



# Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016

*The Turkish Guideline for the Diagnosis and Management of Urticaria-2016*

Emek Kocatürk Göncü<sup>1</sup>, Şebnem Aktan<sup>\*1</sup>, Nilgün Atakan<sup>\*\*1</sup>, Emel Bülbül Başkan<sup>\*\*\*1</sup>,  
Teoman Erdem<sup>\*\*\*\*1</sup>, Rafet Koca<sup>\*\*\*\*\*1</sup>, Ekin Şavk<sup>\*\*\*\*\*1</sup>, Oktay Taşkaplan<sup>\*\*\*\*\*1</sup>,  
Serap Utaş<sup>\*\*\*\*\*1</sup>

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

\*\*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*\*\*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

\*\*\*\*Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

\*\*\*\*\*Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

\*\*\*\*\*Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

\*\*\*\*\*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

\*\*\*\*\*Acıbadem Fulya Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>1</sup>Makaleye tüm yazarlar eşit oranda katkı sağlamıştır.

## Öz

**Amaç:** Ürtikerin kolay tanı konulabilen ancak çok farklı yaklaşımların görülebildiği bir hastalık olması, son yıllarda hastalığın tanım, sınıflama, etiyopatogenez, tanınal testler ve tedavi yaklaşımları açısından bir algoritma içerisinde değerlendirilmesi gerekliliğini doğurmuştur. Bu amaçla Dermatolojimmünoloji ve Allerji Derneği ile Türk Dermatoloji Derneği Dermatoallerji Çalışma Grubu içerisinde yer alan yazarlar, ürtikerin izleminde kanıta dayalı bir yol gösterici olması açısından bu ürtiker kılavuzunu oluşturmayı hedeflemiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu kılavuz, her bölümü ayrı bir yazar tarafından yazılacak biçimde planlanmıştır; ürtikerle ilgili Medline verileri ve 2000-2016 yılları arasında yayımlanan tüm ürtiker tanı ve tedavi kılavuzları ve uzman görüşleri incelenmiş ve üç ayrı toplantıda tüm bu veriler ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Dermatoloji uzmanlarına yönelik hazırlanan anket sonuçlarının değerlendirilmesinin ardından kılavuzun ana hatları belirlenmiş, hazırlanan bölümler e-posta yazışmaları ile diğer yazarlar tarafından da değerlendirilmiş ve tüm yazarlarla yapılan son toplantıda kılavuz tümüyle gözden geçirilerek hazır hale getirilmiştir.

**Bulgular:** Kılavuz, tanım, sınıflama, fizyopatoloji, etiyoloji ve tetikleyici faktörler ile tanı ve tedavi yaklaşımlarını içermektedir. Ürtiker, akut ve kronik olarak, kronik ürtiker (KÜ) ise "spontan" ve "uyarılabılır" olmak üzere sınıflanmıştır. Tedavinin ilk basamağını standart doz ikinci kuşak antihistaminler oluşturmaktadır. İlk basamakta yanıt alınamayan hastalarda antihistamin dozu dört katına kadar artırılır. Yanıt alınamayan durumlarda, başka bir ikinci kuşak antihistamin aynı dozda verilir. Yine yanıt alınamayan olgularda omalizumab tedavisine geçilir. Omalizumabın önerilen dozuna yanıt vermeyen olgularda doz artırılabilir. Omalizumaba yanıt alınamayan hastalarda ise siklosporin verilmesi önerilir. Rutin tanınal tetkikler AÜ'de önerilmezken, KÜ'de rutin tetkik olarak eritrosit sedimentasyon hızı, tam kan sayımı ve C-reaktif protein tetkiklerinin istenmesi yeterlidir.

**Sonuç:** Ürtiker özellikle kronikleştiğinde hekimler için tedavi ve izlem açısından güçlükler doğurabilen bir hastalıktır. Olabildiğince kanıta dayalı verilerden (ve kişisel deneyimlerden) yola çıkarak hazırlanan bu kılavuz, ürtikerli olgularda hem tanı ve tedavi yaklaşımlarının yönlendirilmesinde yol gösterici olacak, hem de hekimlerin bu süreçlerde yaşadıkları zorlukların aşılmasına katkı sunacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Akut ürtiker, algoritma, anjiyoödem, fiziksel ürtiker, kılavuz, kronik spontan ürtiker, kronik idiyopatik ürtiker, Türkiye, tedavi, ürtiker

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Emek Kocatürk Göncü, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 505 267 20 78 E-posta: emekozgur@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 02.08.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.08.2016

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

## Summary

**Background and Design:** Albeit an easily recognized disease, urticaria features many diverse approaches which rationalize the need for an algorithm for the diagnosis, classification, etiopathogenesis, diagnostic evaluation and therapeutic approach. Therefore, authors from Dermatoallergy Working Group of the Turkish Society of Dermatology and the Turkish Dermatoimmunology and Allergy Association aimed to create an urticaria guideline for the diagnosis, treatment and follow-up of urticaria.

