

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK ÜRTİKERLİ ÇOCUKLARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. BÜŞRA FATMA KILIÇ

UZMANLIK TEZİ

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

KRONİK ÜRTİKERLİ ÇOCUKLARIN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

ORCID: 0009-0002-7107-574X

DR. BÜŞRA FATMA KILIÇ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. ŞÜKRÜ NAIL GÜNER

TEŞEKKÜR

Eğitim ve tez yazım sürecinde bilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Őukrő Nail GÜNER'e ve bilgi ve deneyimlerini aktaran tüm hocalarıma,

Asistanlık sürem boyunca beraber çalıőmaktan mutluluk duyduğum kıymetli araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer aileme,

Asistanlık hayatımda ve tez sürecinde desteğini ve arkadaşlığını hep hissettiğim, Mustafa Jibril Gahnug, Seda Süer ve Havva Parlatan'a

Teknik konularda yardımlarını hiç esirgemeyen kuzenim Muhammet Celal Kılıç'a

Sonsuz teőekkürlerimi sunarım...

Dr. Bőőra Fatma KILIÇ
Ekim 2023

ÖZET

KRONİK ÜRTİKERLİ ÇOCUKLARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Kronik ürtiker (KÜ), ciltte kaşıntı, kızarıklık ve geçici plak veya anjioödemle seyreden, yaşam kalitesini bozan çocukluk çağında nadir görülen bir hastalıktır. Çocukluklarda KÜ'nün klinik özellikleri ve etiyolojileri ile ilgili sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünolojisi polikliniğinde kronik ürtiker tanısı ile izlenen hastaların laboratuvar ve demografik özelliklerinin ortaya konması, hastalığın prognozuna etki eden faktörlerin belirlenmesi planlanmıştır.

Çalışmada 2012-2022 tarihleri arasında, kayıtlarda KÜ tanısı bulunan 180 hastanın verileri geriye dönük olarak tarandı. KÜ tanı kriterlerini karşılayan 114 hastanın verilerine hastane dosya kayıtlarından ve hastane bilgi sisteminden ulaşıldı.

Kronik ürtiker tanısı konulan hastaların 45'i (% 39,5) kız, 69'u (% 60,5) erkekti. Yaş ortancası 11 (1,5-18) idi. Hastaların 86'sı (%75,4) kronik spontan ürtiker, 28'i (%24,6) kronik uyarılabilir ürtiker olarak değerlendirildi. Hastaların 21'inde (%18,4) en az bir alerjik hastalık, 28'inde (%24,6) ailede atopi öyküsü vardı. Hastaların 32'sinin (%28,1) tamamen düzeldiği, 39'unun (%34,2) lüzum halinde ilaç kullandığı, 24'ünün (%21,1) sürekli antihistaminik ihtiyacı olduğu, 19'unun (%16,7) omalizumab kullandığı ve omalizumab kullanan dokuz hastanın (%47,3) ürtikerinin tamamen gerilediği saptandı. Omalizumab ihtiyacı olan hastaların eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi ortancası omalizumab ihtiyacı olmayan hastalara göre anlamlı düşüktü ($p=0,04$). IgE düzeyi ise omalizumab ihtiyacı olan hastalarda diğerlerine göre anlamlı yüksekti ($p=0,041$).

Sonuç olarak kronik ürtiker ile takip edilen hastaların büyük çoğunluğunun tek antihistaminik ilaçla başarıyla tedavi edildiği, yapılan laboratuvar testlerinin ürtikerin etiyolojisi ve prognozuna katkı sağlamadığı, düşük eozinofil değeri ve yüzdesi, yüksek IgE düzeyinin dirençli kronik ürtikere sebep olabileceği belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Antihistaminik, kronik ürtiker, kronik spontan ürtiker, kronik uyarılabilir ürtiker

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF CHILDREN WITH CHRONIC URTICARIA

Chronic urticaria is a rare disease in children characterized by skin itching, erythema and transient plaques or angioedema, which impairs quality of life. There is limited research on the clinical features and etiology of chronic urticaria in children. In this study, it was planned to reveal the laboratory and demographic characteristics of the patients followed up in Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Hospital Pediatric Allergy Outpatient Clinic with the diagnosis of chronic urticaria and to determine the factors affecting the prognosis of the disease.

In the study, the data of 180 patients with a diagnosis of CU in the records between 2012 and 2022 were retrospectively reviewed. The data of 114 patients who met the criteria for the diagnosis of CU were obtained from hospital file records and hospital information system.

Of the patients diagnosed with chronic urticaria, 45 (39.5%) were female and 69 (60.5%) were male. The median age was 11 years (1.5-18). Of the patients, 86 (75.4%) were diagnosed as chronic spontaneous urticaria and 28 (24.6%) as chronic inducible urticaria. 21 (18.4%) of the patients had at least one allergic disease and 28 (24.6%) had a family history of atopy. It was found that 32 (28.1%) of the patients completely resolved, 39 (34.2%) used medication as needed, 24 (21.1%) needed continuous antihistamines, 19 (16.7%) used omalizumab and 9 patients (47.3%) who used omalizumab had complete resolution of urticaria. The median eosinophil count and eosinophil percentage of patients who needed omalizumab were significantly lower than those who did not need omalizumab. IgE level was significantly higher in patients who needed omalizumab compared to others

In conclusion, it was determined that the majority of patients with chronic urticaria were successfully treated with a single antihistamine drug, laboratory tests did not contribute to the etiology and prognosis of urticaria, and may cause resistant chronic urticaria in patients with low eosinophil ratio and value and high IgE levels.

Keywords: antihistamines, chronic urticaria, chronic spontaneous urticaria, chronic inducible urticaria

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

| | |
|---|------------|
| TEŞEKKÜR..... | III |
| ABSTRACT | V |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1.1 Tanım..... | 2 |
| 2.1.2 Sınıflama..... | 2 |
| 2.1.3 Epidemiyoloji | 3 |
| 2.1.4 Etiyoloji | 4 |
| 2.1.4.2 Enfeksiyonlar | 5 |
| 2.1.4.3 Gıda ve gıda katkı maddeleri | 6 |
| 2.1.4.4 Otoimmünite..... | 7 |
| 2.1.4.5 Maligniteler | 7 |
| 2.1.4.6 Diğerleri | 7 |
| 2.1.5 Patogenez..... | 8 |
| 2.1.6 Tanı..... | 9 |
| 2.1.6.1 Öykü ve fizik muayene: | 10 |
| 2.1.6.2 Ayırıcı Tanı | 12 |
| 2.1.7 Tedavi..... | 16 |
| 2.1.7.1 Enfeksiyon Ajanları ve Enflamatuvar Süreçler..... | 17 |
| 2.1.7.2 Stres..... | 17 |
| 2.1.7.3 Fonksiyonel Oto-antikorların Azaltılması..... | 17 |
| 2.1.7.4 Diyet..... | 17 |
| 2.1.7.5 Farmakolojik Tedavi | 17 |
| İzlem ve Prognoz..... | 22 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER..... | 26 |
| 3.1 Çalışma grubu ve özellikleri..... | 26 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2 Etik Yönü..... | 26 |
| 3.3 Çalışma grubunun Değerlendirilmesi..... | 26 |
| 4. BULGULAR | 29 |
| 5. TARTIŞMA..... | 42 |
| 6. SONUÇ | 50 |
| 7. KAYNAKÇA..... | 52 |



TABLolar

| | Sayfa No |
|--|----------|
| Tablo 1 Kronik Ürtiker Sınıflaması..... | 3 |
| Tablo 2 Ürtikere En Sık Neden Olan İlaçlar | 5 |
| Tablo 3 Kronik Ürtiker İçin Önerilen Tanı Testleri..... | 11 |
| Tablo 4 İndüklenebilir Ürtiker Alt Tipleri..... | 12 |
| Tablo 5 Ürtiker Ayırıcı Tanısı | 14 |
| Tablo 6 Ülkemizde Bulunan Pediatrik Antihistaminikler ve Dozları | 19 |
| Tablo 7 Ürtiker Aktivite Skoru | 23 |
| Tablo 8 Ürtiker Kontrol Testi..... | 24 |
| Tablo 9 Hastaların Ürtiker Özellikleri..... | 29 |
| Tablo 10 Hastaların Hastalık Özellikleri | 30 |
| Tablo 11 Kronik Ürtikerli Hastaların Laboratuvar Parametreleri | 30 |
| Tablo 12 Kronik Spontan ve İndüklenebilir Ürtikerli Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması | 32 |
| Tablo 13 Kronik Spontan ve İndüklenebilir Ürtikerli Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması | 32 |
| Tablo 14 Hastaların Tedavilerine İlişkin Özellikler | 34 |
| Tablo 15 Hastaların Tedavi Kullanım Özellikleri ve Son Durumları | 35 |
| Tablo 16 Kronik Ürtikerli Hastaların Omalizumab Kullanım Durumu ile Cinsiyet ve Hastalık Özelliklerinin Karşılaştırılması | 36 |
| Tablo 17 Kronik Ürtikerli Hastaların Omalizumab Kullanım Durumu ile Yaş, Ürtiker Süresi ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması | 37 |
| Tablo 18 Kronik Ürtikerli Hastaların Klinik Takipte Hastaların Prognozu ile Cinsiyet ve Hastalık Özelliklerinin Karşılaştırılması..... | 38 |
| Tablo 19 İkinci İlaç İhtiyacına Göre Hastaların Hastalık Özellikleri..... | 40 |
| Tablo 20 Hastaların Bazofil Sayıları ile Bazı Özelliklerinin Karşılaştırılması | 41 |
| Tablo 21 Bazofil Sayıları ile Eozinofil ve Ig E Düzeylerinin Korelasyonu..... | 41 |

ŞEKİLLER

| | Sayfa No |
|--|-----------------|
| Şekil 1 Kronik Ürtikerin Patogenezi..... | 9 |
| Şekil 2 Ürtikerde Tanısal Algoritma | 15 |
| Şekil 3 Ürtikerde Önerilen Tedavi Algoritması..... | 21 |
| Şekil 4 Çalışma Şeması..... | 27 |
| Şekil 5 Kronik Ürtikerli Hastaların Prick Testi Sonuçlarına Göre Alerjenlerin Sıklığı | 33 |



KISALTMALAR

ACE: Anjiyotensin konverting enzim

AH: Antihistaminik

ANA: Antinükleer antikor

ANTI ds-DNA: Çift zincirli DNA antikor

C3: Kompleman 3

C4: Kompleman 4

CRP: C-reaktif protein

EBV: Epstein-Barr virüs

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

FcεRI: Yüksek afiniteli IgE reseptör

FcεRI-a: Yüksek afiniteli IgE reseptör alfa subunit

FcεRII: Düşük afiniteli IgE reseptör

H. pylori: *Helicobacter pylori*

IgA: İmmünglobulin A

IgG: İmmünglobulin G

IgE: İmmünglobulin E

IgM: İmmünglobulin M

KÜ: Kronik ürtiker

KSÜ: Kronik spontan ürtiker

KUÜ: Kronik uyarılabilir ürtiker

NSAİİ: Non steroid antiinflamatuvar ilaç

RANTES: Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted

REM: Rapid eye movement

ROC: Receiver operating characteristic

TgAb: Tiroglobulin antikor

TMab: Tiroid mikrozoamoal antikor

T4: Serbest T4 düzeyi

TSH: Tiroid stimüle edici hormon

AS: Ürtikeryal aktivite skoru



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ürtiker mast hücrelerinin degranüle olması ile gelişen kabarık, kaşıntılı, eritemli plaklarla karakterize bir durumdur (Saini ve ark. 2020; Zuberbier ve ark. 2022). Anjiyoödem ise dermis ve subdermal dokuların ani şişliğidir, ürtikerle birlikte veya izole olarak görülebilir. Semptomların 6 haftadan kısa sürmesine akut, 6 haftadan uzun sürmesine kronik ürtiker (KÜ) denir (Caffarelli ve ark. 2019; Zuberbier ve ark. 2022). Lezyonların kendiliğinden ortaya çıkması kronik spontan ürtiker (KSÜ), bir uyararla ortaya çıkması ise kronik uyarılabilir ürtiker (KUÜ) olarak adlandırılır (Caffarelli ve ark. 2019; Zuberbier ve ark. 2022). KUÜ çevresel uyarılar tarafından tetiklenebilir ve semptomatik dermografizm, soğuk ürtiker, ısı ürtikeri, solar ürtiker, gecikmiş basınç ürtikeri, akuajenik ürtiker, titreşimli anjiyoödem, kolinerjik ürtiker ve temas ürtiker olarak sınıflandırılır (Caffarelli ve ark. 2019; Zuberbier ve ark. 2022). KSÜ ise otoimmünite, enfeksiyonlar, besin alerjisi, ilaç alerjisi ve malignitelerle ilişkili olabilmektedir. Hastaların büyük kısmında etiyoloji belirlenemez ve idiyopatik ürtiker olarak adlandırılır (Powell ve ark. 2015; Magerl ve ark. 2016; Zuberbier ve ark. 2022). Çocuklarda KÜ prevalansı %1'in altındadır ve erişkinlere göre daha az görülür (Caffarelli ve ark. 2019). Ürtiker özellikle kronik formlarında olduğunda, hastaların yaşam kalitesini, okul performansını ve devamlılığını kötü etkilemektedir (Göncü ve ark. 2016). Güncel uluslararası rehberler öykü ve klinik ile tetikleyici uyarı belirlenemediğinde, rutin laboratuvar tetkiklerinin yapılmasını önermemektedir. Alerji ya da altta yatan sistemik hastalık yok ise laboratuvar bulguları genellikle normal olup tek başına tanı koydurmaz (Powell ve ark. 2015; Göncü ve ark. 2016; Zuberbier ve ark. 2022). KSÜ çoğunlukla kendiliğinden veya uygun semptomatik tedavi ile iyileşmektedir (Zuberbier ve ark. 2022). Tedavi yanıtı KÜ'lü hastalarda çok değişkendir. Çoklu antihistaminik ilaç alımına rağmen tedaviye yanıtı az olabilir. Erişkinlerle kıyaslandığında çocuklarda görülen KÜ hakkında bilgi sınırlıdır. Türkiye'de çocukluk çağında ürtiker etiyolojisi, görülme sıklığı, tedavi yaklaşımları ve prognozu etkileyen faktörleri araştıran çalışma sayısı azdır. Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'nde KÜ tanısı ile takip edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar sonuçları ile KÜ'nün olası nedenleri, hastaların ürtikerle ilişkili bulguları ve tedaviye yanıtlarını değerlendirmek amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ürtiker ve Anjiyoödem

2.1.1 Tanım

Ürtiker; dermisin üst tabakalarını tutan, aniden ortaya çıkan, kaşıntılı, eritemli, sınırları belirgin, deriden kabarık plaklar olarak tanımlanır (Caffarelli ve ark. 2019; Zuberbier ve ark. 2022). Çoğunlukla lezyonun merkezinde ödem mevcuttur ve genellikle çevresi eritem ile çevrilidir. Kaşıntı veya bazen yanma hissiyle birlikte. Lezyonlar en geç 24 saat içinde kaybolur ve herhangi bir iz bırakmaz. Anjiyoödem, izole olarak veya ürtikerle beraber, en sık dudak, dil, göz etrafı, ayak üstü ve el üstü gibi yerlerde görülen dermis ve subdermal dokuların ani şişliğidir. Ürtikerden farklı olarak anjiyoödemde kaşıntıdan daha çok ağrı hissi olur, düzelmesi 72 saate kadar uzayabilir (Zuberbier ve ark. 2022).

2.1.2 Sınıflama

Ürtiker sınıflaması, ürtikerin süresi ve tetikleyici faktörler ile ilişkisi olup olmadığı değerlendirilerek yapılır. Altı haftadan kısa süren klinik tablolar akut ürtiker, altı hafta ya da daha uzun süren klinik tablolar ise KÜ olarak adlandırılır. Belirlenebilir fiziksel veya diğer uyarıcıların varlığında ortaya çıkan ürtikerler kronik uyarılabilir ürtiker, bu faktörlerin yokluğunda olan ürtikerler ise kronik spontan ürtiker olarak tanımlanmıştır (Göncü ve ark. 2016; Caffarelli ve ark. 2019). (Tablo 1)

Tablo 1 Kronik Ürtiker Sınıflaması (Zuberbier ve ark. 2022)

| Kronik ürtiker alt tipleri | |
|--|--------------------------------------|
| Kronik spontan ürtiker | Kronik indüklenabilir ürtiker |
| Bilinen veya bilinmeyen nedenlerden dolayı 6 haftadan daha uzun süre ürtiker, anjiyoödem veya her ikisinin kendiliğinden belirmesi | Semptomatik dermografizm |
| | Soğuk ürtiker |
| | Gecikmiş basınç ürtikeri |
| | Solar ürtiker |
| | Sıcak ürtikeri |
| | Vibratuar anjiyoödem |
| | Kolinerjik ürtiker |
| | Temas ürtikeri |
| Akuajenik ürtiker | |

2.1.3 Epidemiyoloji

Toplumdaki kişilerin %15-20'sinin hayatları süresince en az bir kez akut ürtiker atağı geçirdiği düşünülmektedir (Balp ve ark. 2018).

Çocuklarda KÜ epidemiyolojisi hakkında sınırlı sayıda veri mevcuttur. Çocukluk çağı boyunca tüm ürtikerlerin sıklığını %2.1 ile 6.7 arasında olduğu bildirilmektedir (Zuberbier ve Maurer 2007). Kore'de 4-13 yaş arası çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, iki cinsiyet arasında hiçbir fark olmaksızın, %0,7'lik bir yaygınlık bulmuştur (Lee ve ark. 2017). İtalya'da 0-14 yaş arası çocukların dahil edildiği bir araştırmada, çocuklarda yıllık insidansın 0,6 ile 2,1/1000 olduğu ve prevalansın %0,38 ile %0,84 arasında dalgalandığını göstermiştir (Cantarutti ve ark. 2015). Genel olarak, çocuklarda KÜ prevalansı %1'in altında görünmektedir, erkekler ve kadınlar arasında anlamlı bir fark yoktur (Brüske ve ark. 2014; Cantarutti ve ark. 2015; Caffarelli ve ark. 2019)

Çocuklarda ürtiker ve anjiyoödem birliktelik oranının ne kadar olduğu tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada 185 KÜ'lü hastanın yarısına anjiyoödem eşlik etmekte olduğu

bildirilmiştir (Sandoval-Ruballos ve ark. 2023). Kronik ürtikeri olan 94 Tayland'lı çocukta yapılan prospektif bir çalışmada ürtiker ve anjiyoödem birlikte görülme sıklığına bakılmış ve %51 olarak bulunmuştur (Jirapongsananuruk ve ark. 2010). Yine Liu ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı 1120 hastayı kapsayan meta analizde hastaların sadece %8,8'inde ürtiker ve anjiyoödem birlikteliği görülmüştür.

