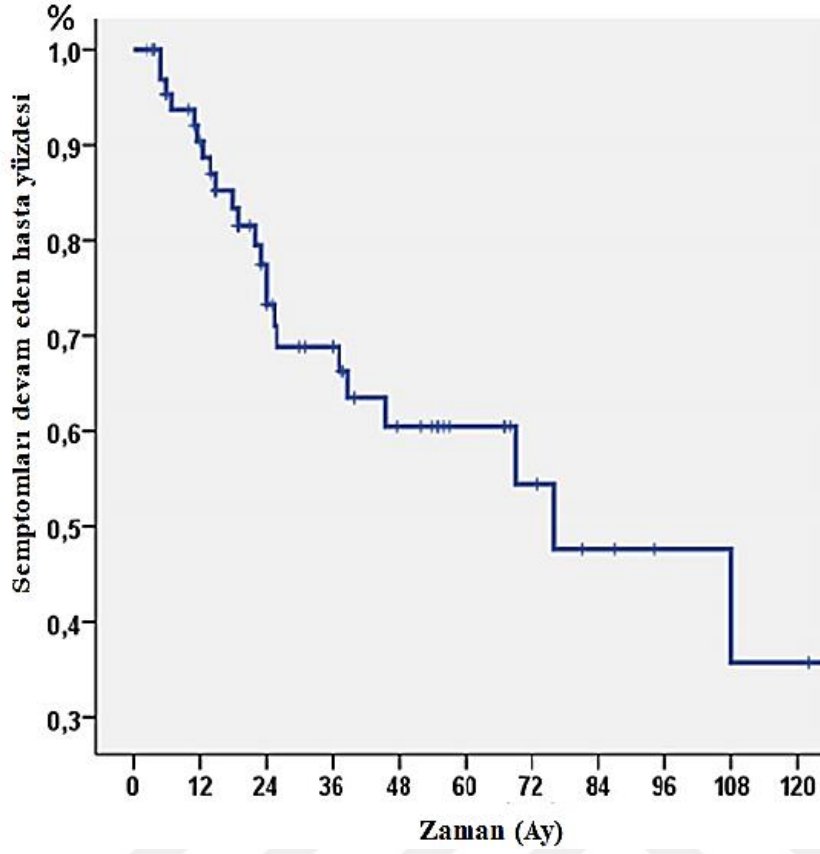
Takip edilen semptomatik dermografizm hastalarının prognozuna bakıldığında 1. yılın sonunda, 3. yılın sonunda ve 5. yılın sonunda remisyon girme oranları sırası ile %9.6; %31.2 ve %39.5 olarak bulundu (Şekil 4.8.).

Soğuk ürtiker hastalarının prognozuna bakıldığında 1. yılın sonunda, 3. yılın sonunda ve 5. yılın sonunda remisyon girme oranları sırası ile % 5.0 ; % 12.9 ve

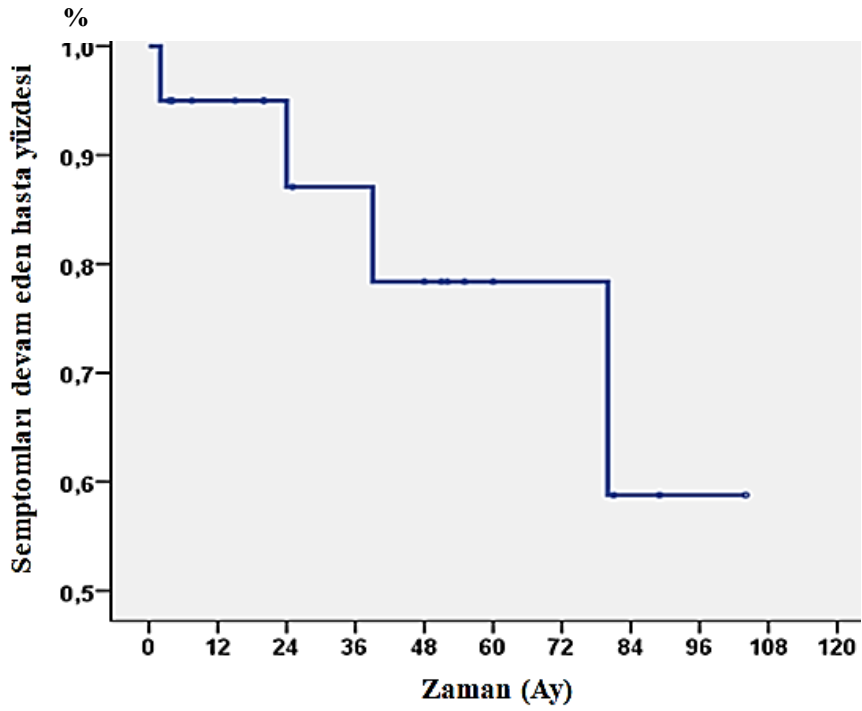
%21.6 olarak bulundu (Şekil 4.7.). Kolinerjik ürtiker tanısı ile takip edilen ve prognozu hakkında bilgi sahibi olunan toplam 11 hastanın takip süreleri ortanca değeri (çeyreklerarası aralık) 54.0 ay (27.0-75.0) olarak bulundu. Bu izlem süreleri içerisinde sadece bir hasta 54. ayda remisyona girdi.



Şekil 4.7. Kronik uyarılabilir ürtiker tanılı hastalarda remisyona girme sürelerinin karşılaştırılması.

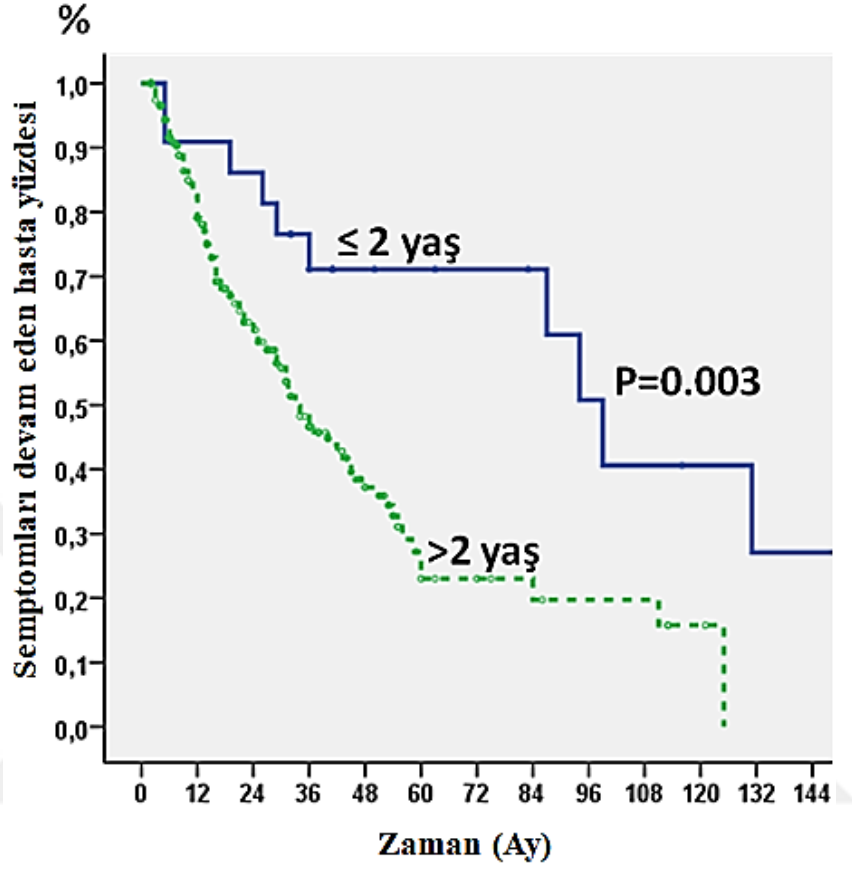


Şekil 4.8. Semptomatik dermatomyozis tanılı hastaların remisyona girme oranları.



Şekil 4.9. Soğuk ürtiker tanılı hastaların remisyona girme oranları.

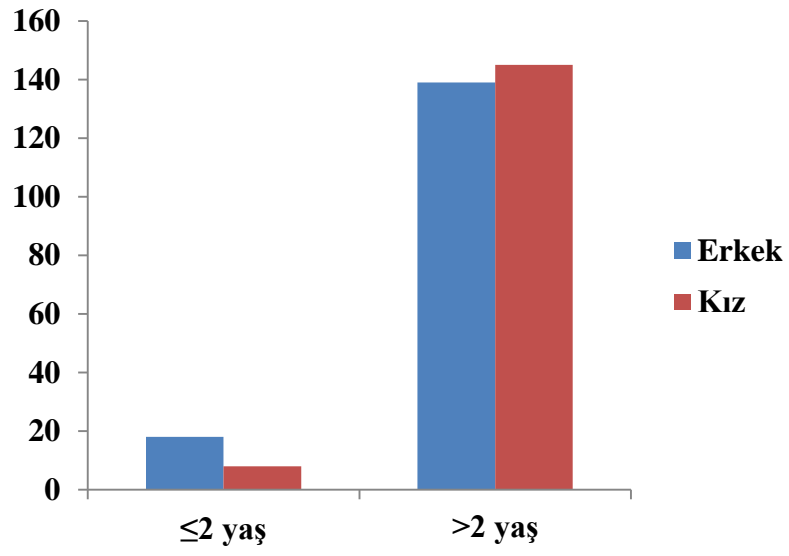
4.5. Kronik Spontan Ürtiker Hastalarının Yaş ile Prognoz İlişkisinin Değerlendirilmesi



Şekil 4.10. Kronik spontan ürtiker tanılı hastalarda remisyona girme oranlarının zaman içinde iki yaş altında ve üstündeki hastalarda değişimi.