**Materials and Methods:** Each section of the guideline has been written by a different author. The prepared sections were evaluated in part by e-mail correspondence and have taken its final form after revision in the last meeting held by the participation of all authors.

**Results:** The guideline includes the description, classification, pathophysiology as well as diagnosis and treatment of urticaria. Urticaria is classified into two main types: acute urticaria and chronic urticaria while chronic urticaria is further subdivided into spontaneous urticaria and inducible urticaria. The first step of treatment includes standard doses of H1-blockers. In patients who do not respond to the first step, antihistamine dose is increased up to four times; if unsuccessful, another second-generation antihistamine is given in the same dose. In antihistamine-resistant cases, introduction of omalizumab is required. Omalizumab dose may be increased in patients failing to respond to the standard dose. In patients unresponsive to omalizumab, cyclosporine-A may be given. Routine diagnostic tests are not recommended in acute urticaria. In chronic urticaria, erythrocyte sedimentation rate, differential blood count and C-reactive protein testing are the only investigations that are needed routinely.

**Conclusion:** Chronic urticaria is a disease that can be challenging for the physician in terms of treatment and follow-up. Depending on evidence-based data (and individual experiences), this guideline will have a leading role in the diagnosis and treatment of urticaria and help the physician to overcome the challenges in the management.

**Keywords:** Acute urticaria, algorithm, angioedema, chronic idiopathic urticaria, chronic spontaneous urticaria, guideline, physical urticaria, treatment urticaria, Turkey

## Giriş

Ürtiker tüm toplumlarda sık görülen ve aniden ortaya çıkıp aynı gün içinde kendiliğinden kaybolan kaşıntılı ve ödemli plaklar ile karakterize bir deri hastalığıdır. Değişik nedenler ve farklı mekanizmalarla ortaya çıkan hastalık, heterojen bir şekilde sınıflandırılmaktadır. Hastalığın yaklaşık altı haftadan daha kısa süren akut formları dışında yıllarca süren kronik formları, bunların anjiyoödemle (AÖ) birlikte seyreden tipleri, daha nadir görülen uyarılabilen veya sendromik formları da mevcuttur. Olguların yaklaşık yarısına AÖ eşlik etmektedir. Ürtiker, özellikle kronik formlarında hastaların yaşam kalitesini belirgin olarak olumsuz etkilemekte ve sosyo-ekonomik sorunlara yol açabilmektedir.

Ürtiker kolay tanı konabilen ancak tanısız araştırmalar ve tedavi seçenekleri söz konusu olduğunda çok farklı yaklaşımların görülebildiği bir hastalıktır. Bu nedenle son yıllarda hastalığın tanım, sınıflandırma, etiopatogenez, tanısız testler ve tedavisel yaklaşımlar açısından daha öz ve anlaşılır bir algoritma içerisinde değerlendirilmesi gerekliliği doğmuştur. İlk olarak 2001 yılında İngiliz Dermatoloji Derneği tarafından "Ürtiker ve Anjiyoödem için Tanı ve Tedavi Kılavuzu" ve ardından 2007'de İngiliz Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (BSACI) tarafından "Kronik Ürtiker (KÜ) ve Anjiyoödem Tedavisinde BSACI Kılavuzu" yayımlanmıştır. Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi, Avrupa Global Allerji ve Astım Ağı, Avrupa Dermatoloji Forumu ve Dünya Allerji Organizasyonu'nun birlikte 2008 ve 2013 yılında yayımladıkları Ürtiker Tanım, Sınıflama, Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nun ardından pek çok ülkenin kendi kılavuzlarını oluşturduğu görülmektedir.

Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nun oluşturulmasındaki temel amaç ülkemizdeki dermatoloji uzmanları için ürtikerin tanı, tedavi ve izleminde kanıta dayalı bir yol gösterici olmak, meslektaşlarımızın ürtiker yönetiminde kendilerini daha güçlü hissedecekleri bir yol haritası oluşturmaktır. Bu amaçla Dermatoimmünoloji ve Allerji Derneği ile Türk Dermatoloji Derneği Dermatoallerji Çalışma Grubu içerisinde yer alan yazarlar, üç kez toplanarak Medline verileri ile 2000-2015 yılları arasında yayımlanan tüm ürtiker tanı ve tedavi kılavuzlarını ve uzman görüşlerini incelemişler ve detayları ile tartışmışlardır. Ekim 2015'te düzenlenen ulusal bir dermatoloji sempozyumuna katılan dermatoloji

uzmanlarına 10 soru içeren anket uygulanmıştır. Anket sonuçlarının değerlendirilmesinin ardından kılavuzun ana hatları belirlenmiş, konu paylaşımı yapılarak bölümler ayrı yazarlar tarafından hazırlanmıştır. Hazırlanan her bir bölüm e-posta yazışmaları ile diğer yazarlar tarafından da değerlendirilmiş ve tüm yazarlarla yapılan son toplantıda kılavuz tümüyle gözden geçirilerek hazır hale getirilmiştir.

## Ürtikerde tanım, sınıflama ve epidemiyoloji

### Tanım

Ürtiker, kaşıntılı ve ödemli papül/plaklarla "ürtika", derin dermis veya subkutis tutulumuna bağlı AÖ ile ya da her ikisinin birden gelişimiyle kendini gösteren bir hastalıktır<sup>1</sup>. Altı haftadan kısa süren klinik tablolar "akut ürtiker" (AÜ), altı hafta ya da daha uzun süren klinik tablolar ise KÜ olarak adlandırılır. Altı haftadan uzun süren, ancak haftada ikiden daha az atak gelişen durumlar için "epizodik KÜ" tanımı kullanılabilir<sup>2</sup>.

### Sınıflama

Son yıllarda patogenez üzerine yapılan yeni çalışmalardan elde edilen verilerin ışığında, hastalığın "endojen" yönünün ağırlığını vurgulamak ve tanımsal bir birlik sağlamak açısından, "kronik idiyopatik ürtiker" ve "kronik otoimmün ürtiker" tanımlarından vazgeçilmiş, bunların yerine "kronik spontan ürtiker (KSÜ)" tanımı önerilmiştir. Belirlenebilir fiziksel veya diğer uyancıların varlığında ortaya çıkan ürtikerler de "uyarılabilir ürtiker" olarak tanımlanır<sup>1</sup>.

Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nun ürtiker sınıflaması için önerisi Tablo 1'de gösterilmektedir.

### Epidemiyoloji

Ürtiker konusundaki epidemiyolojik veriler yetersiz ve zaman zaman birbiriyle uyumsuz özellikler göstermektedir. Bu uyumsuzluklar genetik, coğrafi, ülkesel farklılıklar kadar; yapılan bilimsel çalışmaların özelliklerinden, niteliklerinden ve tanımlardan (idiyopatik, fiziksel, uyarılabilir ürtiker vs.) kaynaklanmaktadır. Yaşamlarının belli bir

**Tablo 1. Ürtiker sınıflaması**

Akut ürtiker	Kronik ürtiker	
<6 hafta	>6 hafta	
	<b>Kronik spontan ürtiker</b>	<b>Kronik uyarılabilir ürtiker</b>
		Semptomatik dermografizm
		Soğuk ürtikeri
		Geç basınç ürtikeri
		Solar ürtiker
		Sıcak ürtikeri
		Titreşim anjiyoödem
		Kolinerjik ürtiker
		Akuajenik ürtiker
		Temas ürtikeri

döneminde insanların yaklaşık %15-20'sinin bir AÜ atağı geçirdiği belirlenmiştir<sup>3,4</sup>. Küresel düzeyde bakıldığında KÜ'nün en sık 20-40 yaşlarında ve kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha sık görüldüğü<sup>3,5</sup>, insanların neredeyse %1'ini etkilediği (%0,5-5)<sup>6</sup> ve etkilenen bu bireylerin 1/2-3/4'ünde (bazı kaynaklara göre %66-93'ünde) KSÜ, yaklaşık 1/3'ünde ise fiziksel (uyarılabilir) ürtiker varlığının saptandığı bildirilmektedir<sup>4,5,7-13</sup>.

Sıklıkla genç erişkinlerde görüldüğü bilinen ve KÜ olgularının %5-25'ini oluşturan "kronik uyarılabilir ürtiker" olgularındaki epidemiyolojik veriler oldukça kısıtlıdır. KSÜ-fiziksel ürtiker (en sık semptomatik dermografizm ve geç basınç ürtikeri) birlikteliklerinin oranının %10-50 arasında değiştiği bildirilmiştir<sup>5</sup>.