2.1.4 Etiyoloji

Ürtikere sebep olan birçok faktör vardır. Bunların bir kısmı primer neden, bir kısmı ise lezyonların oluşumunu tetikleyen ve alevlenmesine sebep olan sekonder nedenlerdir. KSÜ'lü olguların yarısında etiyoloji belirlenmemektedir. İndüklenebilir ürtikerde ise sebep genellikle bellidir (Bernstein ve ark. 2014; Netchiporouk ve ark. 2017; Caffarelli ve ark. 2019). (Tablo 2)

Spontan ürtiker sebepleri arasında gıdalar, gıda katkı maddeleri, ilaçlar, enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal ve parazitik enfestasyonlar), maligniteler, alerjenler, iç hastalıkları ve diğer dermatolojik hastalıklar yer almaktadır (Magerl ve ark. 2016).

2.1.4.1 İlaçlar

İlaçlar akut ürtikerde primer neden olabilir, KÜ'de lezyonların oluşumunu indükleyen veya alevlendiren bir nedendir (Aşkın ve ark. 2022). Çocukluk dönemi ürtikerinde sebep olarak gösterilen en önemli ilaçlar NSAİİ ve antibiyotiklerdir (Cousin ve ark. 2016). Fakat her iki ilaç da çoğunlukta enfeksiyon sırasında verildiğinden ürtikerin gerçek sebebini bulmak zordur (Liu ve ark. 2008). NSAİİ'ler KÜ'de lezyonların şiddetini arttırabilir ya da akut atakların başlangıcını indükleyebilir. Aspirin kaynaklı akut ürtiker veya anjiyoödem sıklığı %1 olarak bildirilmiştir ve olguların %30'unda KÜ şiddetlendirebildiği görülmüştür (Cavkaytar ve ark. 2015; Göncü ve ark. 2016). KÜ'lü hastalarda aspirin ve NSAİİ kullanımı önerilmemektedir (Kowalski ve ark. 2015). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ürtiker olmaksızın anjiyoödem sebep olabilir (Kostis ve ark. 2005; Rasmussen ve ark. 2014). Bu sebeple anjiyoödem ve ürtiker birlikteliği olan olgularda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanılmamalıdır (Göncü ve ark. 2016).

Tablo 2 Ürtikere En Sık Neden Olan İlaçlar (Göncü ve ark. 2016)

| | |
|---|--|
| Anti-enflamatuvarlar | Aspirin, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar |
| Antimikrobiyaller | Penisilinler, sefalosporinler, sulfonamid, aminoglikozidler,tetrasiklinler |
| Antifungaller | Flukonazol, ketokonazol |
| Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri | Enalapril, kaptopril |
| Narkotik analjezikler | Opiatlar, kodein, morfin |
| Polipeptit hormonlar | İnsülin, kortikotropin, vazopressin |
| Radyokontrast maddeler | |
| Vitaminler | |
| Aşılar | |
| Kas gevşeticiler | |
| Monoklonal antikolarlar | |
| Hipnotikler | |
| Kontraseptifler | |
| İntravenöz sıvılar ve kan ürünleri | Dekstran, sorbitol, mannitol, tam kan, eritrosit süspansiyonu, plazma |
| Diğerleri | Kinin, hidralazin, pentamidin, atropin polimiksin B amfetamin |

2.1.4 .2 Enfeksiyonlar

Viral ve bakteriyel enfeksiyonların çocuklarda KÜ'yü şiddetlendirdiği veya neden olduğu (Wedi ve ark. 2004; Powell ve ark. 2015) düşünülmektedir. Hepatit A, B, C, streptokoklar, enterovirus, Epstein-Barr virüsü, *Mycoplasma pneumoniae*'ya bağlı enfeksiyonlar ve paraziter enfestasyonlar başlıca sebeplerdir. İdrar yolu enfeksiyonu, diş apsesi ve midede *Helicobacter pylori* varlığında KÜ gelişebilmektedir (Wedi ve ark. 2009). KÜ'lü hastalarda enfeksiyonların nedensel rolü, etkilenen hastalarda enfeksiyon insidansının yüksek olmasını ve tedaviden sonra semptomların düzelmesini gerektirir (Chansakulporn ve ark.

2014). Ancak, KÜ'lü hastalarda kronik enfeksiyon prevalansı genel popülasyondan farklı değildir (Wedi ve ark. 2009; Bernstein ve ark. 2014). Ayrıca, eradikasyon tedavisinden sonra hala semptomatik olan, kronik enfeksiyonlardan veya parazitik hastalıklardan etkilenen KÜ'lü çocuklar bildirilmiştir (Netchiporouk ve ark. 2017). Başka bir literatür bilgisinde ise enfeksiyon ile KÜ arasındaki ilişkinin çoğunlukla tesadüfi olduğunu ve çoğu durumda KÜ'nün enfeksiyonun tedavisinden ziyade hastalığın doğal seyri nedeniyle iyileştiğini düşündürmektedir (Bernstein ve ark. 2014).

2.1.4.3 Gıda ve gıda katkı maddeleri

Besinler akut, KÜ ve anjiyoödeme neden olabilirler. Ancak çalışmalar, KÜ sebepleri arasında besin alerjisi oranının %7'nin altında olduğunu bildirmektedir (Sahiner ve ark. 2011; Ghaffari ve ark. 2013; Nwaru ve ark. 2014; Azkur ve ark. 2016).

Çocuklarda besinle ilişkili KSÜ olgularının çoğunluğunun yalancı alerjik reaksiyon olduğu kabul edilmektedir (Zuberbier ve ark. 2022). Non-alerjik aşırı duyarlılık reaksiyonları, semptomların alerjik mekanizmaları akla getirdiği ancak immünolojik bir sebebin ispatlanamadığı, IgE'den bağımsız, mast hücrelerinden mediatör madde salınımı ile, yaygın erken tipte oluşan reaksiyonlardır. KÜ'de besin içeriklerine karşı non-alerjik reaksiyon oranı değişkendir. Bu reaksiyonun gelişmesi için önceden maruz kalmaya gerek yoktur ve genetik olarak yatkın kişilerde ortaya çıkmaktadır. Non-alerjik reaksiyonlar hem katkı maddesiz besin içeriklerine hem de katkı maddelerine karşı oluşabilmektedir (Özçeker 2018).

Katkı maddelerinin bazı hastalarda ürtikeri tetikleyebileceği ve/veya şiddetlendirebileceği bilinmektedir (Confino-Cohen ve ark. 2012; Caffarelli ve ark. 2013; Rajan ve ark. 2014). KSÜ'lü hastaların katkı maddesiz beslenme programından yarar görmesi, gastrik mukozal geçirgenliğin azalmasıyla ilişkilendirilmektedir. Bu bozulan permeabilitenin 3 haftalık bir diyet ile düzeldiği gösterilmiştir (Zuberbier ve ark. 1995; Magerl ve ark. 2010). Yapılan bir çalışmada 16 çocukta 3 haftalık psödoalerjiden zayıf diyet ile 12 hastada semptomların düzeldiğini; psödoalerjen içeriği zengin diyete yeniden başlandığında ise semptomların tekrar ortaya çıktığını bildirilmiştir. Çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda reaksiyonların temel olarak renklendirici ve koruyucular içeren gıdalar ile gerçekleştiği gösterilmiştir (Ehlers ve ark. 1998).

2.1.4 .4 Otoimmünite

Sistemik vaskülitler ve otoimmün hastalıklar KÜ'ye neden olabilmektedir. Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, juvenil idiyopatik artrit, sistemik lupus eritematozus, otoimmün tiroidit ve Henoch-Schönlein purpurasının ürtikere neden olduğu rapor edilmiştir (Dalal ve ark. 2000; Confino-Cohen ve ark. 2012; Kolkhir ve ark. 2020).

Otoimmün tiroidit yetişkinde ürtiker ile ilişkili olduğu bildirilen en sık otoimmün hastalıktır ve çocuklarda da sıklığı artmaktadır (Chen ve ark. 2012; Kolkhir ve ark. 2020).

Ürtiker IgE veya yüksek afiniteli IgE reseptörünün α -zincirine karşı oluşan otoantikorlar nedeniyle gelişebilmektedir (Kolkhir ve ark. 2020). IgE'ye karşı gelişen antikorlar daha çok yetişkinlerde KÜ ile ilişkilendirilmiştir. Çocukluk yaş grubunda otoimmün KÜ konusunda az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda kronik otoimmün ürtiker görülme sıklığının %31-40 arasında değiştiği bildirilmiştir (Dalal ve ark. 2000). Otolog serum deri testi otoimmüniteyi göstermek açısından faydalıdır. Ülkemizde KÜ'lü çocuklarda yapılan bir çalışmada %53,5 oranında otolog serum deri testi pozitifliği bulunmuştur (Azkur ve ark. 2016).

2.1.4.5 Maligniteler

Erişkinde hematolojik sistem maligniteleri, paraproteinemiler, akciğer ve renal kanserler gibi çeşitli solid organ kanserlerinin KÜ ile birlikteliği bildirilmiştir. Ancak malignitelerin ürtikerdeki etiyolojik rolü kanıtlanamamıştır (Chen ve ark. 2012; Confino-Cohen ve ark. 2012). Bildiğimiz kadarıyla, özellikle çocuklarda KÜ ile malignite arasındaki ilişkiyi araştıran geniş çaplı çalışma yoktur.

2.1.4.6 Diğerleri

Çayır polenleri, maya sporları, ev tozu akarları, sigara, ortopedik ve dental implant ve protezler, amalgam diş dolgusunun KSÜ'yü tetiklediği ve/veya alevlendirdiği bildirilmiştir. Psikolojik stres, depresyon ve anksiyete ürtiker etiyolojisinde özellikle de akut atakların tetiklenmesinde ve alevlenmesinde rol oynayabilir (Hallab ve ark. 2001; Stöckli ve Bircher 2007; Ben-Shoshan ve ark. 2013).

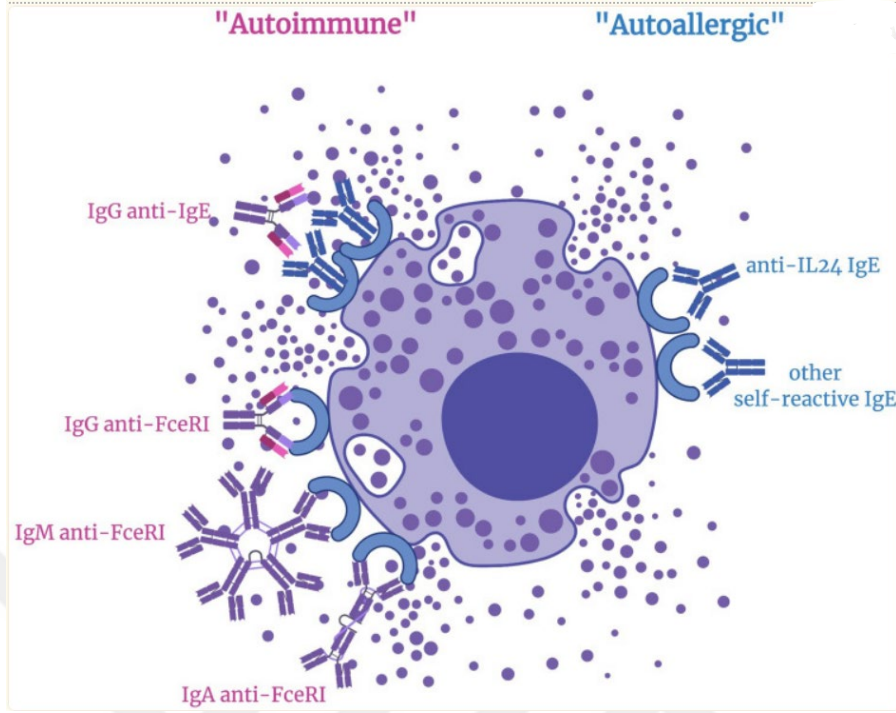
2.1.5 Patogenez

Ürtiker mast hücre aracılığıyla meydana gelmektedir ancak mast hücre aktivasyonuna yol açan sinyaller çeşitlilik göstermektedir ve net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Uyarılma sonucunda mast hücresi tarafından salınan histamin, sitokinler ve trombosit aktive edici faktör gibi mediyatörler vazodilatasyon, plazma ekstravazasyonu ve duyuşal sinir aktivasyonu ile ürtiker lezyonlarına yol açar (Cornillier ve ark. 2018; Caffarelli ve ark. 2019; Zuberbier ve ark. 2022).

Mast hücrelerinin aktive olmasıyla moleküller salınır. Daha sonra oluşan vasküler dilatasyon nedeniyle cilt altına sıvı ekstravazasyonu olur. Üst ve orta dermisin ödemi ürtiker iken, alt dermis ve subkutan dokuda meydana gelen benzer değışiklikler anjiyoödem olarak adlandırılır (Caffarelli ve ark. 2019; Zuberbier ve ark. 2022).

Kronik ürtiker immünpatogenezi kısaca şu şekilde özetlenebilir: Yüksek afiniteli IgE reseptörü (FcεRI) veya IgE'ye karşı gelişen fonksiyonel antikorlar dokuda mast hücreleri, damar içinde bazofil tarafından histamin salınımına yol açar (Bracken ve ark. 2019; Zuberbier ve ark. 2022). Mast hücresi ve bazofiller bazı kemokin, sitokin ve enflamatuvar mediyatörleri salar. Bununla birlikte afinitesi düşük (FcεRII) reseptöre bağlanan antikorlar ile eozinofiller aktifleşir. Aktifleşen eozinofiller doku faktörü aracılığı ile koagülasyon kaskadını başlatır. Trombinin ortaya çıkışı ile vazodilatasyon, vasküler permeabilitede artış ve doğrudan mast hücre degranülasyonu görülür. Deride konumları birbirine yakın olan aktif mast hücre-T hücre teması, çok fonksiyonlu kemokin ve sitokin salınımı ile mast hücre aktivasyonuna katkı sağlar (Caffarelli ve ark. 2019; Zuberbier ve ark. 2022).

Bulguların oluşmasında ayrıca lökotrien C ve D, kompleman sistem elemanları (C3a, 4a, 5a), prostaglandin D, bradikinin gibi kemokinler rol oynamaktadır. Kronik ürtikerde daha çok etkili olan ve IgE aracılı olmayan başka bir mekanizma ise mononükleer hücrelerden histamin salgılatıcı etmenlerin salgılanmasıdır. Bu etmenler arasında RANTES, makrofaj enflamasyon peptit, monosit kemotaktik peptit-1 yer almaktadır. Bu yol ile kronik evrede eozinofil, bazofil ve T lenfositlerin deride toplanması gerçekleşmektedir. Kronik ürtikerli bazı olgularda kan bazofil sayısında azalma saptanmış ve bunun hastalığın etkinliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Bracken ve ark. 2019; Zuberbier ve ark. 2022). Otoimmün etiyojide önemli rol oynayan interlökin-17 sitokin ailesi, T helper17 hücreleri ile Treg hücreleri de KÜ etiyojisinde araştırılmaktadır (Bracken ve ark. 2019).



Şekil 1 Kronik Ürtikerin Patogenezi (Chang ve ark. 2021)

En çok kabul gören hipotez, vakaların yaklaşık %50'sinde mast hücresi degranülasyonunun IgE molekülüne veya yüksek afiniteli reseptörü FcεRI'ye karşı IgG antikorları tarafından tetiklendiğidir. Ek vakalarda, mast hücresi aktivasyonu ve degranülasyonu, işlevsel olarak aktif IgE tipi otoantikorlar (örneğin anti-interlökin-24 IgE, anti-tiroid peroksidaz IgE) nedeniyle meydana gelebilir. FcεRI'ye karşı IgM ve IgA otoantikorları da yakın zamanda KSÜ'lü yetişkin hastalarda tanımlanmıştır (Chang ve ark. 2021). (Şekil 1)

2.1.6 Tanı

Kronik ürtikerde tanısal yaklaşımda üç ana amaç vardır;

1. Alevlenmeye neden olan tetikleyicileri belirlemek
2. Ayırıcı tanıları dışlamak
3. Hastalığın etkisini, aktivitesini ve kontrolünü değerlendirmektir (Zuberbier ve ark. 2022).

2.1.6.1 Öykü ve fizik muayene:

Ürtiker olgularında ayrıntılı öykü önem taşımaktadır. Diğer tetkikler hastanın öyküsüne göre yapılmalıdır. Öyküde şu noktalara dikkat edilmelidir (Caffarelli ve ark. 2019):

- Bulguların ne zaman başladığı,
- Ürtiker plaklarının büyüklüğü, şekli, sıklığı, dağılımı, 24 saat içerisindeki değişkenliği,
- Anjiyoödem varlığı,
- Tetikleyici etkenlerin (sıcak, soğuk, güneş, basınç, titreşim, stres, su) varlığı,
- Aile öyküsü (ailede ürtiker ve anjiyoödem bulunması)
- Diğer alerjik hastalık öyküsü (mevsimsel alerji, atopik dermatit, astım vs.),
- Enfeksiyonlar
- Stres ile ilişkisi
- Gastrointestinal sistem ile ilgili sorunlar (gastrit, dispepsi, ülser,)
- Sistemik hastalıklar (ateş, artralji, karın ağrısı, ishal ve dizüri)
- İlaç öyküsü (antibiyotikler, NSAİİ, Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri),
- Beslenme ile ilişkisi
- İş günleri, hafta sonları, sosyal hayat ile ilişkisi,
- Menstrüel döngü ile ilişkisi

Hastaya daha önce verilen tedaviler, tedaviye yanıt ve tedavi süresi ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Hastanın fizik muayenesi ayrıntılı bir şekilde yapılması gerekmektedir. Akut ürtikerde rutin tanısal tetkikin yapılmasına gerek yoktur. KÜ'de hastanın anamnezine göre sınırlı sayıda tetkik istenir. Öncelikle ürtiker alt tipi belirlenmelidir. İndüklenebilir ürtikerler için yapılabilecek provakasyon testleri de tablo 4'te belirtilmiştir (Tablo 4).