Kronik spontan ürtiker çocuk hastaların; ürtikeri iki yaşından önce başlayanlarda, iki yaşından sonra başlayanlara göre prognoz daha kötü bulundu. İki yaşından önce KSÜ başlayanlarda 1, 3. ve 5. yılda remisyona girme yüzdeleri sırasıyla %9.1, %28.9 ve %28.9 olarak bulunurken iki yaşından sonra KSÜ başlayanlarda 1, 3. ve 5. yılda remisyona girme yüzdeleri sırasıyla %17.5, %53.4 ve %77.0 olarak bulundu (Log Rank p=0.003) (Şekil 4.10.).

Kronik spontan ürtiker tanılı hastaların 26'sı iki yaş ve altında, 284'ü iki yaş üstünde idi. İki yaş ve altı KSÜ hastaların 18'i (%69.2) erkek, 8'i (%30.8) kız iken; iki yaş üstü KSÜ hastaların 139'si (%49) erkek, 145'i (%51) kız saptanmıştır. İki yaş ve altında erkek cinsiyet hakim olduğu görüldü (Şekil 4.11.).



Şekil 4.11. Kronik spontan ürtikerde iki yaş altı ve üstü cinsiyet dağılımı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza 1 Mart 2011 ile 1 Mart 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Alerji Polikliniği'ne başvuran kronik ürtiker tanısı alan hastaların demografik ve klinik özellikleri belirlenmiş, hikaye ve fizik muayeneden kronik ürtikerin olası nedenleri saptanmış, etiyolojiye yönelik tanısal testler yapılmış, ek olarak kronik uyarılabilir ürtiker düşünülen hastalarda provokasyon testleri yapılmış, hastaların semptom süreleri değerlendirilmiş ve klinik, etiyoloji ile prognoz ilişkisi araştırılmıştır.

Kronik ürtiker prevalansı ile ilgili yapılan az sayıda çalışma mevcuttur. Trevisonno ve ark. (22)'i on çalışmayı değerlendirerek yaptığı metaanaliz de çocuk ve erişkin hastalarda fiziksel ürtiker prevalansını %13.1, kolinerjik ürtikeri dahil ettiğinde ise %14.9 olarak saptamışlardır. Sánchez ve ark. (110)'nın yaptığı çalışmada ise 12 yaş üstü KÜ hastaları değerlendirilmiş ve KUÜ prevalansını %36.3 olarak bulmuşlardır. Kulthanan ve ark. (111)'nin erişkin KÜ hastalarda yaptığı çalışmada %75'i KSÜ, %9.5'u fiziksel ürtiker olarak değerlendirilmiş. Brunetti ve ark. (112)'nin yaptığı çalışmada ise çocuklarda KÜ tanısı alan hastaların %20'sini fiziksel ürtiker olduğu bildirilmiştir. Koreli KÜ çocukların değerlendirildiği bir çalışmada 253 hastanın %68.8'i KUÜ, %31.21'si KSÜ olarak tespit edilmiş (113). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 222 KÜ tanılı çocuk hastanın değerlendirdiği %59.9 KSÜ, %40.1 KUÜ tanısı aldığı belirtilmiştir (56). Çalışmamızda ise Trevisonno ve ark. yaptığı metanalize göre KUÜ prevalansı daha yüksek olduğu görülmüş ve KÜ hastalarının %27.4'ünü KUÜ oluşturduğu saptanmıştır.

Kronik uyarılabilir ürtiker alt tipleri de bölgesel olarak farklı sıklıkta görülebilmektedir. Park ve ark. (113)'nin Koreli KÜ çocuklarda yaptığı çalışmada en sık görülen KUÜ alt tipinin dermografizm, sonrasında sırasıyla kolinerjik ürtiker, soğuk ürtikeri ve geç basınç ürtikeri olduğunu belirtmişlerdir. Khakoo ve ark. (114)'nin yaptığı çalışmada çocuklarda KUÜ tanısı alan hastalar değerlendirilmiş en sık dermografizm, ikinci sıklıkta kolinerjik ürtiker, üçüncü sıklıkta miks tip (kolinerjik+dermografizm), dördüncü sıklıkta ise soğuk ürtikeri tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise çocuklarda görülen en sık uyarılabilir ürtikerler sırasıyla dermografizm (%45), kolinerjik ürtiker (%32.4), geç basınç ürtikeri (%8.7), soğuk ürtikeri (%8), solar ürtiker (%4.7) saptandığı bildirilmiştir (43). Yine

ülkemizde yapılan bir başka çalışmada KUÜ hastaları değerlendirildiğinde %77.5 semptomatik dermografizm, %16.8 soğuk ürtiker, %2.2 kolinerjik ürtiker, %2.2 solar ürtiker ve %1.1 akuajenik ürtiker olduğu belirtilmiştir (56). Çalışmamızda ise KUÜ içerisinde en sık semptomatik dermografizm (%65) sonra sırasıyla soğuk ürtikeri (%17), kolinerjik ürtiker (%15.4), akuajenik ürtiker (%1.7), geç basınç ürtikeri (%0.9) olduğu tespit edilmiştir.

Jirapongsananuruk ve ark. (37) 'nın yaptıkları çalışmada KÜ tanısı alan çocuklarda kız cinsiyeti hakim iken; Sackesen ve ark. (40) hastanemizde KÜ'li çocukların değerlendirildiği çalışmada ise adolesan ve erkek cinsiyetin hakim olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda da KÜ adolesanlarda ve erkeklerde daha sık olduğu görülmüştür. Kronik spontan ürtiker hastalarının %52'si, KUÜ hastalarının ise %48.7'sini adolesanlar oluşturmaktadır.

Kronik ürtiker hastalarında eşlik eden alerjik hastalık açısından değerlendirmeler yapılan çalışmalar mevcuttur (37, 56, 114). Jirapongsananuruk ve ark. (37)'nin yaptıkları çalışmada astım (%12.8), alerjik rinit (%14.9), atopik dermatit (%2.1) saptanmış ve KÜ olmayan diğer Taylandlı çocuklarla bu oranların benzer olduğu bildirilmiştir. Khakoo ve ark. (114)'nin KUÜ'li çocuklarda atopi öyküsü %72.3 oranında tespit etmişlerdir. Çalışmamızda KSÜ tanılı hastaların %10.3'ünde astım, %12.9'unda alerjik rinit, %4.8'inde atopik dermatit saptanırken; KUÜ de %13.8'inde astım, %19'unda alerjik rinit, %2.6'sında atopik dermatit saptandı. Bu iki grup arasında altta yatan alerjik hastalık bakımından istatistiksel açıdan fark saptanmadı ($p>0.05$). Çocuklarda yapılan çok merkezli bir çalışmada tespit edilen alerjik hastalık sıklığı ortanca değerleri astım, alerjik rinit ve atopik dermatit için sırasıyla % 13.36, %17.26, %4.59'dur (115). Çalışmamızda KSÜ hastalarında astım, alerjik rinit KÜ olmayan hastalara göre daha düşük saptanırken, KUÜ hastalarında da alerjik rinit KÜ olmayan popülasyona göre daha yüksek birliktelik saptanmıştır. Atopik dermatit görülme sıklığı; KSÜ ve KUÜ'de çok merkezli çalışmaya göre benzer sıklıkta saptanmıştır.

Yine Khakoo ve ark. (114)'nin yaptığı çalışmada KUÜ'li çocukların ailelerinde atopi öyküsü %90, ürtiker/anjioödem öyküsü %24.5 olduğu belirtilmiştir. Jirapongsananuruk ve ark.(37)'i ise kronik ürtikerli çocuklarda ailede atopi öyküsünü %45.7 olarak saptamıştır. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise ailede alerjik

hastalık ve KÜ öyküsü sırasıyla KSÜ'de %35.3, %9; KUÜ'de %32.6, %10.1 saptandığı belirtilmiştir (56). Bizim çalışmamızda ailede atopi ve ürtiker/anjioödem öyküsü sırasıyla KSÜ'de %32.9, %13.2; KUÜ'de %40.9, %14.8 olarak bulunmuştur. Kronik spontan ürtiker ve KUÜ arasında ailede atopi, ürtiker/anjioödem öyküsü bakımından istatistiksel açıdan farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Otolog serum deri testi, tedaviye yeterli yanıt alınamayan, şiddetli KÜ tanılı hastalarda otoimmünite varlığını değerlendirmek amacıyla yapılan spesifik olmayan bir tarama testidir. Sadece histamin salgılayan otoantikor değil, histamin ilişkili faktörleri salgılayan otoantikor varlığında da test pozitifleşmektedir (4). Brunetti ve ark. (112) çocuklarda otoimmün ürtikeri tanımlamak için OSDT ve BAT yapmışlar ve OSDT'nin FcεR1'a antikorlarının %78 duyarlılıkta, %85 spesiflikte tespit edildiğini belirtmişlerdir. Jirapongsananuruk ve ark.'nın 94 Taylandlı KÜ'li çocuklarda yaptıkları çalışmada %38.3'ünde OSDT pozitifliği saptarken; hastanemizde yapılan bir çalışmada %46.7, başka bir çalışmada %34.1 OSDT pozitifliği saptanmıştır (6, 11, 37). Kulthanan ve ark. (111)'nin erişkin KÜ hastalarda yaptığı çalışmada ise 61 hastaya OSDT yapılmış, %24.5'unda pozitiflik saptanmış. Cafferelli ve ark. (116)'nin hazırladığı derlemede ise KÜ'li çocukların %28.4'ünde OSDT pozitifliği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da OSDT yapılan KSÜ tanılı 149 hastanın %24.2'sinde pozitif olduğu gösterilmiştir. Literatürle benzer oranlarda OSDT pozitifliği tespit edilmiştir.