Tablo 3 Kronik Ürtiker İçin Önerilen Tanı Testleri (Zuberbier ve ark. 2022)

Önerilen tanı testleri

- Tam kan sayımı
- Sedim
- C reaktif protein

**Genişletilmiş tanı testleri
(şüphe durumunda ve öyküye dayalı)**

- Şüpheli ilaçların kesilmesi
 - Enfeksiyon hastalıkları için test
 - Tiroid hormon ve otoantikörleri
 - Uyarılabilir ürtikerler için testler ve deri testleri
 - Üç hafta süre ile psödoallerjensiz diyet
 - Otolog serum deri testi
 - Triptaz
 - Lezyonel deri biyopsisi
-

Tablo 4 İndüklenebilir Ürtiker Alt Tipleri (Zuberbier ve ark. 2022)

| | Önerilen tanı testleri | Genişletilmiş tanı testleri (şüphe durumunda ve öyküye dayalı) |
|---------------------------------|--|---|
| Soğuk ürtikeri | Soğuk provokasyonu ve eşik testi (Buz küp testi, soğuk su, soğuk hava) | Tam kan sayımı, sedim, C reaktif protein, diğer hastalıkların; özellikle enfeksiyonların dışlanması |
| Geç basınç ürtikeri | Basınç testi (0,2-1,5 kg/cm ² , 10-20 dakika) | Test yok |
| Sıcak ürtikeri | Sıcak provokasyonu ve eşik testi (sıcak su) | Test yok |
| Solar ürtiker | UV ve değişik dalga boylarında görünür ışık | Diğer ışık kaynaklı dermatozların dışlanması |
| Semptomatik dermografizm | Derinin sert bir cisimle çizilmesi | Tam kan sayımı, sedim, C reaktif protein |
| Titreşim anjiyoödem | Vorteks ile test | Test yok |
| Akuajenik ürtiker | Vücut sıcaklığında ıslak elbise, 20 dakika | Test yok |
| Kolinerjik ürtiker | Egzersiz ve sıcak duş provokasyonu | Test yok |
| Temas ürtikeri | Prick/Yama testi (lateks) | Test yok |

2.1.6.2 Ayırıcı Tanı

Ürtiker ve anjiyoödem ile seyreden diğer hastalıklar ürtikerin ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

2.1.6.2.1 Ürtikeryal vaskülit: İlk ekarte edilmesi gereken hastalıklardandır. Lezyonlar 24 saatten daha uzun sürer ve iyileşirken yerlerinde purpura veya renk değişikliği bırakır.

Hastalarda artralji, artrit, ateş, sedimentasyon artışı, kompleman düşüklüğü, dolaşan immün kompleksler bulunabilir. Histopatolojide lökositoklastik vaskülit bulguları görülür. Ürtiker anjiyoödem ile seyrediyor ve beraberinde karın ağrıları da eşlik ediyorsa herediter anjiyoödem dışlanmalıdır.

2.1.6.2.2 Oto-enflamatuvar hastalıklar: Ürtikerin ayırıcı tanısında dışlanması gereken bir hastalık grubudur (Caffarelli ve ark. 2019). Oto-enflamatuvar hastalıkları düşündüren bulgular;

-24 saate kadar devam eden ürtikeryal ve/veya makülopapüler döküntüler (kaşıntılı /kaşıntısız),

- 20 yaş altında başlangıç,

- Sistemik semptomların eşlik etmesi (ateş, eklem ağrısı, halsizlik vs.)

- Histopatolojide nötrofil sayısının yüksek olması,

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklar tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5 Ürtiker Ayırıcı Tanısı (Caffarelli ve ark. 2019).

Dermatolojik hastalıklar

Ürtikeryal vaskülit

Hereditör anjiyoödem ve bradikinin aracılı diğer anjiyoödem

Mastositozlar

Hipereozinofilik sendrom

Figüre eritemler

Büllöz pemfigoid/Herpes gestasyones

Eritema multiforme - anafilaksi

Kutanöz ve sistemik lupus eritematozus

Dermatitis herpetiformis

Böcek ısırıkları

Polimorf ışık erüpsiyonu

Wells sendromu

Oto-enflamatuvar hastalıklar grubunda bulunan ürtikeryal sendromlar

Kalıtsal

Ailevi Akdeniz ateşi

Hiper immünoglobulin D sendromu

Tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom

Kriyopirinopatiler

Ailevi soğuk otoenflamatuvar sendrom

Muckle-Wells sendromu

Yenidoğan başlangıçlı multi sistemik enflamatuvar hastalık

Sitokinlerle ilişkili anjiyoödem sendromları

Eozinofilili epizodik anjiyoödem (Gleich sendromu)

Eozinofilili epizodik olmayan anjiyoödem

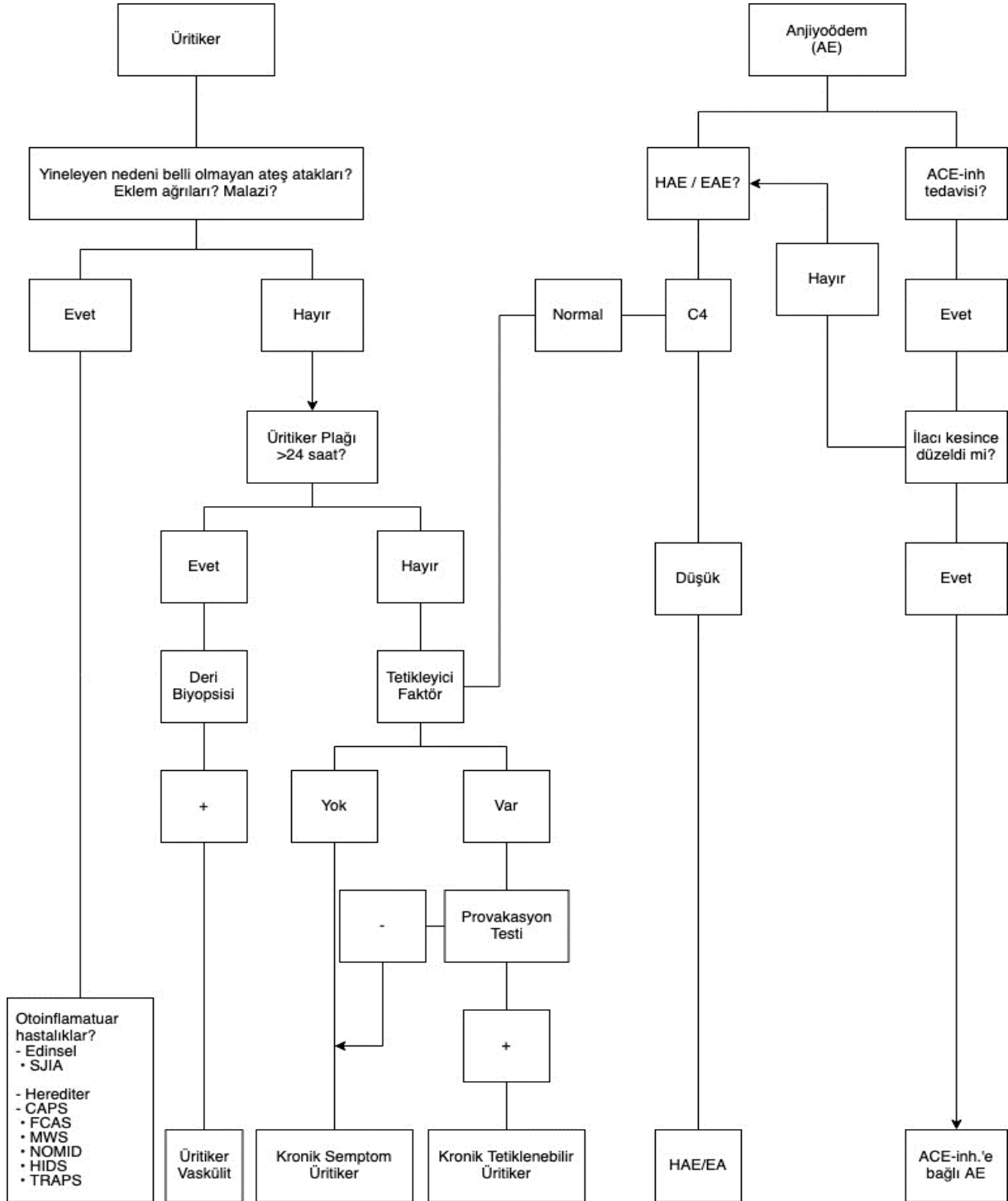
Nodüller, eozinofili, romatizma, dermatit, şişme

İdiyopatik kapiller sızıntı sendromu (Clarkson sendromu)

Edinsel

Schnitzler sendromu

Ürtikerde tanısal algoritma şekil 2’de gösterilmektedir (Zuberbier ve ark. 2022).



Şekil 2 Ürtikerde Tanısal Algoritma (Zuberbier ve ark. 2022)

sJIA: sistemik başlangıçlı juvenil idyopatik artrit; MWS: Muckle-Wells sendromu; HIDS: Hiper-IgD sendromu; HAE: Herediter anjiyoödem; EAE: Edinsel anjiyoödem; ACE-inh: Angiotensin converting enzim inhibitörü

Ürtiker etiyojisi araştırmak için kapsamlı ve masraflı tarama programları yapılması, malignite şüphesi dahil olmak üzere önerilmemektedir. Ürtiker hastalarının laboratuvar tetkikleri kliniğe ve anamneze göre planlanmalıdır. KUÜ şüphesi olan hastalarda provokasyon testlerinin kullanılmalıdır (Zuberbier ve ark. 2022).

IgE veya FcR1'e karşı oto-antikörlerin taranması için olan testler; Otolog serum testi ve bazofil aktivasyon testidir (Atwa ve ark. 2014; Asero ve ark. 2016).

Otolog serum testi: Sadece histamin salgılayan oto-antikörleri değil, serumda histamin salgılayan faktörlerin varlığını da gösteren bir tarama testidir. Spesifik değildir (Atwa ve ark. 2014; Asero ve ark. 2016).

Bazofil aktivasyon testi: KSÜ hastalarının, yapılan uyarıya yanıt olarak bazofillerden histamin salınımını veya düzenlenmesini değerlendirir (Asero ve ark. 2016). BAT, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesine ve otoimmün ürtiker hastalarının teşhis edilmesine yardımcı olabilir (Konstantinou ve ark. 2009). Ayrıca BAT, omalizumab ve siklosporin A'ya yanıt için belirleyici bir test olabilir (Eckman ve ark. 2008; Grattan ve Borzova 2009). Aktif KSÜ'lü bazı hastalarda, bazopeni ve kan bazofillerinin, anti-IgE'ye, IgE reseptörü aracılı histamin salgıladığı gösterilmiştir. KSÜ remisyonu, kan bazofil sayısındaki artış ve IgE reseptörünün tetiklediği histamin yanıtı ile ilişkilidir. Kan bazofil sayısındaki artış, anti-IgE tedavisi sırasında da gözlenir. Ancak bu bulgunun gelecekteki araştırmalarda incelenmesi gerekmekte ve tanıda kullanılması önerilmemektedir (Saini ve ark. 2017).

2.1.7 Tedavi

Güncel rehberlerde önerilen ürtiker tedavi algoritması, tetikleyici faktörlerin önlenmesi ve farmakolojik tedavi ile tüm hastaların semptomlarında azalma veya semptomların tamamen kaybolmasıdır. Bu temel yaklaşımlar yapılır ve hastalık aktivitesine göre tedavi algoritmasında basamak arttırılır ya da azaltılır (Zuberbier ve ark. 2022).

Kullanılmaması önerilen ilaçların başında aspirin ve diğer NSAİİ gelir. Ayrıca Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, morfin ve kodein gibi narkotikler ürtikeri tetikleyebileceğinden önerilmez (Göncü ve ark. 2016).

Vücut ısısında artış ürtikeri tetikleyebileceğinden yoğun egzersizden ve yüksek ısıya maruziyetten kaçınmalıdır. Dermografik ürtikerde hafif giysiler giyilmeli, keselenme ve kuvvetli kurulanmaya dikkat edilmelidir. Soğuk ürtikeri olan hastalar serin esen rüzgâra karşı

dikkatli olmalıdır. Solar ürtikeri olan hastalar için, güneş koruyucular önemlidir (Zuberbier ve ark. 2022).

2.1.7.1 Enfeksiyon Ajanları ve Enflamatuvar Süreçler

Barsak parazitleri ve barsak kandidiyazisi, *Helicobacter pylori*, KSÜ ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ancak kesin kanıtlar yoktur. Kronik enflamatuvar prosesler özellikle gastrit, reflü özofajit, safra kanalı veya safra kesesinin iltihaplanmasının potansiyel olarak KSÜ'yü tetiklediği düşünülmektedir (Bruno ve ark. 1998).

2.1.7.2 Stres

Fiziksel ve duygusal aşırı yorgunlukta ve stres ile hastalık aktivitesinde artış olabilir. Hastanın stresin farkında olduğu ve uzak durabileceği stresli ortamlardan kaçınması önerilir (Varghese ve ark. 2016).

2.1.7.3 Fonksiyonel Oto-antikorların Azaltılması

Fonksiyonel oto-antikorların plazmaferez ile direkt olarak azalmasının, ciddi şekilde etkilenen bazı hastalarda geçici faydası olduğu gösterilmiştir (Oles-Krykowska ve ark. 2019). Bu terapi yüksek maliyetler ve sınırlı tecrübe ve nedeniyle diğer tüm tedavi biçimlerine yanıt vermeyen oto-antikor pozitif KSÜ hastaları için önerilmektedir (Grattan ve ark. 1992).

2.1.7.4 Diyet

IgE aracılı gıda alerjisi ürtikerde ender gözlenmektedir. IgE aracılı ürtikerde tetikleyici gıdanın diyetten çıkarılması halinde lezyonlar 24 saatten kısa sürede kaybolmaktadır. Psödoallerjenlerin neden olduğu ürtikerde ise 4 haftalık bir diyet önerilir, bu hastalarda düşük histamin diyeti de semptomları iyileştirebilir. Diyetin etkisini görmek için en az 2-3 hafta beklenmelidir (Zuberbier ve ark. 2022).

2.1.7.5 Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavinin temel amacı, mümkün olduğunca az ve gerektiği kadar tedavi uygulayarak semptomların tamamen giderilmesini sağlamaktır. Bu sebeple ilacın seçimi hastalığın takibinde değişebilir (Zuberbier ve ark. 2022).

2.1.7.5.1 Antihistaminikler

Ürtikerde farmakolojik tedavinin temel amacı mast hücre mediatörleri olan histamin ve trombosit aktive edici faktörlerin hedef organlar üzerindeki etkisini azaltmaktır. Histamin ürtiker belirtilerinin oluşumunda başroldedir. Histamin duyuşsal sinirler (kaşıntı) ve endotel hücreleri (kabarıklık) üzerinde bulunan H1 reseptörlerine bağlanarak etki eder. H1-antihistaminikler ile devamlı tedavi bu nedenle ürtiker tedavisinde önemlidir (Zuberbier ve ark. 2022).

İkinci kuşak H1 antihistaminlerin uzun dönem yan etkileri daha az olduğu için ürtiker tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmektedir. Bu antihistaminlerin etkisi 24 saat devam etmektedir ve anti-enflamatuvar etkileri ile de ürtiker patogeneğinde rol oynayan diğer sitokinleri baskırlar. Bu gruptan setirizin, loratadin, desloratadin, levosetirizin, rupatadin, akrivastin, ve ebastin ülkemizde bulunmaktadır. İkinci kuşak H1 antihistaminler, H1 reseptörlerine yüksek oranda spesifite göstermeleri ve düşük lipofilik özellikleri nedeniyle, daha az oranda kolinerjik, alfa-adrenerjik veya serotoninergik reseptörlere bağlanmaktadır. Bu nedenle merkezi sinir sistemine daha düşük oranda geçmektedirler ve sedatif antikolinerjik etkileri de daha az oranda görölmektedir (Grob ve ark. 2009; Cömert Erkılınç 2015). Bu grupta sedasyon yapma ihtimali en en yüksek olanlar setirizin ve levosetirizin, en düşük olan ise feksofenadindir. İkinci kuşak antihistaminlerin ilaç etkileşimleri minimaldir (Kaplan ve ark. 2005; Makris ve ark. 2013).

Birinci kuşak H1 antihistaminler H1 reseptörlerine non-spesifik olarak bağlanır. Bu nedenle çoğu alfa-adrenerjik, kolinerjik ve serotoninergik reseptörleri de bloke edebilmektedir. Lipofilik özellikleri ve düşük moleköl ağırlıkları sebebiyle kan-beyin bariyerini kolayca geçerek beyindeki H1 reseptörlerine bağlanırlar. Bu etkileriyle 12 saatten daha uzun sürebilen sedasyon, psikomotor ve sensorimotor işlevlerde bozulma gibi yan etkilere yol açabilmektedirler. Ayrıca, bu ilaçlar REM uykusunu ve öğrenme performansını etkileyebilir (Gimenez-Arnau ve ark. 2009; Makris ve ark. 2013; Cömert Erkılınç 2015). Birinci kuşak H1 antihistamin ilaçlar analjezikler, sedatifler, hipnotikler ve alkolle etkileşime girebilir. Çocuklarda önerilen ve ülkemizde onaylanmış antihistaminikler ve dozları tablo 6'da verilmiştir (Göncü ve ark. 2016).

Tablo 6 Ülkemizde Bulunan Pediyatrik Antihistaminikler ve Dozları (Göncü ve ark. 2016)

| İkinci kuşak antihistaminikler ve dozları (Göncü ve ark. 2016) | | |
|---|---|--|
| Setirizin | 2-12 yaş arası: 5 mg/gün | 12 yaş ve üzeri: 10 mg/gün |
| Loratadin | 2-12 yaş arası: 5 mg/gün | 12 yaş ve üzeri: 10 mg/gün |
| Levosetirizin | 2-6 yaş arası: 2x1,25 mg | 6 yaş üzeri: 5 mg/gün |
| Desloratadin | 6-11 ay arası: 1 mg/gün 1-5 yaş arası: 1,25 mg/gün | 6-11 yaş arası: 2,5 mg/gün 12 yaş ve üzeri: 5 mg/gün |
| Feksofenadin | 6 ay-2 yaş arası: 2x15 mg/gün | 2-11 yaş arası: 2x30 mg/gün 12 yaş ve üzeri: 120-180 mg/gün |
| Rupatadin | 12 yaş ve üzeri: 10 mg/gün | |

2.1.7.5.2 Antihistaminiklere Dirençli Hastalar İçin İleri Tedavi

2.1.7.5.2 .1 Biyolojik Ajanlar

Omalizumab bir anti-IgE antikorudur. KSÜ tedavisinde çok etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (Saini ve ark. 2011; Caffarelli ve ark. 2019). KSÜ’de, belirgin bir şekilde yaşam kalitesini artırır, anjiyoödem gelişimini önler, omalizumabın aynı zamanda KUÜ tedavisinde de etkili olduğu bildirilmiştir (Staubach ve ark. 2016). Omalizumab dozu serum IgE’den bağımsız olarak, ayda 150-300 mg dozunda kullanılabilir (Maurer ve ark. 2015; Zuberbier ve ark. 2022).

Önerilen doz olan 4 haftada bir 300 mg omalizumab tedavisinden yeterli fayda görmeyen ürtikerli hastalar, daha yüksek dozlarda, daha kısa aralıklarla veya her iki şekilde birden omalizumab ile tedavi edilebilir. Çalışmalar standart doz omalizumaba yeterli yanıt

alınamayan hastalarda omalizumab tedavisinin 600 mg'a kadar dozlarda ve 2 hafta aralıklarla kullanılmasını desteklemektedir (Zuberbier ve ark. 2022).

Literatürde omalizumab tedavisinin kesilme zamanı ile ilgili net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışma omalizumab tedavisinin 6-12 ay süre ile devam edebileceğini, yinelenen olgularda bulguların genellikle 4-8 hafta içinde yeniden başladığı bildirilmiştir (Metz ve ark. 2014). Ancak genel yaklaşım, tedavi süresinin hastanın klinik yanıtına göre belirlenmesi yönündedir (Kaplan 2012).

2.1.7.5.2.2 İmmün Düzenleyici Tedaviler

Siklosporin A, mast hücelere direkt etki ederek mediatör salınımını baskılamaktadır. Kronik ürtiker tedavisinde etkinliği gösterilmiştir ancak kullanımı önerilmemektedir (Boubouka ve ark. 2011; Neverman ve Weinberger 2014). Ototoksik, nefrotoksik ve nörotoksik olması nedeniyle sadece antihistaminik ilaç ve omalizumab kombinasyonuna dirençli ağır hastalığı olan hastalarda önerilir (Zuberbier ve ark. 2022).

Kortikosteroidler

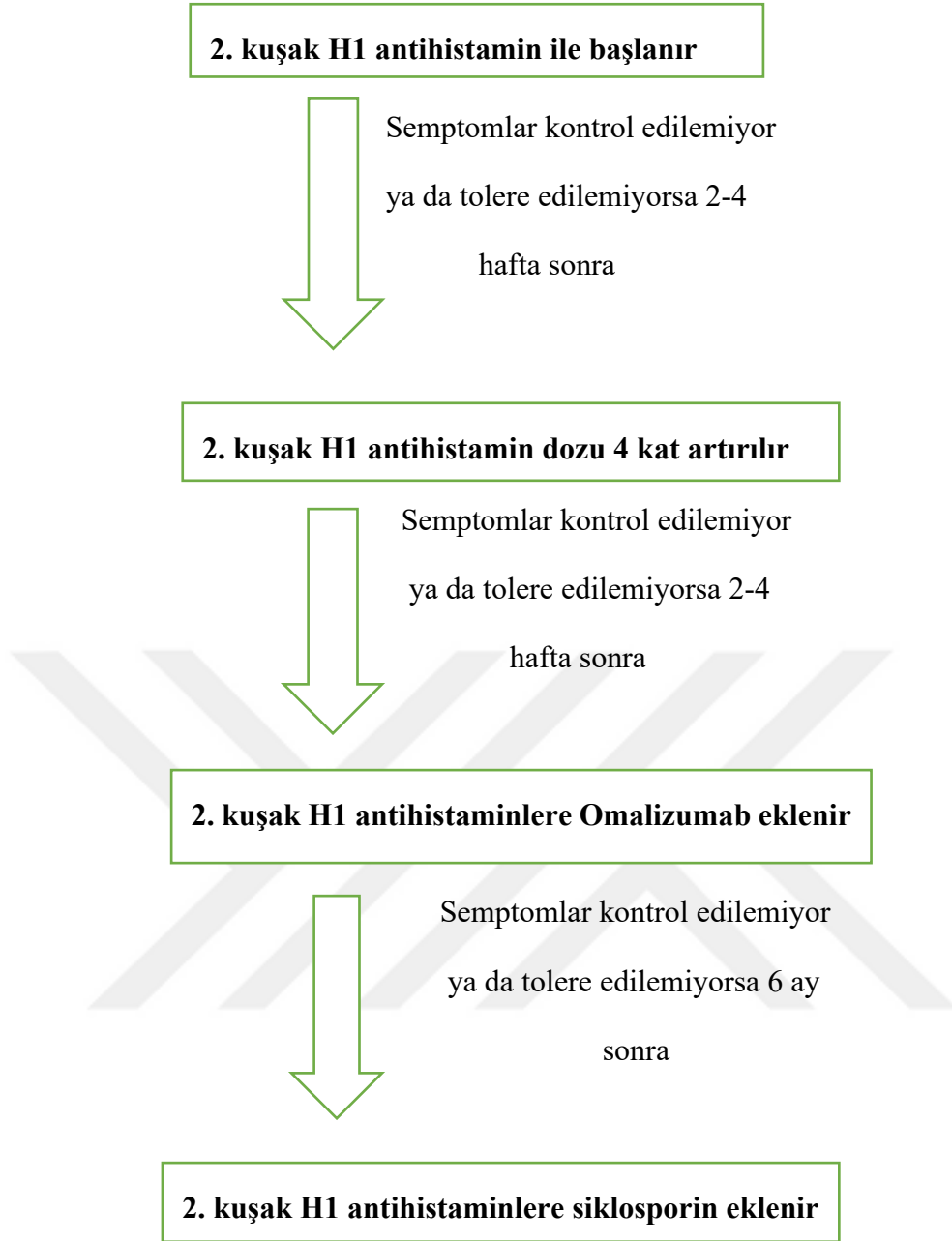
Uzun dönem yan etkileri olması nedeni sistemik steroidlerin ile akut alevlenme dönemlerinde en fazla 10 gün olacak şekilde kullanılması uygundur (Zuberbier ve ark. 2022). Ürtikerde topikal kortikosteroidlerin kullanma endikasyonu yoktur (Göncü ve ark. 2016).

Montelukast

Kronik ürtikerde montelukast ile ilgili pediatrik çalışma yoktur. Yetişkinlerde, KSÜ'de tek başına montelukast ile yapılan bazı randomize çalışmalar semptomları H1-antistaminden daha iyi iyileştirmezken, H1-antistamine eklendiğinde etkili olduğuna dair zayıf kanıtlar vardır (Di Lorenzo ve ark. 2006; de Silva ve ark. 2014)

Diğer tedaviler

Kolşisin, metotreksat, sülfasalazin, hidroksiklorokin, dapson, interferon, tümör nekrozis faktör blokerleri, H1 antihistamin ilaçlara H2-bloker ilaçların eklenmesi, antikoagülan tedavi, fototerapi, plazmaferez, intravenöz immünglobulin tedavileri KÜde denenmiş ancak kanıt düzeyi düşük ve yeterli veri olmayan tedavi yöntemleridir (Mahesh ve ark. 2009).



Şekil 3 Ürtikerde önerilen tedavi algoritması (Zuberbier ve ark. 2022)

Tedaviye ikinci kuşak H1 antihistaminikler standart dozda başlanır. Tedaviye yanıt alınamaması halinde antihistaminik dozları hastanın yaş ve kilosu dikkate alınarak dört katına kadar çıkılabilir. İlacın tam etkinliğine ulaşması için, alternatif bir tedaviye geçmeden önce, 1-4 hafta beklenmesi önerilir (Zuberbier ve ark. 2022). (Şekil 3)

İkinci nesil H1-antihistaminlerin lökotrien reseptör antagonistleri ile kombinasyonları gibi alternatif tedavi yöntemlerinin çoğu, düşük kanıt düzeylerine sahip klinik deneylere dayanmaktadır. Üçüncü basamak tedavide omalizumab, dördüncü basamak tedavide de

siklosporin ikinci kuşak H1 anhistaminlere eklenebilir. 10 günü geçmemek şartı ile sistemik kortikosteroidler önerilebilir (Zuberbier ve ark. 2022).

İzlem ve Prognoz

Akut ürtikerin ne zaman kronikleşeceği önceden bilinemez. Bu nedenle akut ürtikeri olan hastalarda klinik iyileşme takip edilmelidir. Kronik ürtikerde tedavi yanıtının değerlendirilmesi tedavi başlangıcından 2-4 hafta sonra yapılmalıdır. Eğer tedaviye yeterli yanıt alınmadıysa bir üst basamağa geçilmelidir. Klinik cevabın değerlendirilmesi amacıyla her 2-4 haftada bir kontrol yapılmalıdır. Klinik kontrol altına alınana dek takibe devam edilmelidir. Klinik kontrol altına alındıktan sonra tedaviye en az 3-6 ay devam edilmesini önerilmektedir (Zuberbier ve ark. 2022). Başvuru öncesi anjiyoödem ürtikere eşlik ettiği olgularda veya hastalık süresi uzun olanlarda bu süre 6-12 aya uzatılabilir (Powell ve ark. 2015). Ürtikerin klinik şiddeti her hastaya göre dalgalanmalar gösterebilir ve herhangi bir zamanda remisyona girebilir. Bu sebeple 3-6 ayda bir hastaların klinik olarak değerlendirilmesi yapılmalıdır. Kılavuzlar tedavinin azaltılarak kesilmesinin daha uygun olacağını belirtmektedir (Sánchez-Borges ve ark. 2012; Bernstein ve ark. 2014; Powell ve ark. 2015; Zuberbier ve ark. 2022). Hastalık şiddetinin belirlenmesi, tedavinin düzenlenmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi açısından hekimlere önemli bilgiler sağlamaktadır. Ürtiker aktivite skoru (ÜAS) ve ürtiker kontrol testi klinik kontrolün değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir. ÜAS kaşıntı ve ürtiker plakları gibi hastalığın iki ana semptomunu temel alır (Tablo 7) (Toubi ve ark. 2004). Günlük olarak ÜAS yapılması önerilir çünkü semptomların şiddeti zamanla çok çabuk değişebilmektedir. ÜAS, hasta tarafından her gün işaretlenir ve kabarıklık sayısını, kaşıntı şiddetini not eder. Hastanın takipler arasında nasıl olduğunu değerlendirebilmek için son bir haftayı içeren ÜAS skorlamasının kullanılması önerilir (Zuberbier ve ark. 2022). Ürtiker aktivite skorunun dezavantajı fiziksel anjiyoödem değerlendirememesidir. ‘Anjiyoödem Aktivite Skoru’ anjiyoödem şiddetini değerlendirmek için kullanılmaktadır (Weller ve ark. 2014; Zuberbier ve ark. 2022)

Tablo 7 Ürtiker Aktivite Skoru (Zuberbier ve ark. 2022)

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

Ürtiker aktivite skoru hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılırken, alternatif yöntem olarak geliştirilmiş ürtiker kontrol testi hastalığın kontrol altına alınıp alınmadığını değerlendirmektedir. Son haftadaki semptomları, tedavi başarısını ve yaşam kalitesini sorgulayan kriterler içerir (Weller ve ark. 2014). (Tablo 8)

Ürtiker aktivite skor puanlaması 7 gün süreyle günlük olarak kabarıklık ve kaşıntı skorları toplanarak yapılır (Zuberbier ve ark. 2022). Elde edilen toplam skor ≤ 6 olması iyi kontrollü, 7-15 arası olması hafif, 16-27 arası olması orta ve 28-42 olması ise şiddetli ürtiker olarak değerlendirilebilir (Stull ve ark. 2014).

Tablo 8 Ürtiker Kontrol Testi (Zuberbier ve ark. 2022)

1. Son 4 haftada ürtikere dayalı fiziksel belirtileri (kaşıntı, kabarıklık ve/veya şişlik) hangi şiddette yaşadınız?

Çok fazla Fazla Orta Az Hiç

2. Son 4 haftada yaşam kaliteniz ürtikerden dolayı ne kadar etkilendi?

Çok fazla Fazla Orta Az Hiç

3. Son 4 haftada ürtikerden kaynaklanan rahatsızlıkları baskılamada ürtiker tedavisi ne kadar başarılı olmuştur?

Çok fazla Fazla Orta Az Hiç

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

Çok fazla Fazla Orta Az Hiç

Değerlendirme: Ürtiker kontrol testini skorlamada her cevap 0-4 arasındadır. En düşük skor 0'dır. Skor ≥ 12 iyi kontrollü, ≤ 11 kontrolün sağlanamadığı hastalık olarak değerlendirilir.

Yapılan çalışmalar ürtikeri düzelen hastalarda tedavinin azaltılarak kesilmesini önermektedir. Semptomlarda kontrol sağladıktan sonra tedavide bir alt basamağa geçilmelidir. Çalışmalar tedavinin kademeli olarak azaltılmasının direkt kesilmesinden daha etkili olduğunu düşündürmektedir (Powell ve ark. 2015). KÜ'nün doğal seyri hakkında bilgi azdır ve çocuklarda literatürde yapılan çalışmalar yetersizdir. Bazı çalışmalarda, KSÜ olgularının yaklaşık yarısında hastaların spontan remisyona girdiği görülmüştür. (Sánchez-Borges ve ark. 2012). KÜ'de hastalık şiddetini ve tedavi cevabını belirleyen faktörler kısıtlıdır. Ağır seyreden olgularda hastalık daha uzun sürebilir. Hastalık süresi ve şiddeti, anjiyoödem eşlik etmesi, fiziksel ürtikerle birliktelik, yaşın daha büyük olması ve pozitif tiroid antikorları gibi otoimmünite durumları ile hastalığın süresinin daha uzun seyirli olacağı düşünülebilir (Rabelo-

Filardi ve ark. 2013; Bernstein ve ark. 2014; Powell ve ark. 2015). Otolog serum deri testi pozitifliđinin daha Őiddetli semptomlarla iliŐkili olduđu dűŐnűlmektedir (Rabelo-Filardi ve ark. 2013).

Literatűrde Kű' de iyileŐme oranları çalıŐmalar arasında farklılık gűsterir (Toubi ve ark. 2004; Sahiner ve ark. 2011; Chansakulporn ve ark. 2014).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Çalışma grubu ve özellikleri

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünolojisi kliniğinde 8 Ağustos 2012 ve 8 Ağustos 2022 tarihleri arasında, KÜ tanısı ile takip edilen 0-18 yaş arası 114 hasta geriye yönelik olarak araştırmaya dahil edildi.

3.2 Etik Yönü

Çalışmamız için araştırma öncesinde Necmettin Erbakan Üniversitesi Etik Kurulundan 21 Ekim 2022 tarihli 2022/4014 karar sayısı ile onay alındı.

3.3 Çalışma grubunun Değerlendirilmesi

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Polikliniğinde, 8 Ağustos 2012 ve 8 Ağustos 2022 tarihleri arasında, ilk başvuruda hikâye ve fizik inceleme sonucunda KÜ tanısı konulan, poliklinikte dosya açılan 180 hasta tarandı, 66 hasta KÜ tanı kriterlerine uymadığı için çalışmadan çıkarıldı. 114 hastanın verilerine hastane dosya kayıtlarından, hastane bilgi sisteminden (enlil hbys) ulaşıldı. Erişilemeyen bilgiler hastalar telefonla aranarak tamamlandı. Çalışmaya dahil edilen vakalar Şekil 4'te gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme koşulları:

- Kronik ürtiker tanısı almak (Haftanın çoğu gününde ortaya çıkan ve en az 6 hafta boyunca devam eden kaşıntılı, kabarıklıklar, anjiyoödem veya her ikisinin varlığı)
- 0-18 yaş arasında olmak

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Kronik ürtiker on tanısı ile izleme alınan ancak daha sonra ayırıcı tanıdaki diğer hastalıkların tanısını alan olgular
- Tetkik sonuçlarına veya izlem bilgilerine ulaşılamayan olgular

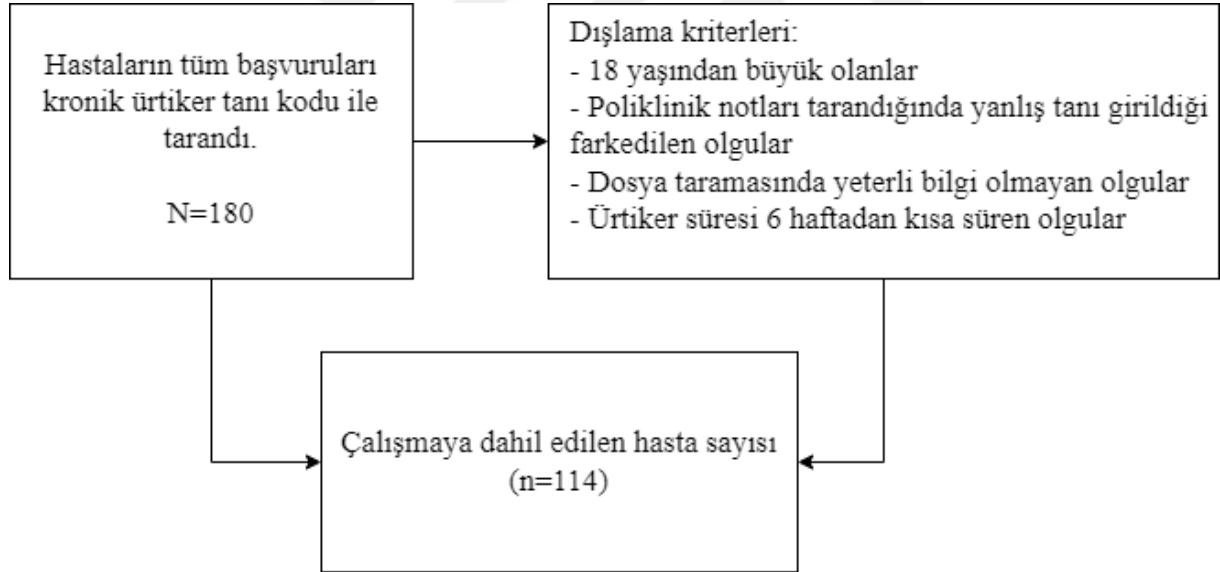
Retrospektif olarak hastaların ürtiker/anjiyoödem durumları, şikayetlerinin devam etme süresi, daha önce aldığı tedavi ve süresi, hastaların demografik özellikleri (atopik hastalıkları, otoimmün ve diğer kronik hastalıkları), aile hikayeleri (ailede atopik hastalık), yapılmış olan laboratuvar testleri ve alerji prick testlerinin sonuçları, hastanın tanısı, toplam hastalık süresi, hastalığın kontrol altına alınıp alınmadığı ve tedavi bilgileri kaydedildi.

Çalışmamızda klinik değerlendirmeler sonucunda inhaler veya besin alerjisinden şüphelenilip bunlara yönelik prick ve spesifik IgE değerleri istenen hastaların sonuçları kaydedildi. Cilt prick testinde negatif kontrolden 3 mm ve üzerindeki, spesifik IgE değerleri için 0,35 kUa/L pozitif kabul edildi. Öykülerinde anafilaksi benzeri bulgular olan hastalardan o dönemde triptaz düzeyi bakılanlar belirlenerek sonuçları kaydedildi. Serum triptaz düzeyleri için 10 mikrogram/L üzerindeki değerler pozitif kabul edildi.

Hastanemiz biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarında yapılan tam kan sayımı SYSMEX XM1000, biyokimya parametreleri COBAS 8000 c702, triptaz testi plazmadan UNİCAP, spesifik IgE'ler immünfloresan yöntemle THERMO SCIENTIFIC PHADI 100 ve seroloji testleri nefolometrik yöntemle SIEMENS BN2 cihazıyla çalışılmıştır.

Hastalar son durumlarına göre tamamen düzelmiş, lüzum halinde ilaç kullanıyor, sürekli antihistaminik ihtiyacı var, omalizumab ihtiyacı var olarak kategorize edildi. Omalizumab ihtiyacı olan hastalara aylık 300 mg omalizumab enjeksiyonu yapıldı.

Retrospektif olan bu çalışma Helsinki bildirgesine uygun olarak gerçekleştirildi.