Cohen ve ark. (47) yaptıkları geniş popülasyon çalışmasında erişkin KÜ'li olgularda otoimmün hastalık birlikteliği ile güçlü bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroid otoantikor pozitifliği bu hasta grubunda daha yüksek saptamışlar. Ayrıca KÜ tanısı alan kadınlarda on yıl sonra Romatoid artrit, Sjögren sendromu, Çölyak hastalığı, Tip 1 DM, SLE en sık ortaya çıkan otoimmün hastalıklar olarak tespit etmişlerdir. Kulthanan ve ark.(117) erişkin KÜ hastalarda yaptığı çalışmada; KSÜ hastaların %16'sında antitiroglobulin antikor, %12'sinde antimikrozomal antikor pozitif saptanmıştır. Çocuklarda yapılan çalışmalara baktığımızda; Jirapongsananuruk ve ark. (37)%2.1'inde ANA pozitifliği (>160) saptanırken hiçbir hastada otoimmün tiroidit tespit edilmemiş. Otoimmün tiroidit saptanmaması nedeni olarakta Asya ırkında Kafkas ırkına göre daha düşük prevalansta olmasına bağlamışlardır. Levy ve ark. (48) 187 KÜ tanılı çocukta

yaptıkları çalışmada %4.3'ünde tiroid otoantikor pozitifliği saptamışlar. Ülkemizde yapılan çalışmada çocuk KSÜ hastaların %7.1'inde tiroid otoantikor pozitifliği, diğer otoantikorların ANA, anti-dsDNA sırasıyla %4, %1.6 düşük oranlarda bulunduğu belirtilmiştir (56). Hastanemizde yapılan başka bir çalışmada %3.7'sinde tiroid otoantikor pozitifliği , %13.8'inde ANA pozitifliği saptamışlardır (6). Bizim çalışmamızda ise; %24.2'sinde otoantikor, %16.3'ünde ANA, %2.5'unda anti-dsDNA pozitifliği saptanmış ancak bu hastaların hiç birinde romatolojik hastalık tespit edilmemiştir. Ayrıca hastaların %12.1'inde antimikrozomal, %5.1'inde antitiroglobulin, %1.9'unda anti-TSH reseptör antikoru pozitif saptanmıştır. Diğer çalışmalara göre tiroid otoantikor pozitifliği daha yüksek saptanmıştır (6, 48). Ek olarak 8 hastada eşlik eden otoimmün hastalık tespit edildi. Bu hastaların 6'sı Hashimoto tiroiditi, 1'i Çölyak ve 1'i de vitiligo tanısı aldı.

Kronik spontan ürtiker'in nadir görülen nedenleri arasında paraziter enfeksiyonlar yer almaktadır. Bazı vaka serilerinde KÜ tanısı alan hastalarda *Toxocara canis*, *Giardia lamblia*, *Strongyloides stercoralis* ve *Blastocystis hominis* gibi paraziter enfeksiyonlar tespit edilmişti (118, 119). Sackesen ve ark. (10)'nın hastanemizde yaptıkları çalışmada KÜ tanısı alan hastaların %10'unda paraziter enfeksiyon gösterilmişti. Tespit edilen etkenler *Blastocystis hominis*, *Giardia intestinalis*, *Diantamoeba fragilis*, *Enterobius vermicularis* idi. Jirapongsananuruk ve ark. (37)'nin yaptığı çalışmada ise %5.3'ünde gaitada parazit saptanmış. Cafferelli ve ark. (116)'nin yaptığı derlemede KÜ çocukların %3.5'unda paraziter enfeksiyon tespit edildiği bildirilmiştir. Çalışmamızda 232 hastada gaitada parazit bakıldı %14.6'sında gaitada parazit pozitif saptandı. Önceki çalışmalara göre bu oran daha yüksek bulundu (10). *Blastocystis hominis*, *Giardia lamblia* ve *Diantamoeba fragilis* en sık tespit edilen paraziter etkenlerdi.

Campanati ve ark. (41) prospektif yaptıkları çalışmada erişkin KSÜ hastalarında %22.9'unda H. pylori enfeksiyonu saptamışlar ve eradikasyon tedavisi sonrasında ürtiker semptomlarının azaldığını belirtmişlerdir. Hastanemizde yapılan başka bir çalışmada; %9.7 gaitada H. pylori pozitifliği saptamışlar ve KÜ ile ilişki bildirmemişlerdir (6). Bizim çalışmamızda ise; sadece 28 hastada gaitada H. pylori bakılmış ve %25'inde pozitiflik saptanmıştır. Hastanemizde daha önce yapılan çalışmaya göre bu oran daha yüksek bulunmuştur (6).

Yapılan çalışmalarda KÜ'de sistemik inflamatuvar yanıt oluştuğunu ve dolaşımında IL-6 arttığı ve CRP değerlerinin bu hasta grubunda daha yüksek saptandığı gösterilmiştir. Ayrıca CRP, IL-6 düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (120, 121). Jirapongsananuruk ve ark. (37)'nin yaptığı çalışmada hastaların %12.8'inde sedimentasyon yüksekliği saptanmıştır. Hastanemizde daha önce yapılan çalışma da ise %7.9'unda sedimentasyon yüksekliği (>20 mm/saat), %16.6'sında CRP yüksekliği (>0.5 mg/dl) saptanmış (11). Hastanemizde yapılan diğer bir çalışmada ise %5.8'inde sedimentasyon yüksekliği, %11.9'unda CRP yüksekliği tespit edilmiştir (6). Bu çalışmada ise %5.9'unda sedimentasyon yüksekliği, %13.6'sında CRP yüksekliği (>0.8 mg/dl) saptandı. Ancak hiçbir hastada romatolojik hastalık tespit edilmedi.

Gıda ve gıda katkı maddeleri KÜ'nün nadir bir nedenidir (122). Birçok çalışmada ise gıda alerjisi ile KÜ arasında ilişki bildirilmiştir (111, 123). Kulthanan ve ark. (111)'nin erişkin KÜ hastalarında yaptığı çalışmada 88 hasta değerlendirilmiş, %56.8'inde gıda alerjisi öyküsü olduğu, %47.7'sinde deri prik testi pozitifliği saptandığı, %29.5'unda deri prik testinde gıdaya karşı atopisi saptandığı, %40.9'unda ise aeroalerjen duyarlılığı tespit edildiği belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada birçok çalışma değerlendirilerek KÜ hastalarında deri prik testi pozitifliği prevalansı literatürde %26-64 arasında değiştiğinden bahsetmiştir (111). Sánchez ve ark. (3)'nin yaptığı çalışmada 245 hastanın %58'inde gıda ürtikeri tetiklediğini belirtmelerde, %5.3'ünde deri prik testinde gıda duyarlılığı saptanmış, sadece 2 hastada (%0.8) ise provokasyon testleri sonucunda besin alerjisi tespit edilmiş ve KÜ tetikleyicisi olarak değerlendirilmiştir. Jirapongsananuruk ve ark. (37)'nin yaptığı çalışmada KÜ çocukların %35.1'inde gıdaya karşı deri prik testi pozitifliği saptandığı ve bu oranın diğer Taylandlı çocuklar ile kıyaslandığında yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca besin alerjisi saptanan olgularda eliminasyon diyeti ile KÜ'nün remisyona girdiğini belirtmişlerdir. Volanakis ve ark. (119) yaptığı çalışmada KSÜ tanısı alan çocukların %2.7'sinde besin alerjisi saptanmıştır. Caffarelli ve ark. (116)'nin hazırladığı derlemede KÜ çocukların %18.9'unda gıda katkı maddelerine duyarlılık, %3.8'inde gıda alerjisi, %1.8 aeroalerjen duyarlılığı tespit edildiği bildirilmiştir. Sackesen ve ark. (9) yaptığı çalışmada KÜ tanılı 17 çocuk hastanın %29'unda deri prik testi pozitif saptandığı ve 2'sinde (%11) gıda

alerjisi tespit edildiği bildirilmiştir. Hastanemizde daha önce yapılan çalışmada sadece bir olguda inek sütü alerjisine bağlı KSÜ saptanmıştır (6). Yılmaz ve ark. (11)'nin hastanemizde yaptığı çalışmada %0.9'unda gıda alerjisi tespit edildiği, tüm hastaların %27.9'unda deri prik testi pozitifliği saptandığı, %26.3'ünde polen duyarlılığı gösterildiği belirtilmiştir. Bu çalışmada ise %21.7'sinde gıda, %8.4'ünde gıda katkı maddeleri çocuk ve/veya ailelerin KSÜ nedeni olarak düşündüklerini belirtmişlerdir. Ancak deri prik testi yapılan hastaların yalnızca %1.6'sında gıda atopisi saptanmıştır. Bu oran hastanemizde yapılan çalışmalarla benzer oranda bulunmuştur (6, 11). Ayrıca KSÜ hastaların %25.9'unda deri prik testi pozitifliği, %24.9'unda aeroalerjen duyarlılığı tespit edilmiştir. Caffarelli ve ark. (116)'nın hazırladığı derleme ile kıyaslandığında tespit ettiğimiz gıda alerjisi daha düşüktür. Bu değerlendirmelerimiz sonucu ailelerin KSÜ nedenlerinden gıdaları sıkça sorumlu tutmasına rağmen, gıda alerjisi KSÜ ana nedenlerinden biri olmadığı gösterilmiştir.