Şekil 4 Çalışma Şeması

3.4 Verilerin İstatistiksel Analizi

Veri girişi ve istatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chiçago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde ortanca (1. Çeyreklik-3. Çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve %likler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare (χ^2) testi ve Fisher exact test kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılması Man-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılmayan  ve daha fazla grubun sayısal verilerle değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucu anlamlı olan gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için posthoc Man-Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin korelasyonları Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Spearman korelasyon katsayılarının değerlendirilmesinde 0,19'un altında ilişki yok, 0,20-0,39 arası düşük, 0,40-0,69 arası orta, 0,70-0,89 arası yüksek, 0,90'ın üstü çok yüksek ilişki olarak kabul edildi. Pozitif işaretili korelasyon katsayıları değişkenlerin birlikte artıp azaldığına, negatif işaretili korelasyon katsayıları ise değişkenlerden biri artarken diğerinin azaldığına veya tam tersine işaret etmektedir.

4. BULGULAR

Çalışmaya, yaş ortalaması 11,21±5,43 yıl, %39,5'i (n=45) kız, %60,5'i (n=69) erkek olan 114 KÜ'lü hasta dâhil edildi. Hastaların %75,4'ünde (n=86) kronik spontan, %24,6'sında (n=28) indüklenebilir ürtiker vardı. Hastaların %47,5'inde (n=54) kaşıntı şiddetliydi. %43,0'ının (n=49) kabarıklık sayısı 20'den azdı. Hastaların %31,6'sında (n=36) her gün ürtikerin tekrarladığı görüldü. %93,9'unun (n=107) tüm vücudunda ürtikeri vardı (Tablo 9). Hastaların ortanca ürtiker süresi 12,0 (6,0-31,5) aydı.

Tablo 9 Hastaların Ürtiker Özellikleri

| Özellikler | Kronik Ürtikerli Hastalar | |
|--------------------|---------------------------|--------|
| | N=114 | n (%) |
| Ürtiker | | |
| Kronik spontan | 86 | (75,4) |
| İndüklenebilir | 28 | (24,6) |
| Kaşıntı şiddeti | | |
| Hafif | 54 | (47,4) |
| Orta | 17 | (14,9) |
| Şiddetli | 43 | (37,7) |
| Kabarıklık sayısı | | |
| 20'den az | 49 | (43) |
| 20-50 arası | 42 | (36,8) |
| 50'den çok | 23 | (20,2) |
| Tekrarlama sıklığı | | |
| Her gün | 36 | (31,6) |
| Gün aşırı | 20 | (17,5) |
| Haftada 2'den az | 35 | (30,7) |
| Haftada 3'den az | 23 | (20,2) |

Kronik ürtikeri olan 114 hastanın %18,4'ünde (n=21) alerjik hastalık, alerjik hastalık bulunan 21 hastanın %57,1'inde (n=12) alerjik rinit, %33,3'ünde (n=7) astım, %9,5'inde (n=2)

atopik dermatit mevcuttu. Hastaların %8,8'inde (n=10) anafilaksi öyküsü, %24,6'sında (n=28) ailede atopi öyküsü vardı (Tablo 10).

Tablo 10 Hastaların Hastalık Özellikleri

| Özellikler | Kronik Ürtikerli Hastalar N=114 | |
|----------------------------|---------------------------------|--|
| | n(%) | |
| Alerjik hastalık | 21 (18,4) | |
| Alerjik hastalık türü N=21 | | |
| • Alerjik rinit | 12(57,1) | |
| • Astım | 7(33,3) | |
| • Atopik dermatit | 2(9,5) | |
| Anafilaksi öyküsü | 10(8,8) | |
| Ailede atopi öyküsü | 28(24,6) | |

Hastaların bakılan laboratuvar parametrelerine ait değerler Tablo 11'de gösterildi.

Tablo 11 Kronik Ürtikerli Hastaların Laboratuvar Parametreleri

| Parametreler | Ortalama±SS | Ortanca (1-3. Çeyreklik) |
|--|---------------|--------------------------|
| Beyaz küre sayısı (/mm ³) N=109 | 8610,9±2622,5 | 8260,0 (6685,0-9980,0) |
| Mutlak nötrofil sayısı (/mm ³) N=109 | 4632,1±2258,2 | 4210,0 (2950,0-5770,0) |
| Mutlak lenfosit sayısı (/mm ³)N=109 | 3146,7±1222,6 | 2970,0 (2350,0-3750,0) |
| Eozinofil sayısı (/mm ³) N=109 | 197,1±199,6 | 150,0 (90,0-257,5) |
| Eozinofil yüzdesi N=109 | 2,3±2,2 | 1,8 (0,9-3,0) |
| Bazofil N=109 | 54,26±109,30 | 30,00 (20,00-60,00) |
| Hemoglobin (g/dL) N=109 | 13,5±1,4 | 13,4 (12,7-14,4) |
| Platlet sayısı (10 ³ /mm ³) N=109 | 332,6±922,5 | 313,0 (267,5-373,0) |
| C Reaktif protein N=56 | 5,4±14,6 | 2,0 (0,3-3,3) |
| Serbest T4 düzeyi (ng/dl) N=53 | 1,36±0,30 | 1,3 (1,1-1,4) |
| Tiroid stimüle edici hormon (mIU/L) N=72 | 2,3±1,3 | 1,9 (1,3-2,8) |
| İmmünglobulin E (IU/mL) N=90 | 226,6±298,3 | 97,7 (29,0-251,2) |
| Triptaz (µg/L) N=27 | 2,7±2,2 | 2,1 (1,5-3,0) |

Kronik ürtikeri olan hastalardan ANA testi yapılan hastaların %28.8'inde (17/59) pozitif iken ANA pozitifliği olan hastaların birinde Antids-DNA pozitifiti. Tiroid otoantikörlerinden Tmab testi yapılan 31 hastanın üçünde ve TgAb testi yapılan 59 hastanın sadece birinde antikor pozitifliği belirlendi. KSÜ'sü olan hastalardan 20'sinde antigliadin panel değerlendirilmişti ve sadece bir hastada pozitiflik belirlendi. İndüklenebilir ürtikeri olan hastaların tamamında antigliadin panel negatifti. Omalizumab ihtiyacı olan hastaların birinde gliadin panel, birinde Tmab, üçünde ANA pozitif tespit edildi. Antikörlarda pozitiflik tespit edilen hastaların hiçbirinde tiroid hastalığı, çölyak hastalığı ve romatolojik hastalık tespit edilmedi.

Kronik spontan ve indüklenebilir ürtikerli hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması tablo 13'te gösterildi. Hastaların 24'ünde (%22) bazopeni saptandı. KSÜ'lü hastaların eozinofil sayısı ortancası ve eozinofil yüzdesi, indüklenebilir ürtikeri olan hastaların ortancasından anlamlı düşüktü (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,017$). Kronik spontan ve indüklenebilir ürtikerli hastaların beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısı, hemogloblin, platellet sayısı, C reaktif peptid, T4, TSH, IgE, triptaz düzeyleri benzerdi ($p>0,05$).

Tablo 12 Kronik Spontan ve İndüklenebilir Ürtikerli Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Parametreler | Kronik Spontan | Kronik Uyarılabilir | p* |
|--|----------------------------|---------------------------|--------------|
| | Ürtiker | Ürtiker | |
| | N=86 | N=28 | |
| | Ortanca | Ortanca | |
| | (1-3. Çeyreklik) | (1-3. Çeyreklik) | |
| Beyaz küre sayısı (/mm ³) | 8020,0 (6540,0-10295,0) | 8525,0 (7135,0-9567,5) | 0,695 |
| Mutlak nötrofil sayısı (/mm ³) | 4260,0 (2815,0-5770,0) | 4045,0 (3075,0-5850,0) | 0,942 |
| Mutlak lenfosit sayısı (/mm ³) | 2980,0 (2335,0-3890,0) | 2865,0 (2465,0-3505,0) | 0,947 |
| Eozinofil sayısı (/mm ³) | 130,0 (75,0-200,0) | 210,0 (142,5-307,5) | 0,012 |
| Eozinofil yüzdesi | 1,5 (0,8-2,7) | 2,7 (1,5-4,1) | 0,017 |
| Hemoglobin (g/dL) | 13,6 (12,7-14,4) | 13,2 (12,4-15,0) | 0,768 |
| Platlet sayısı (10 ³ /mm ³) | 313,0 (267,0-377,5) | 311,5 (268,2-365,0) | 0,797 |

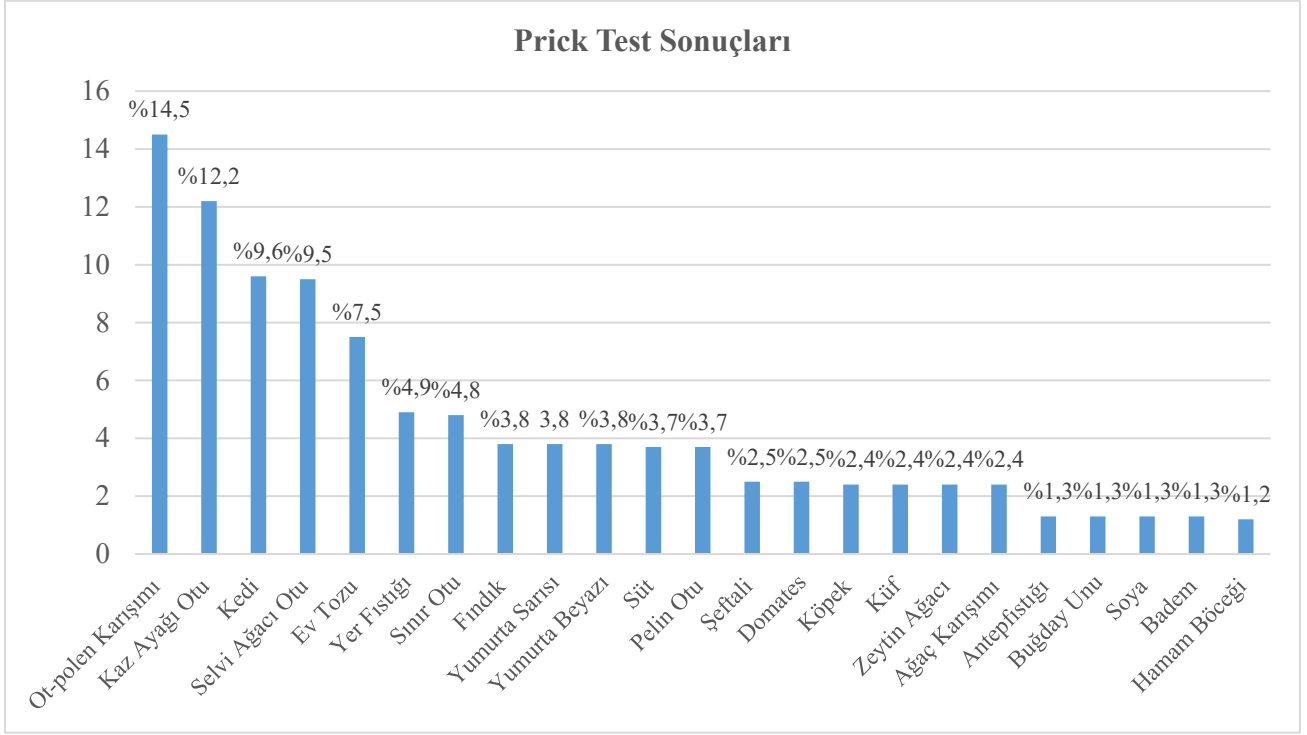
*Mann-Whitney U testi

Tablo 13 Kronik Spontan ve İndüklenebilir Ürtikerli Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Parametreler | Kronik Spontan | Kronik Uyarılabilir | p* |
|--|-------------------|---------------------|-------|
| | Ürtiker N=86 | Ürtiker N=28 | |
| | Ortanca | Ortanca | |
| | (1-3. Çeyreklik) | (1-3. Çeyreklik) | |
| Serbest T4 düzeyi (ng/dl) N=53 | 1,3 (1,1-1,4) | 1,2 (1,1-1,3) | 0,302 |
| Tiroid stimüle edici hormon (mIU/L) N=72 | 1,8 (1,3-2,7) | 2,3 (1,3-3,4) | 0,279 |
| İmmünglobulin E düzeyi (IU/mL) N=90 | 79,2 (25,0-252,0) | 116,0 (65,0-246,0) | 0,115 |
| Triptaz (µg/L) N=27 | 2,1 (1,2-3,5) | 2,3 (1,6-2,9) | 0,786 |

*Mann-Whitney U testi

Kronik ürtikerli hastaların prick testi sonuçlarına göre alerjenlerin sıklığı Şekil 4'te gösterildi. 80 hastaya prick testi yapıldı bunların 27'sinde en az bir tane alerjene karşı pozitif sonuçlandı. Hastaların %14,5'inde ot-polen karışımına, %12,2'sinde kaz ayağı otuna, %9,6'sında kediyeye karşı alerjileri olduğu saptandı.



Şekil 5 Kronik Ürtikerli Hastaların Prick Testi Sonuçlarına Göre Alerjenlerin Sıklığı

Kronik ürtikerli hastaların %80,7'sine (n=90) ilk ilaç olarak setirizin, %6,1'inde (n=7) feksofenadin, %4,4'ünde (n=5) levosetirizin, %3,5'ine (n=4) hidrosizin başlandığı saptandı.

Hastaların %21,9'ünde (n=25) ikinci ilaç ihtiyacı olduğı tespit edildi. En sık başlanan ikinci ilaç türü %28,6 ile (n=4) setirizindi. Kronik ürtikerli hastaların %16,7'sinde (n=19) omalizumab kullanımı vardı (Tablo 14). Omalizumab ihtiyacı olan 19 hastanın takip süresi ortancası 8,00 (6,00-34,00) aydı.

Tablo 14 Hastaların Tedavilerine İlişkin Özellikler

| Özellikler | Kronik Ürtikerli Hastalar | |
|--|---------------------------|--------|
| | N=114 | n (%) |
| Başlanan ilk ilaç türü | | |
| Setirizin | 92 | (80,7) |
| Feksofenadin | 7 | (6,1) |
| Levosetirizin | 5 | (4,4) |
| Hidroksizin | 4 | (3,5) |
| Rupatadin | 2 | (1,8) |
| Desloratadin | 1 | (0,9) |
| Doksepin | 1 | (0,9) |
| Bilastin | 1 | (0,9) |
| Ketotifen | 1 | (0,9) |
| İkinci ilaç ihtiyacı | | |
| Var | 25 | (21,9) |
| Başlanan ikinci ilaç türü N=14 | | |
| Setirizin | 4 | (28,6) |
| Hidroksizin | 3 | (21,4) |
| Desloratadin | 3 | (21,4) |
| Feksofenadin | 2 | (14,3) |
| Levosetirizin | 1 | (7,1) |
| Ketotifen | 1 | (7,1) |
| Omalizumab ihtiyacı | | |
| Var | 19 | (16,7) |
| Omalizumab kullanımını son durumu N=19 | | |
| Halen devam ediyor | 10 | (52,6) |
| Kesilmiş | 9 | (47,3) |

Hastaların %65,8'i (n=75) tedaviyi düzenli kullanıyordu. %28,1'inin (n=32) tamamen düzeldiği, %34,2'sinin (n=39) lüzum halinde ilaç kullandığı, %21,1'inin (n=24) sürekli antihistaminik ihtiyacı olduğu, %16,7'sinin (n=19) omalizumab kullandığı saptandı (Tablo 15)

Tablo 15 Hastaların Tedavi Kullanım Özellikleri ve Son Durumları

| Kronik Ürtikerli Hastalar | |
|-------------------------------------|--------------|
| N=114 | |
| Özellikler | n (%) |
| Tedaviyi düzenli kullanma durumu | |
| Evet | 75 (65,8) |
| Hayır | 39 (34,2) |
| Son durum | |
| Tamamen düzelmiş | 32 (28,1) |
| Lüzum halinde ilaç kullanıyor | 39 (34,2) |
| Sürekli antihistaminik ihtiyacı var | 24 (21,1) |
| Omalizumab kullanıyor | 19 (16,7) |

Omalizumab kullanan hastaların %42,1'i (n=8) kız, %57,9'u (n=11) erkek, omalizumab ihtiyacı olmayan hastaların ise %38,9'u (n=37) kız, %61,1'i (n=58) erkekti. Hastaların omalizumab ihtiyacı ile cinsiyetleri arasında anlamlı fark yoktu (p=0,797). Omalizumab ihtiyacı ile alerjik hastalık, anaflaksi öyküsü, ailede atopi öyküsü varlığı arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,269, p=0,218, p=0,098) (Tablo 16).

Tablo 16 Kronik Ürtikerli Hastaların Omalizumab Kullanım Durumu ile Cinsiyet ve Hastalık Özelliklerinin Karşılaştırılması

| Özellikler | Omalizumab Kullanımı | | p |
|---------------------|----------------------|-------------------|----------------|
| | Var N=19 n (%) | Yok N=95 n (%) | |
| Cinsiyet | | | |
| Kız | 8 (42,1) | 37 (38,9) | 0,797* |
| Erkek | 11 (57,9) | 58 (61,1) | |
| Ürtiker | | | |
| Kronik spontan | 19 (100,0) | 67 (70,5) | 0,003** |
| İndüklenebilir | - | 28 (29,5) | |
| Alerjik hastalık | | | |
| Yok | 17 (89,5) | 76 (80,0) | 0,269** |
| Var | 2 (10,5) | 19 (20,0) | |
| Anaflaksi öyküsü | | | |
| Var | 3 (15,8) | 7 (7,4) | 0,218** |
| Yok | 16 (84,2) | 88 (92,6) | |
| Ailede atopi öyküsü | | | |
| Evet | 2 (10,5) | 26 (27,4) | 0,098** |
| Hayır | 17 (89,5) | 69 (72,6) | |

*Ki-kare Testi

**Fisher Exact Test

Omalizumab ihtiyacı olan hastaların ortanca yaşı 14,00, omalizumab ihtiyacı olmayan hastaların ortanca yaşı 10,00 idi. Omalizumab ihtiyacı olan hastaların %5,3'ünde (n=1) nefes darlığı, %21.1'inde (n=4) anjiyoödem vardı. Hastaların omalizumab ihtiyacı ile laboratuvar parametreleri (anti-gliadin panel, ANA, Antids-DNA, Anti-HCV, TMab, TgAb, C3, C4) arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Omalizumab ihtiyacı ile hastaların yaşları arasında fark yoktu ($p=0,125$). Omalizumab ihtiyacı olan hastaların eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi ortancası omalizumab ihtiyacı olmayan hastalara göre anlamlı düşüktü ($p=0,040$). IgE düzeyi ise omalizumab ihtiyacı olan hastalarda kullanmayanlara göre anlamlı yüksekti ($p=0,041$) (Tablo 17).