Aeroalerjen duyarlılığı KÜ nadir nedenleri arasında yer almaktadır (116). Volanakis ve ark. (119)'nin yaptığı çalışmada çocuklarda polen mevsimi geçtiğinde ürtiker semptomlarının azaldığını göstermişlerdir. Ek olarak bizim çalışmamızda son yapılan derlemeye göre aeroalerjen duyarlılığı daha yüksek saptanmıştır (116). Ancak aeroalerjen duyarlılığı saptanan hastaların %48'inde alerjik rinit tanısı mevcuttur. Yine Yılmaz ve ark. (11)'nin yaptığı çalışmayla benzer oranda aeroalerjen duyarlılığı saptanmıştır.

Cafferelli ve ark. (116)'nin hazırladığı derlemede KÜ çocukların %15'inde fiziksel tetikleyici saptanmıştır. Bu çalışmada ise KSÜ hastaların %14.6'sında, tüm KÜ hastaların %21.4'ünde fiziksel (sıcak, soğuk, su, basınç, egzersiz) tetikleyici tespit edildi.

Çalışmamızda hastaların %13.6'sında ilaç, %7.1'inde NSAİİ, %7.4'ünde antibiyotik alerjisi olduğu medikal öyküden öğrenildi. Provokasyon testi yapılarak değerlendirilen hastaların 9'unda (%2.9) ilaç alerjisi tespit edildi. Literatürle benzer oranda ilaç alerjisi tespit edilmiştir. Caffarelli ve ark. (116)'nın hazırladığı derlemede literatür de medikal öyküye dayanarak ilaç alerjisi olduğu varsayılan hastalara provokasyon testi yapılmadığını bu nedenle kesin bir ilişki kuramadıklarından bahsetmişlerdir. Sadece %2.3'ünde ilaç alerjisi tespit edildiği belirtilmiştir. Volanakis ve ark. (119)'nin yaptığı çalışmada ise penisilin, fenobarbital gibi ilaçların

ürtikeri tetiklediğini belirtmişlerdir. Medikal öyküden ilaç nedeniyle ürtikerin tetiklendiği belirtilse de yalnızca %2.9’unda ilaç alerjisi saptanması KSÜ ile ilaç arasında direk bir ilişki kurulamayacağını desteklemektedir.

Mast hücreleri özellikle MC_{TC} alt tipi ürtikerde rol oynayan ana hücrelerdir. Kronik spontan ürtiker ve KUÜ’de ürtikeryal lezyon veya lezyon olmayan ciltte mast hücre sayısında artış olmaktadır. Daha önce defalarca ışık ve elektronik mikroskopi ile mast hücre degranülasyonu gösterilmiştir. PGD2 ve triptaz mast hücresi için spesifiktir. Venöz kan dolaşımında histamin, PGD2 ve triptaz artması ile kabarıklığın oluşumuna yol açmaktadır. Literatürde KUÜ tanılı hastalarda histamin salınımında artış olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (124). Ferrer ve ark. (125)’nin yaptığı çalışmada KÜ hastalarında β -triptaz düzeyinde artış olmadan, total triptaz düzeyinin sağlıklı kontrol ve atopik kontrollere göre daha yüksek bulmuşlardır ($p < 0.05$). Kronik ürtiker hastalarında total triptaz düzeyi ortalama (\pm SS) değerleri 6.6 $\mu\text{g/L}$ (± 4.1), atopik kontrollerde 4.5 $\mu\text{g/L}$ (± 1.7), 4.4 $\mu\text{g/L}$ (± 2.8), sağlıklı kontrol grubunda 4.4 $\mu\text{g/L}$ (± 2.8) saptanmış. Bizim çalışmamızda total triptaz düzeyi ortanca (çeyreklerarası aralık) KSÜ, KUÜ’de sırasıyla 2.62 $\mu\text{g/L}$ (1.68-4.96), 3.45 $\mu\text{g/L}$ (2.17-6.56) tespit edilmiş istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.177$). Kronik uyarılabilir ürtiker için literatürde triptaz düzeyi hakkında veri yoktur.

Sánchez ve ark. (3)’nin yaptığı çalışmada atopi ve otoreaktivitenin KSÜ için bağımsız risk faktörü olarak bulduklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızda atopinin prognoz etkileyen risk faktörü olarak bulunmamıştır. Şikayetlerin başlama yaşı KÜ prognozu etkileyen risk faktörü olduğu çalışmamızda değerlendirilmiştir ($p = 0.028$).

Kronik ürtikerin klinik seyri hakkında yapılan çalışma sayısı azdır. Daha çok erişkin çalışmaları bulunmaktadır (6). Komarow ve ark. (23)’nin yaptığı çalışmada fiziksel ürtiker tanılı hastalarının bir yıl sonunda %11’inin ürtikerinin geçtiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda KUÜ hastalarının %9.6’sı ilk bir yılda remisyona girdiği tespit edilmiştir. Yılmaz ve ark. (11)’nin hastanemizde yaptığı çalışmada KSÜ hastalarının 1,2. ve 5. yıl remisyon oranları sırasıyla %36.6, %51.2, %66.1 olarak bulunmuştu. Bizim çalışmamızda iki yaşından önce KSÜ başlayanlarda 1, 3. ve 5. yılda remisyona girme yüzdeleri sırasıyla %9.1, %28.9 ve %28.9 olarak bulunurken iki yaşından sonra KSÜ başlayanlarda 1, 3. ve 5. yılda remisyona girme yüzdeleri sırasıyla %17.5, %53,4 ve %77.0 olarak bulunmuştur. Hastanemizde

yapılan diğ er ç alışma ile kıyasladığımız zaman remisyona girme oranları iki yaşından sonra KSÜ tanısı alanlarda benzer olduğu, iki yaş altı KSÜ başlayan hastalarının remisyona girme yüzdeleri daha düşük bulunmuştur. Ayrıca iki yaş altı KSÜ hastaların ürtikerinin daha uzun süreceği, prognozunun daha kötü olduğunu göstermektedir. Kauppinen ve ark. (126) yaptığı ç alışmada çocuklarda fiziksel ürtiker en kötü prognoza sahip olduğunu ve 3.8 yıl izlem süresinde %47'si remisyona girdiği belirtilmiştir. Bizim ç alışmamızda KUÜ hastalar değerlendirildiğinde 5. yılda remisyona girme oranının %34.2 olduğu, diğ er ç alışmalara göre bu oranın daha düşük olduğu görüldü (126).

Juhlin ve ark. (127)'nin 330 erişkin KÜ değerlendirdiği ç alışmada semptomların ortanca süresinin 2 ile 4 yıl arasında olduğunu belirtmişlerdir. Bizim ç alışmamızda KSÜ, KUÜ hastaların semptomlarının ortanca süreleri sırasıyla 1.75 yıl (21 ay), 2.25 yıl (27 ay) olarak bulunmuştur.

Park ve ark. (113)'nin Koreli KÜ tanılı çocukları değerlendirdiği ç alışmada şikayetlerinin başladığı yaşın ortanca değer (çeyreklerarası aralık) 5.0 (2.5-9.1) yıl, remiyon yüzdeleri sırasıyla 6, 12, 24. ayda sırasıyla %33.4, %53.0, %71.2 olarak belirtilmiştir. Bizim ç alışmamızda şikayetleri başlama yaşı ortanca değer KSÜ, KUÜ sırasıyla 9.33 ve 8.35 yıl olarak bulunmuş. Park ve ark. (113)'nin yaptığı ç alışmaya göre şikayetlerin başlama yaşının Türk KÜ çocuklarda daha geç olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca remisyona girme oranları bu ç alışmaya göre Koreli KÜ çocuklarda daha iyi olduğu görülmüştür.

Hastanemizde yapılan daha önceki ç alışmaya benzer olarak ÜAS>28 olması çok yönlü lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde prognoz için kötü risk faktörü olduğu görülmüştür (6).

Kronik uyarılabilir ürtiker alt tiplerini değerlendirdiğimizde; kolinerjik ürtiker ile ilgili literatürde daha çok erişkin ç alışmaları görülmüştür. Çocuklarda yapılan kolinerjik ürtiker ile ilgili ç alışmalar sınırlıdır. Zuberbeier ve ark. (71)'nin yaptığı prospektif ç alışmada 15-35 yaş arası 493 öğrenci değerlendirilmiş ve kolinerjik ürtiker sıklığı %11.2 olduğu belirtilmiş. İkinci dekattan sonra daha sık görüldüğü, hafif kadın hakimiyetinin olduğu bulunmuş. Asady ve ark. (128)'nin yaptığı ç alışmada kolinerjik ürtiker tanısı alan hastalar değerlendirilmiş. Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı (>36 yaş) olarak ikiye ayırarak hastalar değerlendirilmiş. Erken

başlangıçlı kolinerjik ürtiker formunda tipik kolinerjik ürtiker özellikleri taşıdığı, kız ve erkekler de hemen hemen eşit görüldüğü, hastalık süresinin daha uzun tespit edildiği belirtilmiştir. Aynı zamanda eşlik eden atopik dermatit ve total Ig E yüksekliği de daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Literatürde kolinerjik ürtikerin tüm KÜ içinde görülme sıklığı %5, KUÜ içinde görülme sıklığı %30 olduğu belirtilmiştir. Erkeklerde daha sık görüldüğünden bahsedilmiştir (21). Kore de yapılan bir çalışmada ise kolinerjik ürtikerin en sık ikinci dekatta sonra geç ergenlik döneminde ve erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmiştir (129). Bizim çalışmamızda kolinerjik ürtiker tanılı hastaların %77.7'si erkek idi. Erkek cinsiyetin hakim olduğu görülmüştür. Eşlik eden alerjik hastalık birlikteliği de sık saptanmadı.

Silpa-archa ve ark. (130)'nın erişkin KÜ hastalarda yaptığı retrospektif çalışmada 1200 hastanın 86 (%7.2)'sı KUÜ tanısı aldığı, en sık fiziksel ürtiker formunun KUÜ içinde 35 hasta semptomatik dermografizm (%40.7) , sonra sırasıyla 20 hasta (%23.3) soğuk ürtikeri ve 11 hasta (%12.8) geç basınç ürtikeri, 6 hasta (%7) kolinerjik ürtikeri olduğu belirtilmiştir. Semptomatik dermografizm, soğuk ürtikeri, geç basınç ürtikeri, kolinerjik ürtiker hastalarının %50'sinin remisyona girdiği ortanca süreleri sırasıyla; 60 ay, 40 ay, 110 ay, 34 ay olduğu bildirilmiştir. En erken kolinerjik ürtiker en geç geç basınç ürtikeri remisyona girdiği tespit edilmiştir. Aynı zamanda KUÜ ile atopi arasındaki ilişkinin tartışmalı olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da KUÜ ile atopi arasında ilişki gösterilmemiştir. Ayrıca KUÜ görülme sıklığı %27.4 olduğu görülmüştür. Erişkin çalışmaları ile kıyaslandığında remisyona girme oranları daha düşük bulunmuştur (130). Semptomatik dermografizm, soğuk ürtikeri sırasıyla 5. Yılında sonunda %39.5, %21.6'sı remisyona girerken, kolinerjik ürtiker 11 hastanın sadece biri 54. ayda remisyona girmiştir.

Silpa-archa ve ark. (130)'nın çalışmasında ikinci sıklıkta KUÜ %23.3 oranında soğuk ürtikeri olarak bulunırken bizim çalışmamızda da ikinci sıklıkta soğuk ürtikeri olduğu görülmüş ve oranın %17 olduğu tespit edilmiştir. Literatürde soğuk ürtiker sıklığının bölgesel olarak farklılık gösterdiğini %5.2-33.8 arasında değiştiği belirtilmiştir (131).

Literatürde KUÜ seyri ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır. Prognoza yönelik yapılan birkaç çalışmada erişkin çalışmalarıdır. Kozel ark.'nın yaptığı çalışmada

erişkin KÜ hastaları değerlendirilmiş, KUÜ hastaların %16'sının, KSÜ hastaların %47.4'ünün bir yıl içinde remisyona girdiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda 1. yılın sonunda yalnızca %9.6'sı remisyona girdiği tespit edilmiştir (132).

Katsarou-Katsari ve ark. (65)'nin yaptığı prospektif çalışmada erişkin soğuk ürtiker tanısı alan hastaların ortalama hastalık süresini 5.6 yıl olarak tespit etmişler. Ayrıca 5. ve 10. yıl remiyon oranları sırasıyla %18 ve %35 olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda hastalık semptom süresi ortanca (çeyreklerarası aralık) 32 ay (9-59) olarak bulundu. 5. yılın sonunda soğuk ürtiker hastalarının %21.6'sı remisyona girdi.

Yee ve ark. (133)'nin yaptığı soğuk ürtikerli çocuk hastaların değerlendirildiği 22 yıllık deneyimin paylaşıldığı çalışmada 415 hastanın soğuk ürtiker tanısı aldığı, %34.2'sinin 6-11 yaş arasında olduğu, şikayetlerinin başlama yaşı ortanca değeri 8.0 yıl (4.6-12) olduğu, kız ve erkekler de nerdeyse eşit sıklıkta görüldüğü (%50.6 erkek) belirtilmiştir. Ayrıca soğuk ürtikerli hastalarda %73.3'ünde ailede atopi öyküsü, %78.3'ünde eşlik eden alerjik hastalığı vardı. Astım, alerjik rinit ve atopik dermatit sıklığı sırasıyla %46.8, %59.5, % 24.6 tespit edilmiş. Ancak Yee ark. (133) erişkin hastalarda atopi ilişkisi %22-42 arasında olduğu literatürde belirtildiğinden bahsetmiştir. Çocuklarda atopi ile soğuk ürtiker birlikteliğinin daha sık olduğu belirtilmiş. Ayrıca 415 hastanın %8.9'u remisyona girdiği, literatürde çocukların remiyon girme yüzdelerinin %5-7.5 arasında olduğu, erişkinde ise bu oranın %22-33.3 olduğu bahsedilmiştir (133). Bizim çalışmamızda ise soğuk ürtiker hastalarında kız erkek cinsiyeti arasında farklılık gözlenmedi. Şikayetlerinin başlama yaşı ortanca (çeyreklerarası aralık) değeri 8.5 yıl (4.9-11.4) tespit edildi. Yee ve ark. (133)'nin yaptığı çalışmadan farklı olarak bizim soğuk ürtiker tanılı hastalarımızda atopi sıklığı, eşlik eden alerjik hastalık sıklığı (%20) ve ailede atopi öyküsü (%20) daha az bulunmuştur. Ayrıca Yee ve ark. (133)'nin yaptığı çalışmada 415 hastanın 40 'ında triptaz düzeyi bakıldığı ve triptaz düzeylerinin normal olduğu belirtilmiş. Bizim çalışmamızda triptaz düzeyi semptomatik dermatografizm ile kıyaslandığında veya semptomatik dermatografizm, kolinerjik ürtiker ile üçlü kıyaslandığında daha yüksek olduğu görülmüştür. Triptaz düzeyi ortanca (çeyreklerarası aralık) 4.2 µg/L (2.8-9.3) bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (p=0.029, p=0.020).

Ülkemizde yapılan çalışmalara baktığımızda; Azkur ve ark. (56)'nin yaptığı çalışmada 89 KUÜ hasta değerlendirilmiş. Eşlik eden alerjik hastalık birlikteliği

astım, alerjik rinit, atopik dermatit sıklığı sırasıyla semptomatik dermografizm de %11.6,%10.1,%5.8, soğuk ürtikerde %6.7, %13.3 ve atopik dermatit hiç tespit edilmediği belirtilmiştir. Bu çalışmada semptomatik dermografizm de astım, alerjik rinit ve atopik dermatit sıklığı sırasıyla %14.7, %21.3, %2.7 saptanırken soğuk ürtiker de sırasıyla %10, %15 saptanmış ve atopik dermatit hiç görülmediği ortaya çıkmıştır. Kronik uyarılabilir ürtiker hastalarımızda eşlik eden alerjik hastalık birlikteliği benzer oranlarda saptanmıştır. Ancak semptomatik dermografizm de diğer çalışmalara göre alerjik rinit daha sık görülmesine rağmen diğer uyarılabilir ürtikerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda kontrole gelmeyen KÜ hastaların olması, bu hastaların klinik seyri hakkında verilere ulaşamamız çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Prospektif olarak planlanacak bir çalışmada alerji polikliniğine başvuran tüm KÜ hastalarda ortak bir sorgulama ve fizik inceleme formunun eksiksiz doldurulması, tüm hastaların kontrollere düzenli gelmesinin sağlanması ile çok daha fazla sayıda hastadan daha güvenilir verilere ulaşılabileceği şüphesizdir.