Tablo 17 Kronik Ürtikerli Hastaların Omalizumab Kullanım Durumu ile Yaş, Ürtiker Süresi ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

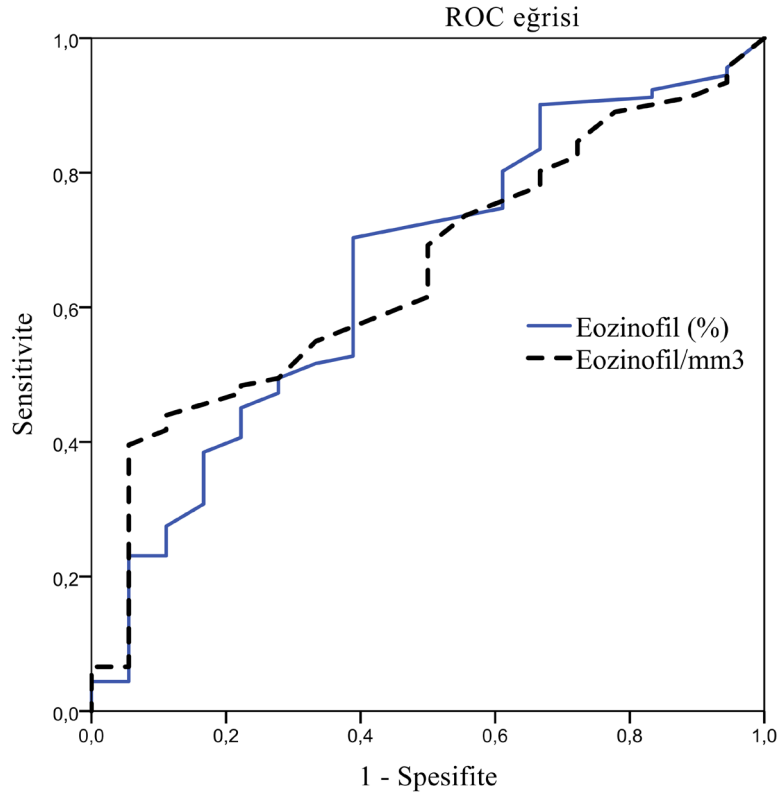
| Parametreler | Omalizumab Kullanımı | | p* |
|--|--------------------------|--------------------------|------------------|
| | Var N=19 | Yok N=95 | |
| | Ortanca (1-3. Çeyreklik) | Ortanca (1-3. Çeyreklik) | |
| Yaş (yıl) | 14,0 (10,0-16,0) | 10,0 (6,0-16,0) | 0,125 |
| Ürtiker süresi(ay) | 48,0 (15,0-72,0) | 12,0 (6,0-24,0) | <0,001 |
| Beyaz küre sayısı (/mm ³) | 7905,0 (6332,5-10925,0) | 8310,0 (6750,0-9900,0) | 0,874 |
| Mutlak nötrofil sayısı (/mm ³) | 4345,0 (3265,0-6670,0) | 4150,0 (2860,0-5750,0) | 0,610 |
| Mutlak lenfosit sayısı (/mm ³) | 2780,0 (1937,5-4097,5) | 2970,0 (2400,0-3670,0) | 0,596 |
| Eozinofil sayısı(/mm ³) | 115,0 (47,5-162,5) | 150,0 (90,0-270,0) | 0,040 |
| Eozinofil yüzdesi | 1,2 (0,5-2,1) | 1,9 (1,0-3,1) | 0,040 |
| Hemoglobin (g/dL) | 13,9 (13,0-14,7) | 13,3 (12,6-14,4) | 0,139 |
| Platlet sayısı (10 ³ /mm ³) | 286,0 (250,7-353,0) | 317,0 (275,0-378,0) | 0,112 |
| Serbest T4 düzeyi (ng/dl) | 1,4 (1,2-1,5) | 1,2 (0,1-1,4) | 0,192 |
| Tiroid Stimüle Edici Hormon (mIU/L) | 1,7 (1,3-2,7) | 2,0 (1,3-2,8) | 0,787 |
| İmmünglobulin E (IU/mL) | 383,0 (35,5-691,5) | 90,0 (27,0-213,0) | 0,041 |
| Triptaz (µg/L) | 2,0 (0,7-3,5) | 2,6 (1,6-3,0) | 0,403 |

Hastaların klinik takibinde prognozları (hastalar tamamen düzelmiş,lüzum halinde ilaç kullanıyor, sürekli antihistaminik ihtiyacı var, omalizumab kullanıyor olarak 4 ayrı gruba ayrıldı) ile cinsiyet dağılımları benzerdi (p=0,469). Son durumunda omalizumab kullanan hastaların KSÜ'lü olma oranı diğer gruplara göre anlamlı yüksekti (p=0,015). Hastaların son durumları ile alerjik hastalık, ailede atopi öyküsü, anjiyödem varlığı arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,578, p=0,213, p=0,477) (Tablo 18).

Tablo 18 Kronik Ürtikerli Hastaların Klinik Takipte Hastaların Prognuzu ile Cinsiyet ve Hastalık Özelliklerinin Karşılaştırılması

| Özellikler | Klinik Takipte Hastaların Prognuzu | | | | p* |
|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-----------------------|--------------|
| | Tamamen düzelmiş | Lüzum halinde ilaç kullanıyor | Sürekli AH İhtiyacı Var | Omalizumab Kullanıyor | |
| | N=32 | N=39 | N=24 | N=19 | |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | |
| Cinsiyet | | | | | |
| Kız | 16 (50,0) | 13 (33,3) | 8 (33,3) | 8 (42,1) | 0,469 |
| Erkek | 16 (50,0) | 26 (66,7) | 16 (66,7) | 11 (57,9) | |
| Ürtiker | | | | | |
| Kronik spontan | 26 (81,3) | 25 (64,1) | 16 (66,7) | 19 (100,0) | 0,015 |
| İndüklenebilir | 6 (18,8) | 14 (35,9) | 8 (33,3) | - | |
| Tekrarlama sıklığı | | | | | |
| Her gün | 13 (40,6) | 6 (15,4) | 11 (45,8) | 6 (31,6) | |
| Gün aşırı | 1 (3,1) | 11 (28,2) | 7 (29,2) | 1 (5,3) | |
| Haftada 2'den az | 12 (37,5) | 14 (35,9) | 5 (20,8) | 4 (21,1) | |
| Haftada 3'den az | 6 (18,7) | 8 (20,5) | 1 (4,2) | 8 (42,1) | |
| Alerjik hastalık | | | | | |
| Yok | 25 (78,1) | 33 (84,6) | 18 (75,0) | 17 (89,5) | 0,578 |
| Var | 7 (21,9) | 6 (15,4) | 6 (25,0) | 2 (10,5) | |
| Anafilaksi öyküsü | | | | | |
| Var | 4 (12,5) | 1 (2,6) | 2 (8,3) | 3 (15,8) | - |
| Yok | 28 (87,5) | 38 (97,4) | 22 (91,7) | 16 (84,2) | |
| Ailede atopi öyküsü | | | | | |
| Evet | 6 (18,8) | 13 (33,3) | 7 (29,2) | 2 (10,5) | 0,213 |
| Hayır | 26 (81,3) | 26 (66,7) | 17 (70,8) | 17 (89,5) | |
| Anjiödem | | | | | |
| Var | 10 (31,3) | 15 (38,5) | 10 (41,7) | 4 (21,1) | 0,477 |
| Yok | 22 (68,8) | 24 (61,5) | 14 (58,3) | 15 (78,9) | |

Omalizumab kullanma ihtiyacı olan ve olmayan hastaların eozinofil değeri ve yüzdelere yönelik ROC analizi uygulandı ($p=0,04$) (Şekil 5). Eozinofil değeri cut-off 140 /mm³ için sensitivitesi %66,5, spesifitesi %55 ve eozinofil yüzdesi cut-off %1,25 için sensitivitesi %70, spesifitesi %61 olarak belirlendi.



Şekil 6 Omalizumab Kullanımı ile Eozinofil Değerleri ve Yüzdesi için ROC Eğrileri

Tek antihistaminik ilaçla kontrol altına alınabilen hastaların %18,0'ında (n=18), tek antihistaminikle kontrol altına alınamayıp ikinci ilaç ihtiyacı olanların ise %12'inde (n=3) alerjik hastalık vardı. İkinci ilaç ihtiyacı ile alerjik hastalık varlığı arasında fark yoktu (p=0,222). İkinci ilaç ihtiyacına göre anafeksi öyküsü ve ailede atopi öyküsü varlığı oranları benzerdi (sırasıyla p=0,646, p=0,234) (Tablo 19).

Tablo 19 İkinci İlaç İhtiyacına Göre Hastaların Hastalık Özellikleri

| Özellikler | İkinci İlaç İhtiyacı | | p* |
|-----------------------------------|----------------------|----------|-------|
| | Yok N=89 | Var N=25 | |
| | n (%) | n (%) | |
| Alerjik hastalık | | | |
| Yok | 71 (79,7) | 22 (88) | 0,222 |
| Var | 18 (22,3) | 3 (12) | |
| Alerjik hastalık türü N=21 | | | |
| Alerjik rinit | 11 (52,3) | 1(4,8) | - |
| Astım | 5(23,9) | 2 (9,5)) | |
| Atopik dermatit | 2 (9,5) | - | |
| Anafeksi öyküsü | | | |
| Var | 7 (7,9) | 3 (12) | 0,646 |
| Yok | 82 (92,1) | 22 (88) | |
| Ailede atopi öyküsü | | | |
| Evet | 21 (23,6) | 7 (28) | 0,234 |
| Hayır | 68 (76,4) | 18 (72) | |

Tek antihistaminikle kontrol altına alınamayıp ikinci ilaç ihtiyacı olanların %20,0'sinde (n=1) anti-gliadin paneli pozitif, %80,0'inin (n=4) negatif. Tek antihistaminik ilaçla kontrol altına alınabilen hastaların ise tamamında anti-gliadin paneli negatif. İkinci ilaç ihtiyacı ile anti-gliadin paneli sonucu arasında anlamlı fark yoktu (p=0,250). İkinci ilaç ihtiyacı ile ANA, Antids-DNA, Anti-HCV, TMab, TgAb, C3, C4 sonuçları benzerdi (p>0,05)

Hastaları bazofil sayısı 20 ve altında olan hastalarla 20 üstü olan hastaların omalizumab kullanım oranları ikici ilaç ihtiyaç oranları ve son durumları benzerdi (sırasıyla p=0,813,p=0,230, p=0,632)

Tablo 20 Hastaların Bazofil Sayıları ile Bazı Özelliklerinin Karşılaştırılması

| | Bazofil Sayısı | | p* |
|------------------------------------|----------------|--------------|-------|
| | <20 N (%) | >20 N (%) | |
| Omalizumab kullanımı | | | |
| Var | 6 (15,4) | 12 (17,1) | 0,813 |
| Yok | 33 (84,6) | 58 (82,9) | |
| İkinci ilaç ihtiyacı | | | |
| Yok | 36 (92,3) | 59 (84,3) | 0,230 |
| Var | 3 (7,7) | 11 (15,7) | |
| Son Durum | | | |
| Tamamen düzelmiş | 20 (25,6) | 21 (30,0) | 0,632 |
| Lüzum halinde ilaç kullanıyor | 17 (43,6) | 22 (31,4) | |
| Sürekli antihistaminik ihtiyacı ar | 6 (15,4) | 15 (21,4) | |
| Omalizumab kullanıyor | 6 (15,4) | 12 (17,1) | |

*Ki-kare testi

Tablo 21 Bazofil Sayıları ile Eozinofil ve Ig E Düzeylerinin Korelasyonu

| | Bazofil Sayısı | |
|-------------------|----------------|-------|
| | r | p |
| Eozinofil sayısı | 0,205 | 0,032 |
| Eozinofil yüzdesi | 0,210 | 0,028 |
| Ig E Düzeyi | 0,054 | 0,615 |

r=Spearman Korelasyon Katsayısı

Bazofil sayısı ile eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü düşük düzeyde ilişki saptandı (sırasıyla $r=0,205$, $p=0,032$; $r=0,210$, $p=0,028$). Bazofil sayısı ile Ig E düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,615$) (Tablo 21).

5. TARTIŞMA

Ürtiker, kabarıklık, anjiyoödem veya her ikisinin gelişimi ile karakterize bir durumdur (Zuberbier ve ark. 2022). Altı haftadan uzun süren ürtiker kronik ürtiker olarak tanımlanır. Çocuklarda daha az görülür ve prevalansı % 0.1-% 3 arasında değişmektedir (Kurt ve ark. 2007; Göncü ve ark. 2016).

Yüz on dört hastanın dahil edildiği çalışmamızda yaş ortalaması $11,21 \pm 5,4$, yaş ortancası 11 yıldır. İspanyada yapılan bir çalışmada ortalama yaş 8,8 idi (Sandoval-Ruballos ve ark. 2023). Kore’de yapılan bir çalışmada çalışma popülasyonunun ortalama yaşı $5,96 \pm 4,06$ idi (Kim ve ark. 2022). Ülkemizde 222 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada hastaların yaş ortalaması $10,1 \pm 4,5$ ’tu (Azkur ve ark. 2016). Çalışmamızdaki hastaların yaş aralığı diğer çalışmalara benzerdi. Çalışmamızda en küçük hastamız 1,5 yaş, en büyük hastamız 18 yaşındaydı. Özen ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada en küçük hasta 1 yaş, en büyük hasta 17 yaşındaydı. Yapılan başka bir çalışmada en küçük hasta 8,5 aylıktı (Sahiner ve ark. 2011). Kronik ürtikerin çocukluk çağında her yaşta görülebilen bir hastalık olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda hastalarımızın %60,5’u erkekti. Yapılan başka bir çalışmada kronik ürtikerli hastaların %46’sı erkekti (Sandoval-Ruballos ve ark. 2023). Kore’de KÜ’lü 253 hastayla yapılan bir çalışmada hastaların %56’sı erkekti. (Park ve ark. 2019). Yapılan başka bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde çalışmada erkeklerde görülme sıklığı % 46-56 arasında değiştiği bildirilmiştir. (Jirapongsananuruk ve ark. 2010; Sahiner ve ark. 2011; Azkur ve ark. 2016). Yine ülkemizde yapılan 141 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %69’u erkekti (Özen ve ark. 2022). Literatürdeki veriler ve bulgularımız çocukluk çağında KÜ görülme sıklığının her iki cinsiyette de benzer olduğunu düşündürmektedir.

Ürtiker ve anjiyoödem benzer patofizyolojik mekanizmayla gelişmektedir. Tedavisi aynıdır ancak izole anjiyoödem ile başvuran hastaları herediter anjiyoödem açısından değerlendirmek gerekmektedir (Bork ve ark. 2000; Kozel ve ark. 2001; Kaplan ve Greaves 2005). Yapılan bir çalışmada 185 kronik ürtikerli hastanın yarısına anjiyoödem eşlik etmekteydi (Sandoval-Ruballos ve ark. 2023). Tayland’da yapılan 94 kronik ürtikerli çocuğun dahil edildiği çalışmada ürtiker ve anjiyoödem birlikteliği % 51 olarak bulunmuştur (Jirapongsananuruk ve ark. 2010). Portekiz’de yapılan başka bir çalışmada ise KÜ’lü hastaların %6’sında anjiyoödem mevcuttu (Coelho ve ark. 2022). Yapılan bir metanaliz; anjiyoödem KSÜ’lü hastaların üçte birinden fazlasını etkilediği, ancak bireysel çalışmalardaki prevalansın yüzde 5 ile 67 arasında değiştiğini göstermiştir (Weerasubpong ve ark. 2023). Türkiye’de

yapılan diğerk çalışmalarda da kronik ürtikerli hastalarda anjiyoödem oranı %42,4-53,4 arasında olduğu görüldü (Sahiner ve ark. 2011; Azkur ve ark. 2016). Çalışmamızdaki hastaların % 65,8' inde sadece ürtiker, % 34,2'sinde ürtiker ve anjiyoödem birlikte idi ve sadece anjiyoödem ile başvuran bir hasta vardı.

Kore'de yapılan ve 4076 çocuğun geriye dönük olarak incelendiği bir çalışmada kronik ürtikerli hastaların %60'ının indüklenebilir ürtiker olduğu saptanmıştır (Lee ve ark. 2017). İspanyada yapılan 185 çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %74ü KSÜ'ydü (Sandoval-Ruballos ve ark. 2023). Yine Kore'de yapılan 253 hastanın dahil edildiği bir çalışmada kronik ürtikerli hastaların %68.8'i KUU, %31.2'si KSÜ olarak değerlendirilmiştir (Park ve ark. 2019). Azkur ve arkadaşlarının (2016) yaptığı 222 çocuk hastanın değerlendirildiği çalışmada ise bu çalışmaların aksine KSÜ oranı %59,9 olarak bulunmuştur. On çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde de KSÜ oranı %85,1, KUU oranı %14,9 bulunmuştur (Trevisonno ve ark. 2015). Çalışmamızda hastaların %75,4'ünde kronik spontan, %24,6'sında indüklenebilir ürtiker vardı. Literatürde KSÜ ve KUU oranı farklı olmakla birlikte bizim çalışmamızda olduğu gibi KSÜ oranlarının daha yüksek olduğu görüldü. Kore'de yapılan çalışmalarda KUU oranlarının yüksek olmasının çevresel ve genetik faktörler kaynaklı olabilir.

Çalışmamızda kronik ürtikeri olan 114 hastanın %18,4'ünde alerjik hastalık vardı, %57,1'inde alerjik rinit, %33,3'ünde astım, %9,5'inde atopik dermatit vardı. Ülkemizde 141 hastayla yapılan bir çalışmada başvuru anında 63'ünde (%44,5) eşlik eden atopik hastalık mevcuttu, bunların %17,7'si alerjik rinit ve %10,6'sı astım idi (Özen ve ark. 2022). Yapılan başka bir çalışmada hastaların %67,7 sinde astım ve/veya ilişkili rinit, %41,9 unda atopik dermatit mevcuttu (Coelho ve ark. 2022). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise hastaların %10,1'inde astım, %7,1'inde alerjik rinit ve %2'sinde atopik dermatit olduğu bildirilmiştir (Sahiner ve ark. 2011). Bu çalışmalarda KÜ'lü hastalarda en sık görülen atopik hastalık astım olmasına rağmen çalışmamızda en sık alerjik rinit olarak bulundu. Alerjik rinit oranının çalışma grubumuzda daha yüksek olması, alerjik rinitin genel popülasyonda daha sık görülen bir hastalık olması ile uyumlu olduğu düşünölmektedir.

Hastalarımızın %24,6'sında ailede atopi öyküsü vardı. Thadchanamoorthy ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada hastaların yaklaşık %90'ında konjonktivit, rinit, egzama ve bronşiyal astımın bir veya birkaçının belirtilerini içeren pozitif bir aile öyküsü vardı. Singapur'da yapılan bir çalışmada yüzde 45,7 olarak bildirildi (Jirapongsananuruk ve ark. 2010). Bu çalışmaların aksine Coelho ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada atopi öyküsü

%6,5, ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda %9-10 gibi daha düşük bulunmuştur (Sahiner ve ark. 2011; Azkur ve ark. 2016). Ailede atopi öyküsü yapılan çalışmalarda değişkenlik göstermekte olduğundan kronik ürtiker için predispozan bir faktör olmadığı düşünülebilir.