Sonuç olarak; KSÜ etiyopatogenezi tam olarak anlaşılamamış, ancak sık görülen ve yaşam kalitesini bozan bir hastalıktır. Çalışmamızda alerji polikliniğinde kronik ürtiker tanısıyla değerlendirilen hastaların klinik özellikleri belirlenmeye, kronik ürtikerin kesin etiyolojisi tanısal testler ve provokasyon testleri ile aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bu çalışmada çocukluk çağında en sık KÜ nedeni olarak KSÜ saptanmıştır. Kronik spontan ürtikerin en sık nedenleri arasında otoimmünite ve enfeksiyonlar bulunmuştur. Kronik uyarılabilir ürtiker de en sık semptomatik dermografizm sonrasında sırasıyla soğuk ürtikeri ve kolinerjik ürtiker bulunmuştur. Kronik spontan ürtiker de iki yaş altında prognozun daha kötü olduğu, hastalık süresinin daha uzun olduğu bulunmuştur. Çalışmamız alerji polikliniklerine KÜ ile başvuran hastalar için yapılacak prospektif çalışmalar için yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Kronik ürtiker tanısı konulan hastaların %72.6'sı KSÜ, %27.4'ü KUÜ olarak değerlendirildi.
2. Kronik uyarılabilir ürtiker hastaların %65'i semptomatik dermatografizm, %17'si soğuk ürtiker, %15.4'ü kolinerjik ürtiker, %1.7'si akuajenik ürtiker, %0.9'u geç basınç ürtikeri olarak değerlendirildi.
3. Kronik spontan ürtikerli hastaların %8.4'ü iki yaş ve altında, %15.4'ü 2-5 yaş arasında, %24.2 6-9 yaş arasında, %52'si 10 yaş ve üstünde idi.
4. Kronik uyarılabilir ürtiker hastaların %4.3'ü iki yaş ve altında, %24.8'i 2-5 yaş arasında, %22.2'si 6-9 yaş arasında, %48.7'si 10 yaş ve üstünde idi.
5. Hem KSÜ hem de KUÜ 10 yaş üstünde daha sık görülmektedir.
6. Kronik ürtiker hastaların %51.2'sini erkek cinsiyeti oluşturmaktadır.
7. Kronik spontan ürtiker tanılı hastaların ilk başvurusunda ÜAS7 değerlendirildiğinde %47.7'sinin şiddetli, %20.6'sının orta, %17.4'sünün hafif formda, %7.4'ünün ise iyi kontrollü olduğu tespit edildi.
8. Semptomatik dermatografizm ile kolinerjik ürtiker cinsiyet açısından kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ve kolinerjik ürtiker de erkek cinsiyetin hakim olduğu görüldü ($p=0.034$).
9. Semptomatik dermatografizm ile soğuk ürtiker karşılaştırıldığında; ailede atopi öyküsünün semptomatik dermatografizm de daha fazla ve istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu ($p=0.04$).
10. Total Ig E düzeyi soğuk ürtikerli hastalarda daha düşük olduğu görülmüş ve diğer gruplarla üçlü kıyaslamada ($p=0.039$) ve semptomatik dermatografizm ($p=0.014$) ve kolinerjik ürtikerli ($p=0.041$) hastalarda ikili kıyaslamada anlamlı fark saptanmıştır.
11. Kolinerjik ürtiker de ve soğuk ürtiker de triptaz düzeyi semptomatik dermatografizme göre daha yüksek saptanmıştır. Bu üç grup karşılaştırıldığında triptaz düzeyi bakımında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0.02$). Yine semptomatik dermatografizm ile soğuk ürtiker ve kolinerjik ürtiker sırasıyla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanırken ($p=0.029$, $p=0.028$) , soğuk ürtiker ve kolinerjik ürtiker de triptaz düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.720$).

12. Kronik spontan ürtiker de ürtiker tetikleyicisi olarak hasta ve/veya aileler en sık besini (%21.7) sorumlu tutarken, ikinci sırada %14.6'sı fiziksel tetikleyici, %13.6'sı ise ilaçların ürtikeri alevlendirdiğini belirtmişlerdir.

13. Medikal öyküden besin ve ilaçların en sık ürtikeri tetikleyen etkenler arasında gözüksede hastaların yalnızca %1.6'sında besin alerjisi, %2.9'unda ise ilaç alerjisi tespit edilmiştir.

14. Kronik spontan ürtiker de etiyojide en sık %24.2 otoantikör pozitifliği, %24.2 OSDT pozitifliği, %14.6'sında gaitada parazit, 7 hastada (%25) gaita *H. pylori* tespit edilmiştir. Otoimmünite ve enfeksiyonlar etiyojide en sık tespit edilen etkenlerdir.

15. Kronik spontan ürtiker tanılı hastaların %24.9'unda aeroalerjen duyarlılığı saptanmıştır. Bu oran literatürdeki diğer çalışmalara göre yüksek bulunmuştur. Ancak hastalarda eşlik eden alerjik rinit birlikteliği de sık olması nedeniyle aeroalerjen duyarlılığı ile kronik ürtiker arasında net ilişki saptanmamıştır.

16. Kronik ürtiker tanılı hastaların şikayetlerinin başlama yaşı ürtikerin devam etme süresi arasındaki ilişki çok yönlü lojistik regresyon analizine göre istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (OR = 1.202, 95% CI = 1.020–1.418, p = 0.028).

17. Kronik spontan ürtiker için hastaların ÜAS>28 olması, ürtiker semptom süresi arasındaki ilişki çok yönlü lojistik regresyon analizine göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede ilişkili bulundu. (OR = 2.468, 95% CI = 1.297–4,697, p = 0.006).

18. Kronik uyarılabilir ürtiker çocuk hastalarının prognozuna bakıldığında 1. yılın sonunda, 3. yılın sonunda ve 5. yılın sonunda remisyona girme oranları sırası ile % 9.6; % 25.3 ve % 34.7 olarak bulundu.

19. Semptomatik dermografizm hastalarının prognozuna bakıldığında 1. yılın sonunda, 3. yılın sonunda ve 5. yılın sonunda remisyona girme oranları sırası ile %9.6; %31.2 ve %39.5 olarak bulundu.

20. Soğuk ürtiker hastalarının prognozuna bakıldığında 1. yılın sonunda, 3. yılın sonunda ve 5. yılın sonunda remisyona girme oranları sırası ile % 5.0 ; % 12.9 ve % 21.6 olarak bulundu.

21. Kolinjerjik ürtiker tanısı ile takip edilen ve prognozu hakkında bilgi sahibi olunan toplam 11 hastanın takip süreleri ortanca değeri (çeyreklerarası aralık) 54.0 ay (27.0-75.0) olarak bulundu. Bu izlem süreleri içerisinde sadece bir hasta 54. ayda remisyona girdi.

22. Kronik spontan ürtiker çocuk hastaların; ürtikeri iki yaşından önce başlayanlarda, iki yaşından sonra başlayanlara göre prognoz daha kötü bulundu. İki yaşından önce KSÜ başlayanlarda 1, 3. ve 5. yılda remisyona girme yüzdeleri sırasıyla %9.1, %28.9 ve %28.9 olarak bulunurken iki yaşından sonra KSÜ başlayanlarda 1, 3. ve 5. yılda remisyona girme yüzdeleri sırasıyla %17.5, %53,4 ve %77.0 olarak bulundu (Log Rank p=0.003)

23. Literatürde çocuk KUÜ hastaların klinik seyri, prognozu hakkında çok az veri bulunmaktadır. Bu çalışma ile KUÜ çocuk hastaların klinik seyri hakkında literatüre katkı sağlayacak veriler elde edilmiştir.

24. Kronik spontan ürtiker tanılı hastaların iki yaş ve altında prognozunun daha kötü seyrettiğinin gösterilmesi, bu hasta grubunun takibinin daha yakın aralıklarla yapılması ve tedavi açısından yönlendirici olacaktır.

25. Soğuk ürtiker ve kolinerjik ürtiker hastalarında semptomatik dermografizmden daha yüksek triptaz düzeylerinin saptanması, KUÜ etiopatogenezinin aydınlatılmasında ve tedavi yaklaşımlarında katkı sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Greaves MW. Chronic urticaria. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(26):1767-72.
2. AP. K. Urticaria and angioedema. Adkinson NF BB, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER, editor. *Middleton's Allergy: Principles and practice*: Kaplan AP.; 2009. 1063 p.
3. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organization Journal*. 2012;5(11):125.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414.
5. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(5):1270-7. e66.
6. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, et al. Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *International archives of allergy and immunology*. 2011;156(2):224-30.
7. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunology and Allergy Clinics*. 2014;34(1):73-88.
8. Zuberbier T, MAUrEr M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta dermato-venereologica*. 2007;87(3):196-205.
9. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatric dermatology*. 2004;21(2):102-8.
10. Yilmaz EA, Karaatmaca B, Sackesen C, Sahiner UM, Cavkaytar O, Sekerel BE, et al. Parasitic infections in children with chronic spontaneous urticaria. *International archives of allergy and immunology*. 2016;171(2):130-5.
11. Yilmaz EA, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, Soyer O, Sekerel BE, Sahiner UM, editors. The persistence of chronic spontaneous urticaria in childhood is associated with the urticaria activity score. *Allergy & Asthma Proceedings*; 2017.
12. Cetinkaya PG, Soyer O, Esenboga S, Sahiner UM, Teksam O, Sekerel BE. Predictive factors for progression to chronicity or recurrence after the first attack of acute urticaria in preschool-age children. *Allergologia et immunopathologia*. 2019.
13. Ferdman RM. Urticaria and angioedema. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*. 2007;8(2):72-80.
14. Parameters JTFoP. The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter part I: acute urticaria/angioedema part II: chronic urticaria/angioedema. *Joint Task Force on Practice Parameters. Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2000;85(6 Pt 2):521.
15. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet P, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report 1. *Allergy*. 2011;66(3):317-30.
16. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology*. 2010;35(8):869-73.
17. Marrouche N, Grattan C. Childhood urticaria. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2012;12(5):485-90.
18. Henz B, Zuberbier T. Urtikaria Neue Entwicklungen und Perspektiven. *Der Hautarzt*. 2000;5(51):302-8.

19. Kjaer HF, Eller E, Høst A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of allergic diseases in an unselected group of 6-year-old children. The DARC birth cohort study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2008;19(8):737-45.
20. Zuraw BL. *Urticaria and angioedema*. Pediatric allergy: principles and practice: Elsevier; 2016. p. 458-66. e3.
21. Dice JP. Physical urticaria. *Immunology and Allergy Clinics*. 2004;24(2):225-46.
22. 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. *Postgraduate medicine*. 2015;127(6):565-70.
23. Komarow HD, Arceo S, Young M, Nelson C, Metcalfe DD. Dissociation between history and challenge in patients with physical urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014;2(6):786-90. e2.
24. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic L, Mitchel F. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines: an EAACI position paper. *Allergy*. 1997;52(5):504-13.
25. Grattan C. Autoimmune urticaria. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2004;24(2):163-81, v.
26. Frossi B, Gri G, Tripodo C, Pucillo C. Exploring a regulatory role for mast cells: 'MCregs'? *Trends in immunology*. 2010;31(3):97-102.
27. Smith CH, Kepley C, Schwartz LB, Lee TH. Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1995;96(3):360-4.
28. Cugno M, Marzano AV, Asero R, Tedeschi A. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications. *Internal and emergency medicine*. 2010;5(2):97-101.
29. Nishimura K, Kuzume K, Kagata Y. Evaluation of dysfunction in blood coagulation in children with urticaria. *Alerugi=[Allergy]*. 2016;65(2):118-22.
30. Młynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. 2008;63(6):777-80.
31. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(5):1365-72. e6.
32. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289-98.
33. Stull D, McBride D, Georgiou P, Zuberbier T, Grattan C, Balp M-M. Measuring patient severity in chronic spontaneous/idiopathic urticaria (CSU/CIU) as categorical health states: efficient and informative. *Allergy*. 2014;69(Suppl 99):317.
34. Baiardini I, Braido F, Bindslev-Jensen C, Bousquet P, Brzoza Z, Canonica G, et al. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA2LEN taskforce position paper. *Allergy*. 2011;66(7):840-4.
35. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL). *Allergy*. 2005;60(8):1073-8.
36. Kocaturk E, Weller K, Martus P, Aktaş S, Kavala M, Sarigul Ş, et al. Turkish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire: cultural adaptation, assessment of reliability and validity. *Acta dermato-venereologica*. 2012;92(4):419-25.
37. 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. *Pediatric allergy and immunology*. 2010;21(3):508-14.

38. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA 2 LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-87.
39. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2011;22(1-Part-1):1-8.
40. Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2009;5(1):10.
41. Campanati A, Gesuita R, Giannoni M, Piraccini F, Sandroni L, Martina E, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and *Helicobacter pylori* infection in chronic spontaneous urticaria: a prospective analysis. *Acta Dermato-Venereologica*. 2013;93(2):161-4.
42. Akelma A, Cizmeci M, Mete E, Tufan N, Bozkurt B. A neglected cause for chronic spontaneous urticaria in children: *Helicobacter pylori*. *Allergologia et immunopathologia*. 2015;43(3):259-63.
43. Arıkoğlu T, Aydoğdu A, Batmaz SB, Tezol Ö, Kuyucu S. Çocukluk çağındaki kronik ürtikerli olguların etiyolojik açıdan değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2017.
44. Magerl M, Pisarevskaia D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy*. 2010;65(1):78-83.
45. Brockow K. Time for more clinical research on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria/angioedema and anaphylaxis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2013;43(1):5-7.
46. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(2):245-51.
47. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(5):1307-13.
48. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon Y. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Archives of disease in childhood*. 2003;88(6):517-9.
49. Kilic G, Guler N, Suleyman A, Tamay Z. Chronic urticaria and autoimmunity in children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010;21(5):837-42.
50. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Archives of dermatology*. 1983;119(8):636-40.
51. Caminiti L, Passalacqua G, Magazzu G, Comisi F, Vita D, Barberio G, et al. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study. *Pediatric allergy and immunology*. 2005;16(5):428-32.
52. Darlenski R, Kazandjieva J, Zuberbier T, Tsankov N. Chronic urticaria as a systemic disease. *Clinics in dermatology*. 2014;32(3):420-3.
53. Chen Y-J, Wu C-Y, Shen J-L, Chen T-T, Chang Y-T. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Archives of dermatology*. 2012;148(1):103-8.
54. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CE, et al. Classification of anti-FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002;110(3):492-9.
55. Dalal I, Levine A, Somekh E, Mizrahi A, Hanukoglu A. Chronic urticaria in children: expanding the “autoimmune kaleidoscope”. *Pediatrics*. 2000;106(5):1139-41.
56. Azkur D, Civelek E, Toyran M, Misirlioğlu ED, Erkoçoğlu M, Kaya A, et al., editors. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy & Asthma Proceedings*; 2016.
57. Powell R, Leech S, Till S, Huber P, Nasser S, Clark A. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clinical & Experimental Allergy*. 2015;45(3):547-65.

58. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and angioedema: an update on classification and pathogenesis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2018;54(1):88-101.
59. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan C, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing and management of chronic inducible urticarias-update and revision of the EAACI/GA (2) LEN/EDF/UNEV 2009 consensus panel recommendations. *Allergy*. 2016;71(6):780-802.
60. Soter NA, Wasserman SI. Physical urticaria/angioedema: an experimental model of mast cell activation in humans. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1980;66(5):358-65.
61. Abajian M, Mlynec A, Maurer M. Physical urticaria. *Current allergy and asthma reports*. 2012;12(4):281-7.
62. Herman-Kideckel SM, Cadesky K, Sussman D, Maclachlan S, Sussman G. Association of dermographic urticaria with the use of progesterone in cottonseed oil. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2011;106(5):439-40.
63. Adcock BB, Hornsby LB, Jenkins K. Dermographism: an adverse effect of atorvastatin. *The Journal of the American Board of Family Practice*. 2001;14(2):148-51.
64. Koepfel M, Bertrand S, Abitan R, Signoret R, Sayag J, editors. Urticaria caused by cold. 104 cases. *Annales de dermatologie et de venereologie*; 1996.
65. Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, Gregoriou S, Theoharides T, Kalogeromitros D. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008;22(12):1405-11.
66. Hochstadter EF, Ben-Shoshan M. Cold-induced urticaria: challenges in diagnosis and management. *BMJ case reports*. 2013;2013:bcr2013010441.
67. Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Histamine release in idiopathic cold urticaria. *Allergy*. 2002;57(12):1211-2.
68. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, Keßler B, Krause K, Magerl M, et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *International archives of allergy and immunology*. 2011;154(2):177-80.
69. Kalathoor I. Snoring-induced vibratory angioedema. *The American journal of case reports*. 2015;16:700.
70. Aloyouny A, Stoopler ET. Vibrational angioedema: considerations for oral health care providers. *Special Care in Dentistry*. 2016;36(6):335-8.
71. Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S, Czarnetzki BM. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994;31(6):978-81.
72. Yavuz S, Sahiner U, Tuncer A, Sackesen C. Aquagenic urticaria in 2 adolescents. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2010;20(7):624.
73. Czarnetzki BM, Bretholt K-H, Traupe H. Evidence that water acts as a carrier for an epidermal antigen in aquagenic urticaria. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1986;15(4):623-7.
74. Hartmann K, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2000;14(3):625-40.
75. Breathnach S, Allen R, Ward AM, Greaves M. Symptomatic dermographism: Natural history, clinical features, laboratory investigations and response to therapy §. *Clinical and experimental dermatology*. 1983;8(5):463-76.
76. Schoepke N, Abajian M, Church M, Magerl M. Validation of a simplified provocation instrument for diagnosis and threshold testing of symptomatic dermographism. *Clinical and experimental dermatology*. 2015;40(4):399-403.

77. Gimenez-Arnau A, Serra-Baldrich E, Camarasa J. Chronic aquagenic urticaria. *Acta dermato-venereologica*. 1992;72(5):389-.
78. Magerl M, Abajian M, Krause K, Altrichter S, Siebenhaar F, Church M. An improved Peltier effect-based instrument for critical temperature threshold measurement in cold-and heat-induced urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(10):2043-5.
79. Mathelier-Fusade P, Aïssaoui M, Bakhos D, Chabane MH, Leynadier F. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Archives of dermatology*. 1998;134(1):106-7.
80. LAWLOR F, BLACK AK, Ward AM, Morris R, Greaves M. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *British Journal of Dermatology*. 1989;120(3):403-8.
81. Barlow RJ, Warburton F, Watson K, Black AK, Greaves MW. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1993;29(6):954-8.
82. LAWLOR F, BLACK AK, Breathnach A, Greaves M. Vibratory angioedema: lesion induction, clinical features, laboratory and ultrastructural findings and response to therapy. *British Journal of Dermatology*. 1989;120(1):93-9.
83. Keahey T, Indrisano J, Lavker R, Kaliner M. Delayed vibratory angioedema: insights into pathophysiologic mechanisms. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1987;80(6):831-8.
84. Seize MBdMP, Ianhez M, Souza PKd, Rotta O, Cestari SdCP. Familial aquagenic urticaria: report of two cases and literature review. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2009;84(5):530-3.
85. Kolkhir P, André F, Church M, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clinical & Experimental Allergy*. 2017;47(1):19-36.
86. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Cugno M. D-dimer plasma levels parallel the clinical response to omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria. *International archives of allergy and immunology*. 2017;172(1):40-4.
87. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, Kattimani S, Archana M, Munisamy M, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2016;116(4):344-8. e1.
88. Grattan C, Francis D, Barlow R, Greaves M, Slater N. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *The Lancet*. 1992;339(8801):1078-80.
89. Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, Maurer M. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta dermato-venereologica*. 2013;93(2):168-74.
90. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2016;175(6):1153-65.
91. Stallings AP, Dreskin SC, Frank MM, Sicherer SH. Urticaria and Angioedema. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2015. p. 1126-30.
92. Sand FL, Thomsen SF. Off-label use of TNF-alpha inhibitors in a dermatological university department: retrospective evaluation of 118 patients. *Dermatologic therapy*. 2015;28(3):158-65.
93. Leigh I, Ramsay C, Calnan C. Cold urticaria-'desensitisation'. *Transactions of the St John's Hospital Dermatological Society*. 1974;60(1):40-2.
94. Leigh I, Ramsay C. Localized heat urticaria treated by inducing tolerance to heat. *British Journal of Dermatology*. 1975;92(2):191-4.
95. Ramsay CA. Solar urticaria treatment by inducing tolerance to artificial radiation and natural light. *Archives of Dermatology*. 1977;113(9):1222-5.

96. Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, Leslie KS, Grattan CE. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermatographism: a pilot study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;59(5):752-7.
97. Abajian M, Curto-Barredo L, Krause K, Santamaria E, Izquierdo I, Church MK, et al. Rupatadine 20 mg and 40 mg are effective in reducing the symptoms of chronic cold urticaria. *Acta dermato-venereologica*. 2016;96(1):56-9.
98. Tannert LK, Skov PS, Jensen LB, Maurer M, Bindslev-Jensen C. Cold urticaria patients exhibit normal skin levels of functional mast cells and histamine after tolerance induction. *Dermatology*. 2012;224(2):101-5.
99. Bodar E, Simon A, de Visser M, van der Meer J. Complete remission of severe idiopathic cold urticaria on interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Neth J Med*. 2009;67(9):302-5.
100. Gualdi G, Monari P, Rossi M, Crotti S, Calzavara-Pinton P. Successful treatment of systemic cold contact urticaria with etanercept in a patient with psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2012;166(6):1373-4.
101. Haylett A, Nie Z, Brownrigg M, Taylor R, Rhodes L. Systemic photoprotection in solar urticaria with α -melanocyte-stimulating hormone analogue [Nle4-d-Phe7]- α -MSH. *British Journal of Dermatology*. 2011;164(2):407-14.
102. Pressler A, Grosber M, Halle M, Ring J, Brockow K. Failure of omalizumab and successful control with ketotifen in a patient with vibratory angio-oedema. *Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology*. 2013;38(2):151-3.
103. Ujiie H, Shimizu T, Natsuga K, Arita K, Tomizawa K, Shimizu H. Severe cholinergic urticaria successfully treated with scopolamine butylbromide in addition to antihistamines. *Clinical and Experimental Dermatology: Viewpoints in dermatology*. 2006;31(4):588-9.
104. Altrichter S, Wosny K, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with methantheliniumbromide. *The Journal of dermatology*. 2015;42(4):422-4.
105. Sheraz A, Halpern S. Cholinergic urticaria responding to botulinum toxin injection for axillary hyperhidrosis. *British Journal of Dermatology*. 2013;168(6):1369-70.
106. Feinberg JH, Toner CB. Successful treatment of disabling cholinergic urticaria. *Military medicine*. 2008;173(2):217-20.
107. Rabelo-Filardi R, Daltro-Oliveira R, Campos RA. Parameters associated with chronic spontaneous urticaria duration and severity: a systematic review. *International archives of allergy and immunology*. 2013;161(3):197-204.
108. Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, Akita T, Tanaka J, Hide M. Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine. *Allergy*. 2013;68(2):229-35.
109. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59(8):869-73.
110. Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of inducible urticaria in patients with chronic spontaneous urticaria: associated risk factors. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017;5(2):464-70.
111. Kulthanan K, Jiamton S, RUTNIN No, Insawang M, Pinkaew S. Prevalence and relevance of the positivity of skin prick testing in patients with chronic urticaria. *The Journal of dermatology*. 2008;35(6):330-5.
112. Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, Platzer MH, Rizzi D, Lospalluti ML, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114(4):922-7.

113. Park H, Lee JY, Song A, Jung M, Kim M, Sohn I, et al. Natural course and prognostic factors of chronic urticaria in Korean children: A single center experience. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. 2018.
114. Khakoo G, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR, Lack G. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2008;19(4):363-6.
115. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: results of a multicentric cross-sectional study in children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2007;18(7):566-74.
116. Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, Barberi S, Dascola CP, Agostinis F, et al. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. *Acta dermato-venereologica*. 2013;93(3):268-72.
117. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *The Journal of dermatology*. 2007;34(5):294-301.
118. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2004;4(5):387-96.
119. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Annals of allergy*. 1992;69(1):61-5.
120. Kasperska-Zajac A, Sztylc J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clinical & Experimental Allergy*. 2011;41(10):1386-91.
121. Tedeschi A, Asero R, Lorini M, Marzano A, Cugno M. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in chronic urticaria patients correlate with disease severity and C-reactive protein but not with circulating histamine-releasing factors. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010;40(6):875-81.
122. Ahrens B, Beyer K, Wahn U, Niggemann B. Differential diagnosis of food-induced symptoms. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2008;19(1):92-6.
123. Liutu M, Kalimo K, Uksila J, Kalimo H. Etiologic aspects of chronic urticaria. *International journal of dermatology*. 1998;37(7):515-9.
124. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunological reviews*. 2018;282(1):232-47.
125. Ferrer M, Nuñez-Córdoba J, Luquin E, Grattan C, De la Borbolla J, Sanz M, et al. Serum total tryptase levels are increased in patients with active chronic urticaria. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010;40(12):1760-6.
126. Kauppinen K, Juntunen K, Lanki H. Urticaria in children: retrospective evaluation and follow-up. *Allergy*. 1984;39(6):469-72.
127. Quaranta JH, Rohr AS, Rachelefsky G, Siegel S, Katz R, Spector S, et al. The natural history and response to therapy of chronic urticaria and angioedema. *Annals of allergy*. 1989;62(5):421-4.
128. Asady A, Ruft J, Ellrich A, Hawro T, Maurer M, Altrichter S. Cholinergic urticaria patients of different age groups have distinct features. *Clinical & Experimental Allergy*. 2017;47(12):1609-14.
129. Kim HJ, Lee MG. Cholinergic urticaria: More than a simple inducible urticaria. *Australasian Journal of Dermatology*. 2017;58(4):e193-e8.
130. Silpa-archa N, Kulthanan K, Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011;25(10):1194-9.
131. Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E. *Urticaria: clinical, diagnostic and therapeutic aspects*: Springer Science & Business Media; 2012.

132. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(3):387-91.
133. Yee CS, El Khoury K, Albuhairei S, Broyles A, Schneider L, Rachid R. Acquired Cold-Induced Urticaria in Pediatric Patients: A 22-Year Experience in a Tertiary Care Center (1996-2017). *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(3):1024-31.e3.



EK-1

Kronik Ürtiker Değerlendirme Formu

KİŞİSEL BİLGİLER			
Adı Soyadı	Dosya no		
Cinsiyet	Doğum tarihi		
Telefon	Başvuru tarihi		
HİKAYE			
Yakınmalarının			
Başlangıç yaşı			
Devam süresi(yıl/ay)			
Sıklığı			
Tetikleyici faktörler:			
Besin/ besinler:	1-	2-	3-
Besin katkı maddeleri			
İlaç/ İlaçlar:	1-	2-	3-
Aşık Enfeksiyon			
Sıcak:	Soğuk:	Stres:	
Su:	Oyun hamuru vd oyuncaklar	Güneş ışığı:	
Yiyecek teması:	Basınç:	Seyahat:	
Böcek sokması:	Egzersiz:	Mevsimsel ilişki:	
Menstruel siklus:	Lateks teması:	Diğer:	
Aldığı tedavi:	Önceki tedavi	İdame tedavisi	
	Adı / Süresi / Tedavi Yanıtı	Adı / Süresi / Tedavi Yanıtı	
Antihistamin 1			
Antihistamin 2			
Antihistamin 3			
H2 reseptör blokörü			
Montelukast			
Kortikosteroid			
Diğer:			
ÖZGEÇMİŞ			
Eşlik eden atopik hastalık:	Astım: Allerjik Rinokonjunktivit : Atopik dermatit: Anafilaksi öyküsü/ yaşı:		
Başka kronik hastalık			

hikayesi/Otoimmün		
SOYGEÇMİŞ		
	Anne	Baba
	Kardeş	
Tekrarlayan ürtiker- anjioödem		
Astım		
A. Rinit		
A. Dermatit		
Anafilaksi		
FİZİK MUAYENE		
BOY:	(%)	KİLO: (%)
DERİ:		
DERMOGRAFİZM		
Diğer:		
LABORATUAR (kronik ürtiker tanısında)		
*Tam kan sayımı	BK: Trombosit: Eozinofil: %	Hb/Htc: eozinofil sayısı:
*Total IgE		
*ESR		CRP
TFT	TSH:	sT4:
Otoantikör	ANA	Anti TPO
	Antids DNA	Anti Tg
C3		C4
Anti TSH res		Deri testleri:
TİT		İdrar kültürü
Gaita parazit:	Tanı:	Tedavi:
Otolog serum testi		
Buz küp testi:		
Triptaz:		
Ürtiker aktivite skoru:		
	TANI	
	Dermografizm	
	Soğuk ürtiker	
	Sıcak ürtiker	
	Akuajenik ürtiker	
	Solar ürtiker	
	Kolinerjik ürtiker	
	Geç basınç ürtikeri	
	Vibratuar anjioödem	
	Kronik spontan ürtiker	