Kronik ürtikerli hastalarda etiolojide enfeksiyonlar, gıdalar, gıda katkı maddeleri, ilaçlar, otoimmünite, böcek sokmaları, endokrin hastalıklar, stres bulunmakta olup hastaların büyük bir çoğunluğunda bir sebep bulunamaz ve bu hastalar kronik idiyopatik ürtiker olarak tanı alır (Zuberbier ve ark. 2022). Kronik ürtikerle başvuran hastalarda bu sebeplere yönelik ayrıntılı laboratuvar testlerinin yapılması önerilmemektedir. Testlerin öykü, fizik muayene ve aile öyküsüne göre şüphelenilen bir hastalık varsa ona göre seçilmesi ve/veya tedaviye yanıt alınamayan olgulara yapılması önerilmektedir (Zuberbier ve ark. 2022).

Kronik ürtikerli hastalarda bakılan tam kan sayımı sonuçları genellikle normaldir ancak eozinofilinin olup olmadığını değerlendirmek önemlidir (Powell ve ark. 2015). Hastalarda atopik hastalık ya da paraziter enfeksiyonlar açısından eozinofili olup olmadığı değerlendirilmelidir (Powell ve ark. 2015). Bizim çalışmamızda ayrıntılı etiyojolojiye yönelik tetkiklerin tüm hastalara yapılmadığı görüldü ancak tedaviye yanıtız hastalarda etiyojoloji araştırıldı. Hastaların % 95i'ne tam kan sayımı yapılmış olup bunlarda en sık saptanan anormallikler eozinofili, lenfopeni lökositozdu. Lenfopeni, nütropeni ve bazofili gibi saptanan anormalliklerin hiçbirinde KÜ ile nedensel bir ilişki bulunmadı. KSÜ'lü hastaların eozinofil sayısı ortancası ve eozinofil yüzdesi, indüklenebilir ürtikeri olan hastaların ortancasından anlamlı düşüktü ve bulgularımız literatürle uyumluydu.

Azkur ve arkadaşlarının (2016) yaptığı çalışmada hastaların %19,5'inde kronik başka bir hastalık, %1'inde otoimmün bir hastalık tanısı vardı. Pediatrik hastalarda KÜ ile otoimmün hastalık arasındaki ilişki üzerine araştırmalar oldukça sınırlıdır, Kim ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada ANA pozitifliği olan üç olgu olmasına rağmen KÜ ile otoimmün hastalıklar arasında ilişki bulamamışlardır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada KÜ'lü hastaların %15,6'sının başvuru anında başka bir kronik hastalığı mevcut olduğu ve üç hastada otoimmün hastalıklar mevcut olduğu bildirilmiştir, bunlar; Henoch-Schonlein vaskülit, Hashimoto tiroiditi ve immün trombositopenik purpuradır (Özen ve ark. 2022). Çalışmamızdaki kronik ürtikerli hiçbir hastada kronik ve otoimmün hastalık, tetikleyici enflamatuar süreç yoktu. Sadece bir hastada tedavi edilmeyen akut otitis media mevcuttu, uygun antibiyotik tedavisi sonrası hastanın semptomları düzelmişti. Literatüre ve çalışmamıza bakıldığında kronik hastalıkların ürtikeri tetikleyebileceği ancak KÜ ve kronik hastalık arasında net bir nedensellik ilişkisinin olmadığı

düşünülebilir, KÜ'nün otoimmüniteyle ilişkisi için daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Otoimmün tiroid hastalığı ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklar, KÜ olan erişkin hastalarda yaygındır (Confino-Cohen ve ark. 2012; Magen ve ark. 2015). Çalışmamızda tiroid otoantikor bakılan hastalarda %3, gliadin panel bakılan hastalarda %5 pozitiflik oranı saptandı. Yapılan bir çalışmada hastaların %42'sinde otoantikor pozitifliği mevcuttu (Ari ve ark. 2020). Ülkemizde 80 KÜ'lü hastayla yapılan bir çalışmada, ANA bakılan 50 hastanın % 33'ünde, tiroid otoantikor bakılan 60 hastanın %20,3'ünde pozitiflik saptanmıştır (Arikoğlu 2017). Levy ve arkadaşlarının (2003) 7,5 yıllık bir süre içinde yaptığı çalışmada kronik ürtikerli 187 çocuğun % 4.3'ünde tiroid otoantikor seviyelerinin çalışmamıza benzer şekilde raporlanmıştır. Çalışmamızda kronik ürtikeri olan hastaların % 28,8'inde ANA pozitifliği. Park ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada ANA-pozitiflik oranı %25 olup, bu oran daha önce sağlıklı çocuklar için bildirilen orandan %6-14 daha yüksekti. Azkur ve arkadaşlarının (2016) yaptığı çalışmada ise kronik ürtikerli hastalarının %7,1'inde tiroid oto antikor, %4 ANA pozitifliği görüldü. Çalışmamızda kronik ürtiker prognozu ile otoimmün hastalıklar arasında bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni otoantikor bakılan hasta sayısının, KÜ ile otoantikor arasında ilişkinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi için yetersiz olması olabilir.

Besin alerjisi kronik ürtikerin az görülen bir nedenidir (Sackesen ve ark. 2004; Konstantinou ve ark. 2011; Nwaru ve ark. 2014). Çocuklarda daha sık görülmektedir. Özen ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada besin alerjisi şüphesi olan hastalar deri prick testi veya sptIgE ile değerlendirildiği, tüm pozitif test sonuçlarının sensitizasyon olarak kabul edildiği ve hastalarda gıda alerjileri ile KÜ arasında herhangi bir ilişki gösterilemediği bildirilmiştir. Daha önce erişkinlerde yapılan birkaç çalışmada, normal sağlıklı bireylere kıyasla kronik ürtikerli hastalarda değişken alerjenlere karşı duyarlılık prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Song ve ark. 2013; Bains ve Dogra 2015). Hastalarımızın %62'sine besin ve inhaler prick testi yapılmış veya spesifik IgE bakılmıştı. Bulunan pozitiflikler duyarlılık olarak değerlendirilmiş ve kronik ürtiker sebebi olarak düşünülmemiştir. Çalışmamızda 80 hastaya prick testi yapıldı ve 27'sinde en az bir alerjene pozitiflik saptandı. Ailelerin çoğunluğu gelişen ürtikerin besin alerjisi ile ilişkili olduğuna inanmaktadır. Sıklıkla birinci basamak hekimler hastaları alerji testi yapılması amacıyla hastanelere sevk etmektedir. Aslında besin alerjisi düşünülmeyen hastalara deri testi yapılması veya spesifik IgE bakılması önerilmemektedir (Caffarelli ve ark. 2019).

Kronik ürtikerin tedavisiyle ilgili verilere bakıldığında hastalarımızın yaklaşık %62,3'ünün bir ikinci kuşak antihistaminik ilaç kullandığı, %12,3'nün ise ikili ikinci kuşak antihistaminik tedavi aldığı görüldü. Hastalarımızın %16,7'sine ise 2. kuşak antihistaminik tedavi ile düzelmemiş ve omalizumab tedavisi eklenmek zorunda kalınmıştı. Özen ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada hastaların sadece üçte biri standart doz antihistaminikler ile iyileşirken, diğerleri yüksek doz antihistaminikler, çoklu antihistaminikler veya omalizumab gibi bazı ilaçları eklemek zorunda kalındı. Lee ve arkadaşları (2016) tarafından yapılan bir çalışmada KSÜ tedavisinde, kronik ürtikerle takipli çocukların %96,9'u ikinci kuşak antihistaminiklerle semptomlarında kontrol sağladı. Potter ve arkadaşlarının (2016) yaptığı çalışmada yaş ve kiloya göre standart dozlarda desloratadin ve rupatadin ile tedaviyi karşılaştıran bir çift-kör randomize kontrollü çalışma, 2-11 yaş arası çocuklarda bu antihistaminiklerin plaseboya üstünlüğünü göstermiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların %83,4'ünün literatüre uygun olarak antihistaminik tedavisi ile semptomları kontrol altına alınmıştı.

Tsabouri ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada 6 yaşın altındaki çocuklarda tercih edilen antihistaminin setirizin olduğunu göstermiştir. Lee ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışma setirizin ile 12 haftalık tedavi programının levosetirizinden daha etkili olduğunu gösterdi. İtalya'da 2-6 yaş arası 62 çocuk üzerinde yapılan çift kör, çok merkezli bir çalışma, setirizinin ürtiker semptomları (eritem, papüller, ödem, kaşıntı) üzerinde etkisini oksatomit tedavisi ile karşılaştırıldığında daha güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir (La Rosa ve ark. 2001). Çalışmamızda kronik ürtikerli hastaların %80,7'sine ilk ilaç olarak setirizin, %6,1'inde feksofenadin, %4,4'ünde levosetirizin, %3,5'ine hidrosizin başlandığı saptandı

Kronik ürtikerin takibinde önemli olan diğer bir öge ise hastalığın süresidir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ortalama ürtiker süresi 16 haftaydı (Özen ve ark. 2022). Şahiner ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında bu süre 2,5 yıl iken, başka bir çalışmada ürtiker süresi ortancası 5,5 ay olarak bildirilmiştir (Azkur ve ark. 2016). Kore'de yapılan bir çalışmada ortanca ürtiker süresi 10,2 aydı (Park ve ark. 2019). Görüldüğü gibi KÜ süresi merkezler arasında bile büyük farklılık göstermektedir. Çalışmamızda kronik ürtikerin ortanca süresi 12 aydı. Omalizumab ihtiyacı olan hastaların remisyon zamanının 48 aya kadar uzadığı belirlendi.

Hastalarımızın %16,7'si ikinci kuşak antihistaminiklere yanıt vermedi ve omalizumab tedavisine geçildi. İnatec KSÜ'yle takipli, omalizumab alan hastalarımızın tedaviye iyi yanıt verdiğini ve % 95'inin semptomlarda rahatlama sağladığını bulduk, omalizumab alan 19

hastamızdan yalnızca birinde tedaviye tam yanıt sağlanamadı. Hiçbir hastamızda omalizumab dışında ek immün süpresif tedavi ihtiyacı olmadı. Yapılan bir çalışmada kronik ürtikerle takipli çocukların sadece %10'unun yüksek doz antihistaminiklerle tedavi edilmesine rağmen omalizumab tedavisine ihtiyaç duyduğu, omalizumab alan hastaların %57'sinin tam yanıt, %43'ünün kısmi yanıt verdiği görülmüştür (Gabrielli ve ark. 2020). Ari ve arkadaşlarının (2020) yaptığı çalışmada hastaların omalizumaba %84 yanıt verdiği ve %16'sının yanıtı olmadığı bildirilmiştir. Bu vakalarda, siklosporin A dördüncü basamak tedavi olarak etkili olmuştur. Manzoor ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışma omalizumabın, yüksek doz H1-antihistaminikler de dahil olmak üzere birçok tedaviye dirençli yetişkin ve pediyatrik hastalar için etkili bir tedavi olduğunu desteklemektedir. Bütün bu çalışmaların ortak özelliği inatçı KSÜ'de omalizumabın semptomları düzeltmede etkin ve faydalı bir ilaç olduğu düşünülebilir.

Coelho ve arkadaşlarının (2022) yaptığı bir çalışmada 27 spontan KÜ vakasının %62.9 sinde araştırma için yapılan geniş tahlillerin (tam kan sayımı, sedimantasyon hızı, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyonu, idrar testi ve idrar kültürü, dışkıının parazitolojik muayenesi, ANA, tiroid antikoru ve fonksiyonu, çölyak hastalığı taraması ve gıda alerjisinden şüpheleniliyorsa cilt testleri) sonuçları normaldir. Erişkinlerde 130 hastayla yapılan bir çalışmada kan sonuçlarının %68'inin normal olarak sonuçlandı (Kozel ve ark. 2003). Çalışmamızda da benzer şekilde kan parametreleri çoğunlukla normal olarak sonuçlandı. Kronik ürtikerin bu parametrelerden etkilenmediği ve hastalığın remisyonuyla ilişkili olmadığı düşünülebilir.

Çalışmamızda kronik spontan ve indüklenebilir ürtikerli hastaların tam kan sayımı, ANA, Antids-DNA, Anti-HCV, TMab, TgaB, C3, C4 sonuçları benzerdi. Bu kan parametrelerini ve klinik özelliklerini KUU ve KSÜ olan hastalarda, omalizumab alan ve almayan hastalarda ve hastaların son durumlarına göre kıyasladık ancak anlamlı bir farklılık saptayamadık. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada hastanın son durumlarıyla hastanın yaşı, cinsiyeti, otoantikör pozitifliği, eozinofil sayısı, ailede atopi öyküsü, atopik, kronik veya otoimmün hastalık varlığı karşılaştırılmış anlamlı bir fark bulunamamıştır (Özen ve ark. 2022). Bu parametrelerin hastalığın seyrinde bir etkisinin olmadığı görüldü.

Eozinofil düşüklüğü enfeksiyon, malignite, stres ve kortikosteroidler veya kemoterapi gibi ilaçlarla bağlantılıdır ve inflamatuvar hastalıklarda ortaya çıkabilir. Hastalarımızın bakılan tam kan sayımına göre %23,7'sinde lökositöz %1,8'inde nötropeni, %7,9'unda nütrofil,

%2,6'sında lenfositoz vardı. Hastaların %12'sinde eozinofil düşüklüğü, %9'unda eozinofili saptandı. Lökopenisi ve lenfopenisi olan hasta yoktu. Ayrıca omalizumab kullanan hastaların eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi ortancası omalizumab kullanmayan hastalara göre anlamlı düşüktü ($p=0,040$). KSÜ'lü hastalarda eozinofil değeri $135/\text{mm}^3$ altında iken %60 ve eozinofil yüzdesi % 1,25 altında iken %70 oranında omalizumab kullanma ihtiyacı gelişti. Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda eozinopeninin KSÜ'de yaygın olduğu, genel popülasyonda nadir görülen bir anormallik olduğu düşünülmektedir. Shah ve arkadaşlarının (2016) İngiliz popülasyonundaki 775.231 deneğin sadece %5'inde (44.112) eozinofil düşüklüğü olduğunu bildirmiştir. İspanya'da 185 hastanın dahil edildiği bir çalışmada daha yüksek kan eozinofil sayısının çocuklarda remisyon açısından daha iyi bir prognoz ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Sandoval-Ruballos ve ark. 2023). Aynı şekilde Kolkhir ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında KSÜ'lü hastalarda eozinopeni, tip IIb otoimmünite, yüksek hastalık aktivitesi ve tedaviye zayıf yanıt ile ilişkili bulunmuştur. Eozinofillerin biyobelirteç olarak KSÜ'nün patogeneze katkılarının araştırılması gerektiği bildirilmiştir. Çalışmamız literatürle uyumlu olarak eozinofil sayısının ürtikerin prognozu hakkında önemli yardımcı bir bulgu olduğu belirlendi.

Çalışmamızda IgE düzeyi ise omalizumab kullanan hastalarda kullanmayanlara göre anlamlı yüksekti. Votto ve arkadaşları (2022) total serum IgE'yi yetişkinlerde omalizumab yanıtının en güvenilir belirleyicisi olarak tanımlamıştır. Yine Çin'de erişkinlerde yapılan başka bir çalışmada başlangıçtaki toplam IgE düzeyleri daha yüksek olan ve hastalık süresi daha uzun olan hastaların omalizumab tedavisinin kesilmesinden sonra nüksetme olasılığı daha yüksek olduğu bulunmuştur (Chen ve ark. 2020). Başka bir çalışmada KÜ'lü çocuklarda, daha yüksek toplam serum IgE, hastalığın anlamlı olarak daha uzun sürmesi ile ilişkilendirilmiştir (Kim ve ark. 2022). Çalışmamız literatür verilerini destekler şekilde düşük eozinofil düzeyi ve yüksek IgE düzeylerinin çocuklarda inatçı KSÜ ve hastalığın prognozuyla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Bazopeni, bir dizi çalışmada aktif bir hastalıkla ve daha yüksek ÜAS ile ilişkilendirilmiştir. (Asero ve ark. 2021) Grattan ve arkadaşlarının (2003) yaptığı çalışmada kronik ürtikerde bazopeni olduğu ve bazofil sayılarının ürtikerin ciddiyeti ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur. Uysal ve arkadaşları (2016) 230 hastayla yaptıkları çalışmada kan bazofil sayılarını ürtikerli çocuklarda düşük bulmuştur. Yapılan başka bir çalışmada KSÜ hastalarında hastalık şiddetindeki aralıklı iyileşmeler, artan bazofil sayıları ile ilişkili bulunmuştu (Oliver ve

arkadaşları 2015). Netchiporouk ve arkadaşları yaptıkları çalışmada %60 oranında bazopeni saptadılar ve bazopeni KÜ şiddeti ile ilişkilendirilmişti (Netchiporouk ve ark. 2023). İspanya’da yapılan başka bir çalışmada aktif KÜ hastalarında ÜAS ile dolaşımdaki bazofil sayıları arasında negatif bir korelasyon olduğu ve bazopeninin KSÜ grubunda anlamlı derecede daha sık olduğu bulunmuştur (Sandoval-ruballos ve ark. 2023). Bizim çalışmamızda hastaların 24’ünde (%22) bazopeni saptandı, literatürdeki verilerin aksine bazopenisi olan hastaların ikinci ilaç ve omalizumab ihtiyacı ile bağlantı kurulamadı.

Çalışmamız kronik ürtikerli hastaları değerlendiren 10 yıllık verileri içeren retrospektif bir çalışmadır ve bölgemizin verileri sunması açısından önemlidir Bölgemize ait etyolojik faktörler, tedavi tercihleri ve yanıtları, dirençli vakaların genel özellikleri belirlenmiştir. Çalışmamız düşük eozinofil düzeyi ile yüksek IgE düzeylerinin çocuklarda inatçı KSÜ’yle ve hastalığın prognozuyla ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Bu konuda literatüre katkıda bulunduğumuzu düşünüyoruz.

Sonuç olarak, çalışmamızda hastaların laboratuvar testlerinin büyük oranda normal bulunması veya KÜ ile ilişkisinin olmaması, tüm hastalarda detaylı tetkiklere gerek olmadığını düşündürmektedir. Laboratuvar testlerinin klinik bulgusu olan şüpheli vakalar ve/veya uzamış veya tedaviye dirençli hastalığı olan vakalarla sınırlandırılması daha uygun olacaktır. Güvenilir prognoz belirteçlerini tanımlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

1. Hastaların yaş ortancası 11,00 (6,00-16,00) yıl olan, %39,5'i (n=45) kız, %60,5'i (n=69) erkekti.
2. Hastaların %75,4'ünde (n=86) kronik spontan, %24,6'sında (n=28) indüklenabilir ürtiker vardı.
3. Hastaların %18,4'ünde (n=21) alerjik hastalık vardı. Alerjik hastalık bulunan 21 hastanın %57,1'inde (n=12) alerjik rinit, %33,3'ünde (n=7) astım, %9,5'inde (n=2) atopik dermatit vardı. Hastaların %8,8'inde (n=10) anafilaksi öyküsü, %24,6'sında (n=28) ailede atopi öyküsü vardı.
4. Hastaların bakılan tam kan sayımına göre %23,7'sinde (n=27) lökositöz, %1,8'inde (n=2) nötrojeni, %7,9'unda (n=9) nötrofili, %2,6'sında (n=3) lenfositöz vardı. Hastaların %9,6'sında (n=11) eozinopeni, %5,3'ünde (n=6) eozinofili saptandı. Lökopenisi ve lenfopenisi olan hasta yoktu.
5. KSÜ'lü hastaların eozinofil sayısı ortancası ve eozinofil %si, indüklenabilir ürtikeri olan hastaların ortancasından anlamlı düşüktü (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,017$).
6. Kronik spontan ve indüklenabilir ürtikerli hastaların WBC, ANS, ALS, Hgb, Plt, CRP, T4, TSH, Ig E, triptaz düzeyleri ve ANS/ALS oranı benzerdi ($p>0,05$).
7. 80 hastaya prick testi yapılmıştı ve bu hastaların 27'sinde en az bir alerjene karşı pozitiflik saptandı.
8. Kronik ürtikerli hastaların %14,5'inde ot-polen karışımına, %12,2'sinde kaz ayağı otuna, %9,6'sında kediye karşı alerjileri olduğu saptandı.
9. Hastaların %21,9'ünde (n=25) ikinci ilaç ihtiyacı olduğu tespit edildi.
10. Hastaların %28,1'inin (n=32) tamamen düzeldiği, %34,2'sinin (n=39) lüzum halinde ilaç kullandığı, %21,1'inin (n=24) sürekli antihistaminik ihtiyacı olduğu, %16,7'sinin (n=19) omalizumab kullandığı saptandı.
11. Omalizumab kullanan hastaların ortanca yaşı 14,0, omalizumab kullanmayanların ortanca yaşı 10,0 idi. Omalizumab kullanma ile hastaların yaşları arasında fark yoktu ($p=0,125$).
12. Omalizumab kullanım durumu ile alerjik hastalık, anafilaksi öyküsü, ailede atopi öyküsü varlığı arasında anlamlı fark saptanmadı.

13. Hastaların omalizumab kullanım durumu ile laboratuvar parametreleri (anti-gliadin panel, ANA, Antids-DNA, Anti-HCV, TMab, TgAb, C3, C4) arasında anlamlı fark saptanmadı.
14. Omalizumab kullanan hastaların eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi ortancası omalizumab kullanmayan hastalara göre anlamlı düşüktü ($p=0,04$).
15. Omalizumab ihtiyacı olan hastalarda kullanmayanlara göre IgE düzeyi anlamlı yüksekti ($p=0,041$).
16. Omalizumab kullanan hastaların eozinofil değeri cut-off 140 /mm³ için sensitivitesi %66,5, spesifitesi %55 ve eozinofil yüzdesi cut-off %1,25 için sensitivitesi %70, spesifitesi %61 olarak belirlendi.
17. Hastaların 24'ünde (%22) bazopeni saptandı, bazopenisi olan hastaların ikinci ilaç ve omalizumab ihtiyacı ile bağlantı kurulamadı.
18. İkinci ilaç ihtiyacı ile ANA, Antids-DNA, Anti-HCV, (TMab), TgAb, C3, C4 sonuçları benzerdi ($p>0,05$).

7. KAYNAKÇA

- Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(4):599-14.
- Ari A, Levy Y, Segal N, Maoz-Segal R, Benor S, Broides A, *et al.* Efficacy of omalizumab treatment for pediatric chronic spontaneous urticaria: A multi-center retrospective case series. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(6):1051-54.
- Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Sackesen C, Sahiner UM, Cavkaytar O, Sekerel BE *et al.* Parasitic infections in children with chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;171(2):130-5.
- Arıkoğlu T. Çocukluk çağındaki kronik ürtikerli olguların etiyolojik açıdan değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2017;12(4):251-7.
- Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(5):386-90.
- Asero R, Tedeschi A, Marzano AV, Cugno M. Chronic spontaneous urticaria: immune system, blood coagulation, and more. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(3):229-31.
- Aşkın Ö, Bayazit S, Ferhatoğlu ZA, Engin B. The efficacy of omalizumab therapy in chronic inducible urticaria. *J Turk Acad Dermatol* 2022;16(1):1-5
- Atwa MA, Emara AS, Youssef N, Bayoumy NM. Serum concentration of IL-17, IL-23 and TNF- α among patients with chronic spontaneous urticaria: association with disease activity and autologous serum skin test. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(4):469-74.
- Azkur D, Civelek E, Toyran M, Mısırlıoğlu ED, Erkoçoğlu M, Kaya A, *et al.* Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(6):450-7.
- Bains P, Dogra A. Skin prick test in patients with chronic allergic skin disorders. *Indian J Dermatol.* 2015;60(2):159-64.

- Balp MM, Weller K, Carboni V, Chirilov A, Papavassilis C, Severin T *et al.* Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(6):630-6.
- Ben-Shoshan M, Blinderman I, Raz A. Psychosocial factors and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Allergy.* 2013;68(2):131-41.
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, *et al.* The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1270-77.
- Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000;356(9225):213-7.
- Boubouka CD, Charissi C, Kouimintzis D, Kalogeromitros D, Stavropoulos PG, Katsarou A. Treatment of autoimmune urticaria with low-dose cyclosporin A: A one-year follow-up. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(1):50-54.
- Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol.* 2019;10:627.
- Bruno G, Andreozzi P, Graf U. Exercise-induced urticaria angioedema syndrome: a role in gastroesophageal reflux. *Proceedings of the international symposium on urticaria.* Bari, Milan: Editrice CSH;1998:85-89.
- Brüske I, Standl M, Weidinger S, Klümper C, Hoffmann B, Schaaf B, *et al.* Giniplus And Lisapplus Study Groups. Epidemiology of urticaria in infants and young children in Germany--results from the German LISApplus and GINIplus Birth Cohort Studies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(1):36-42
- 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 Derm Venereol.* 2013;93(3):268-272
- Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, Duse M, Bergamini M, Simeone G *et al.* Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr.* 2019 15;45(1):101.
- Cantarutti A, Donà D, Visentin F, Borgia E, Scamarcia A, Cantarutti L, *et al.* Epidemiology of frequently occurring skin diseases in Italian children from 2006 to 2012: a retrospective, population-based study. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(5):668-78.

- Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Buyuktiryaki B, Sekerel BE, Sackesen C, Soyer OU. Challenge-proven aspirin hypersensitivity in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2015;70(2):153-60.
- Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Pacharn P, Visitsunthorn N, Vichyanond P *et al*. The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):663-68.
- Chen YD, Maurer M, Yu M, Tu P, Zhao ZT. Addition of omalizumab to antihistamine treatment in chronic urticaria: A real-world study in China. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(2):217-19.
- Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chen TT, Chang YT. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol*. 2012;148(1):103-8.
- Coelho I, Neto B, Bordalo D, Jacob S. Urticaria in a pediatric population: a portuguese single-center cohort report. *Cureus*. 2022;14(7):26659.
- Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1307-13.
- Cornillier H, Giraudeau B, Munck S, Hacard F, Jonville-Bera AP, d'Acremont G, *et al*. Chronic spontaneous urticaria in children -a systematic review on interventions and comorbidities. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(3):303-10.
- Cousin M, Chiriak A, Molinari N, Demoly P, Caimmi D. Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(7):743-48.
- Cömert Erkılınç A. Ürtiker ve antihistaminler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. 2015; 8: 67-75.
- Dalal I, Levine A, Somekh E, Mizrahi A, Hanukoglu A. Chronic urticaria in children: expanding the "autoimmune kaleidoscope". *Pediatrics*. 2000;106(5):1139-41.
- de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014 7;10(1):24.
- Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Esposito-Pellitteri M, Ditta V, Lo Bianco C. Is there a role for antileukotrienes in urticaria? *Clin Exp Dermatol*. 2006 ;31(3):327-34.

- Doong JC, Chichester K, Oliver ET, Schwartz LB, Saini SS. Chronic idiopathic urticaria: systemic complaints and their relationship with disease and immune measures. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 ;5(5):1314-18.
- Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, Sterba PM, Saini SS. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *J Invest Dermatol.* 2008;128(8):1956-63.
- Ehlers I, Niggemann B, Binder C, Zuberbier T. Role of nonallergic hypersensitivity reactions in children with chronic urticaria. *Allergy.* 1998;53(11):1074-77.
- Gabrielli S, Le M, Netchiporouk E, Miedzybrodzki B, Baum S, Greenberger S, Staubach-Renz P, *et al.* Chronic urticaria in children can be controlled effectively with up dosing second-generation antihistamines. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(6):1535-37.
- Ghaffari J, Farid Hossaini R, Rafatpanah H, Jabbari Azad F, Shahmohammadi S. Chronic urticaria in children: etiologies, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *J. Pediatr.* 2013;1(2):55-68.
- Giménez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo- controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(9):1088-91.
- Göncü EK, Aktan Ş, Atakan N, Bülbül Başkan E, Erdem T, Koca R, *et al.* All authors have contributed on an equal basis to this article. The Turkish Guideline for the Diagnosis and Management of Urticaria-2016. *TURKDERM.* 2016; 50(3): 82-98
- Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet.* 1992 2;339(8801):1078-80.
- Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy.* 2009;64(4):605-12.
- Guo Y, Li HM, Zhu WQ, Li Z. Role of *Helicobacter pylori* eradication in chronic spontaneous urticaria: a propensity score matching analysis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021; 14:129-136.

- Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83(3):428-36.
- Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Visitsunthorn N, Vichyanond P. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: a prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(3):508-14.
- Kaplan AP. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012; 4(6): 326-31.
- Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53(3): 373-88.
- Kaplan AP, Spector SL, Meeves S, Liao Y, Varghese ST, Georges G. Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(6):662-69.
- Kim HA, Hyun MC, Choi BS. Natural history and influencing factors of chronic urticaria in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2022;14(1):73-84.
- Kolkhir P, Kovalkova E, Chernov A, Danilycheva I, Krause K, Sauer M, *et al.* Autoimmune chronic spontaneous urticaria detection with IgG anti-TPO and total IgE. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(11):4138-46.
- Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy.* 2009;64(9):1256-68.
- Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren J, *et al.* Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med.* 2005 25;165(14):1637-42.
- 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2):245-51.
- Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(3):409-16.
- Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(3):387-91.

- Kumaran MS, Mahajan R, Goyal N, Parsad D. Clinico-epidemiological features of chronic urticaria in children: A retrospective analysis of 296 children from a tertiary care institute in Northern India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2020;86(1):50-4.
- Kurt E, Metintas S, Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S *et al.* PARFAIT Study of Turkish Thoracic Society Asthma-Allergy Working Group. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: Results of a multicentric cross-sectional study in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(7):566-74.
- La Rosa M, Leonardi S, Marchese G, Corrias A, Barberio G, Oggiano N, *et al.* Double-blind multicenter study on the efficacy and tolerability of cetirizine compared with oxatomide in chronic idiopathic urticaria in preschool children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87(1):48-53.
- Lee CF, Sun HL, Lu KH, Ku MS, Lue KH. The comparison of cetirizine, levocetirizine and placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(5):493-99.
- Lee SJ, Ha EK, Jee HM, Lee KS, Lee SW, Kim MA, *et al.* Prevalence and Risk Factors of Urticaria With a Focus on Chronic Urticaria in Children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(3):212-19.
- Lee XH, Ong LX, Cheong JY, Sultana R, Rao R, Lim HH, Ding XM, *et al.* A stepwise approach in the management of chronic spontaneous urticaria in children. *Asia Pac Allergy.* 2016;6(1):16-28.
- Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child.* 2003;88(6):517-19.
- Liu TH, Lin YR, Yang KC, Chou CC, Chang YJ, Wu HP. First attack of acute urticaria in pediatric emergency department. *Pediatr Neonatol.* 2008;49(3):58-64.
- Liu TH, Lin YR, Yang KC, Tsai YG, Fu YC, Wu TK, *et al.* Significant factors associated with severity and outcome of an initial episode of acute urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(7):1043-51.
- Magen E, Waitman DA, Dickstein Y, Davidovich V, Kahan NR. Clinical-laboratory characteristics of ANA-positive chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(2):138-44.

- Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, *et al.* The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780-02.
- Magerl M, Pisarevskaja 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.
- Mahesh PA, Pudupakkam VK, Holla AD, Dande T. Effect of warfarin on chronic idiopathic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(2):187-189.
- Makris M, Maurer M, Zuberbier T. Pharmacotherapy of chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(18):2511-19.
- Manzoor H, Razi F, Rasheed A, Sarfraz Z, Sarfraz A, Robles-Velasco K, *et al.* Efficacy of different dosing regimens of Ige targeted biologic omalizumab for chronic spontaneous urticaria in adult and pediatric populations: a meta-analysis. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(12):2579.
- Maurer M, Church MK, Gonçalo M, Sussman G, Sánchez-Borges M. Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29 Suppl 3:16-32.
- Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*. 2014;73(1):57-62.
- Netchiporouk E, Sasseville D, Moreau L, Habel Y, Rahme E, Ben-Shoshan M. Evaluating comorbidities, natural history, and predictors of early resolution in a cohort of children with chronic urticaria. *JAMA Dermatol*. 2017 1;153(12):1236-42.
- Neverman L, Weinberger M. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(4):434-8.
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014 ;69(8):992-07.

- Oles-Krykowska A, Badura-Brzoza K, Brzoza Z. Does angioedema influence the quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(5):539-41.
- Oliver ET, Sterba PM, Saini SS. Interval shifts in basophil measures correlate with disease activity in chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2015;70(5):601-3.
- Özçeker D. Çocuklarda ürtiker ve anjiyoödeme tanısal yaklaşım. *Çocuk Dergisi.* 2018;18(1):1-9.
- Özen B, Sancakli O, Duman Senol H, Ozdogru EE, Tuncel T. An evaluation of the factors affecting the clinical and laboratory findings, prognosis, and treatment response in children with chronic urticaria. *Dermatol Ther.* 2022;35(3):e15261.
- 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 Pac J Allergy Immunol.* 2019;37(1):19-24.
- Potter P, Mitha E, Barkai L, Mezei G, Santamaría E, Izquierdo I, *et al.* Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(1):55-61.
- Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT; British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):547-65.
- Prosty C, Gabrielli S, Le M, Ensina LF, Zhang X, Netchiporouk E, *et al.* Prevalence, management, and anaphylaxis risk of cold urticaria: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(2):586-96.
- Rabelo-Filardi R, Daltro-Oliveira R, Campos RA. Parameters associated with chronic spontaneous urticaria duration and severity: a systematic review. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(3):197-04.
- Rajan JP, Simon RA, Bosso JV. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(2):168-71.
- Rasmussen ER, Mey K, Bygum A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema-a dangerous new epidemic. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(3):260-64.

- Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(2):102-08.
- Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, *et al*. Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(2):224-30.
- Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, *et al*. randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):567-73.
- Saini SS, Omachi TA, Trzaskoma B, Hulter HN, Rosén K, Sterba PM, *et al*. Effect of omalizumab on blood basophil counts in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Invest Dermatol*. 2017;137(4):958-61.
- Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, *et al*. WAO Scientific and Clinical Issues Council. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J*. 2012;5(11):125-47.
- Sandoval-Ruballos M, Domínguez O, Ortiz de Landazuri I, Gereda D, Espinoza Cisneros M, Quesada Sequeira F, *et al*. Pediatric chronic urticaria: Clinical and laboratory characteristics and factors linked to remission. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34(3):e13929.
- Shah AD, Denaxas S, Nicholas O, Hingorani AD, Hemingway H. Low eosinophil and low lymphocyte counts and the incidence of 12 cardiovascular diseases: a CALIBER cohort study. *Open Heart*. 2016 5;3(2):e000477.
- Song Z, Zhai Z, Zhong H, Zhou Z, Chen W, Hao F. Evaluation of autologous serum skin test and skin prick test reactivity to house dust mite in patients with chronic spontaneous urticaria. *PLoS One*. 2013;8(5):e64142.
- Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Bräutigam M, Canvin J, *et al*. M. Effect of omalizumab on angioedema in H1 -antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial. *Allergy*. 2016;71(8):1135-44.
- Stöckli SS, Bircher AJ. Generalized pruritus in a patient sensitized to tobacco and cannabis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(4):303-4.

- Stull DE, McBride D, Houghton K, Finlay AY, Gnanasakthy A, Balp MM. Assessing changes in chronic spontaneous/idiopathic urticaria: comparisons of patient-reported outcomes using latent growth modeling. *Adv Ther.* 2016;33(2):214-24.
- Thadchanamoorthy V, Dayasiri K, Anputhasan S. Retrospective study of clinico-aetiological factors of chronic urticaria among children attending a tertiary care paediatric centre in eastern province of Sri Lanka. *Cureus.* 2021;13(5):e14848.
- 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.
- Trevisonno J, Balram B, Netchiporouk E, Ben-Shoshan M. Physical urticaria: Review on classification, triggers and management with special focus on prevalence including a meta-analysis. *Postgrad Med.* 2015;127(6):565-70.
- Tsabouri S, Arasi S, Beken B, Church MK, Alvaro-Lozano M, Caffarelli C, *et al.* A European survey of management approaches in chronic urticaria in children: EAACI pediatric urticaria taskforce. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(1):e13674.
- 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. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(4):344-348.e1.
- Votto M, Achilli G, De Filippo M, Licari A, Marseglia A, Moiraghi A *et al.* Pediatric chronic spontaneous urticaria: a brief clinician's guide. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022;18(9):889-99.
- Uysal P, Avcil S, Erge D. High-dose anti-histamine use and risk factors in children with urticaria. *Turk Pediatri Ars.* 2016;51(4):198-203.
- Wang EA, Chan SK. Chronic urticaria in children: an update on diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(8):31.
- Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4(5):387-96.
- Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Infektfokus und chronische spontane Urtikaria. Eine aktuelle Übersicht [Infections and chronic spontaneous urticaria. A review]. *Hautarzt.* 2010;61(9):758-64.

- Weerasubpong P, Jiamton S, Phumariyapong P, Ungprasert P, Kulthanan K. Prevalence of concomitant angioedema in chronic spontaneous urticaria: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2023;41(1):12-9.
- 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1365-72, 1372.e1-6.
- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, *et al.* The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022;77(3):734-66.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, *et al.* European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. 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.
- Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol.* 1995;75(6):484-7.
- Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(3):196-05.