## Ürtiker etiyojisi

Ürtiker etiyojisinde sorumlu tutulan birçok faktör vardır. Bunlardan bazıları birincil neden iken, bazıları ise lezyonların oluşumunu tetikleyen ve alevlenmesine neden olan faktörlerdir. Etiyolojik faktörler lezyonların oluşum mekanizması, süresi ve hangi yaş grubunda görüldüğüne, etiyolojik tarama ise ürtikerin tipine göre farklılık göstermektedir. KSÜ'lü olguların %50'sinde etiyojisi bulunamamaktadır. Uyarılabilir ürtikerde ise neden çoğunlukla bellidir. Bu hastalarda önemli olan ürtikerin oluşmasına neden olan eşik değeri saptamaktır<sup>3,14</sup>.

## Spontan ürtikerde etiyojisi

Spontan ürtiker etiyojisinde ilaçlar, gıdalar, gıda katkı maddeleri, enfeksiyonlar (bakteriyel, viral ve fungal) parazitik enfestasyonlar, allerjenler, iç hastalıkları, maligniteler ve diğer dermatolojik hastalıklar yer almaktadır<sup>15</sup>.

## İlaçlar

AÜ'de ilaçlar ya immünolojik [immünoglobulin E (IgE) aracılı, allerjik] ya da non-immünolojik (non-allerjik, psödo allerjik) mekanizma ile lezyon gelişimine neden olmakta, KÜ'de ise non-immünolojik mekanizma rol almaktadır. İlaçlar AÜ'de birincil sebep olabilirken, KÜ'de lezyonların oluşumunu tetikleyen veya alevlendiren bir sebep olarak kalmaktadır.

Nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçları (NSAİİ) kullanan olguların %0,1 ile %0,3'ünde ürtiker oluştuğu tahmin edilmektedir. NSAİİ'ler KÜ'de akut atakların oluşumunu tetikleyebilir veya lezyonların şiddetini artırabilir. Aspirine bağlı AÜ veya AÖ sıklığı %1 olarak bildirilmiştir. Aspirin, olguların %30'unda KÜ şiddetlendirebilir. Özellikle KÜ'lü olgularda NSAİİ ve aspirin kullanımı önerilmemektedir<sup>16,17</sup>. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ürtikere bağımsız olarak AÖ'ye neden olabilir<sup>18,19</sup>. Bu nedenle AÖ'nün eşlik ettiği ürtiker olgularında ACE inhibitörlerinin kullanılması uygun değildir. Ürtiker ile ilişkili ilaçlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Ürtikere en sık neden olan ilaçlar<sup>15</sup>**

<b>Anti-enflamatuvarlar</b> Aspirin NSAİİ
Antimikrobiyaller Penisilinler Sefalosporinler Sulfonamid Aminoglikozidler Tetrasiklinler
<b>ACE inhibitörleri</b> Enalapril, kaptopril
<b>Radyokontrast maddeler</b> Narkotik analjezikler Opiatlar, kodein, morfin
<b>Kas gevşeticiler</b>
<b>Antifungaller</b> Flukonazol, ketokonazol
<b>İntravenöz sıvılar ve kan ürünleri</b> Dekstran, sorbitol, mannitol Tam kan, eritrosit süspansiyonu, plazma
<b>Polipeptit hormonlar</b> İnsülin, kortikotropin, vazopressin
<b>Anestezi ajanları</b>
<b>Hipnotikler</b>
<b>Kontraseptifler</b>
<b>Monoklonal antikörler</b>
<b>Vitaminler</b>
<b>Aşılar</b>
<b>Diğerleri</b> Kinin Hidralazin Pentamidin Atropin Polimiksin B Amfetamin
NSAİİ: Nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

## Gıda ve gıda katkı maddeleri

AÜ ve gıdalar arasında bir etiyolojik ilişki gösterilmiş olmasına rağmen aynı ilişki KÜ'de halen tartışmalıdır. Yapılan araştırmalar gıdaların AÜ'lü olguların %5,3'ünde sorumlu olduğunu göstermektedir. Küçük

çocuklarda yumurta, süt, soya, fıstık ve buğday en sık suçlanan gıdalar iken, daha büyük yaşta çocuklarda balık, kabuklu deniz ürünleri ve fındık sorumlu tutulmuştur. AÜ ile başvuran çocuk hastaların yaklaşık %10'unda IgE aracılı gıda allerjisi gözlenir<sup>20</sup>.

Yetişkin ve çocuklarda gıda ile ilişkili KSÜ olgularının çoğunluğunun psödoallerjik reaksiyon olduğu kabul edilmektedir<sup>21</sup>. KÜ'de gıda içeriklerine karşı psödoallerjik reaksiyon prevalansı oldukça değişkendir. Bu reaksiyonu gelişmesi için önceden maruziyet gerekmemekte ve genetik zeminde eğilimli kişilerde ortaya çıkmaktadır. Psödoallerjik reaksiyonlar hem doğal gıda içeriklerine hem de katkı maddelerine karşı oluşabilmektedir<sup>22,23</sup>.

## Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar pediatrik AÜ olgularının yarısında etiolojiden sorumlu tutulmaktadır. AÜ ile başvuran çocuk olgularda etiolojide ilk düşünülmesi gereken etken viral enfeksiyonlardır. A grubu beta hemolitik streptokoklara bağlı boğaz enfeksiyonları ve mikoplazma pnömoniye bağlı enfeksiyonlar AÜ etiolojisinde rol oynayan bakteriyel enfeksiyonlardır<sup>24</sup>.

KÜ'de enfeksiyonların birincil neden olmaktan çok, hastalığın seyrinde tetikleyici ve alevlendirici olarak rol oynadığı ileri sürülmektedir<sup>25</sup>. *Helikobakter pilori*'nin (*H. pilori*) KSÜ'de etiolojik rolü çok araştırılmış ve *H. pilori* enfeksiyonunun KÜ oluşumu için bir risk faktörü olabileceğini vurgulanmıştır<sup>26,27</sup>. Bakteri yoğunluğu ve gastrik enflamasyon ürtiker şiddeti ile doğru orantılı olduğu gözlenmiştir<sup>28</sup>.

Bunun dışında fokal bakteriyel enfeksiyonlar (ürogenital, dental vs.), parazitik enfestasyonlar, onikomikoz, tinea pedis ve mukokutanöz kandidiyazis KÜ ataklarını tetikleyebilir<sup>25</sup>.

## Otoimmünite ve kronik enflamasyon ile seyreden hastalıklar

KSÜ hastalarında normal popülasyona göre 2-3 kat daha fazla tiroid hastalığı görülmektedir. Şu ana kadar yapılan araştırmalar otoimmün ürtiker ile otoimmün tiroidit arasında bir ilişki olduğunu vurgulamaktadır. Non-enfeksiyöz kronik enflamatuvar süreçlerin ürtikerin bir nedeni olabileceği bildirilmiştir. Gastrit, reflü özofajit, safra yolları veya kesesi iltihabı ve nadiren bağ dokusu hastalıkları ürtiker nedeni olarak saptanan non-enfeksiyöz enflamatuvar hastalıklardır<sup>29</sup>.

## Malignite

Literatürde çok sayıda kanserle ilişkili KÜ'lü olgu bildirilmiştir. Lösemi, lenfoma, miyelom, tiroid, testis, over, mesane, kolon ve akciğer kanseri KÜ ile birlikte bildirilmiş neoplazilere örneklerdir. Malignitelerin ürtikerdeki etiolojik rolü kanıtlanamamıştır<sup>30</sup>.

## Diğerleri

Çayır polenleri, maya sporları, ev tozu akarları, sigara, ortopedik ve dental implant ve protezler ve amalgam diş dolgusunun KSÜ'yü tetiklediği ve/veya alevlendirdiği bildirilmiştir<sup>31,32</sup>. Psikolojik stres, depresyon ve anksiyete ürtiker etiolojisinde özellikle de akut atakların tetiklenmesinde ve alevlenmesinde rol oynayabilir<sup>31</sup>.

AÜ etiolojisinde ilaçların, enfeksiyon odaklarının ve gıdaların sorgulanmasında yarar vardır. KSÜ'de ise etiolojiden sorumlu faktörlerin sayısı fazla olup, ürtiker lezyonlarında tetikleyici veya alevlendirici görevi görürler.

## Ürtiker patofizyolojisi

Ürtiker mast hücre aracılı bir hastalıktır ancak mast hücre aktivasyonuna yol açan sinyaller çeşitlilik gösterir ve net olarak ortaya konulamamıştır. Uyarım sonucu mast hücresi tarafından salınan histamin ve trombosit aktive edici faktör gibi mediyatörler ve sitokinler duyuşal sinir aktivasyonu, vazodilatasyon ve plazma ekstravazasyonu ile ürtiker lezyonlarına yol açar<sup>1,33</sup>. Ürtika plaklarında endotelial hücre adezyon moleküllerinde upregülasyon, mast hücre sayısında hafif-orta derecede artış ve değişken yoğunlukta mikst enflamatuvar perivasküler infiltrat görülür. Bazı ürtiker tiplerinde bu değişikliklere lezyonsuz deride de rastlanmaktadır<sup>34</sup>.

Atak döneminde lokal kutanöz infiltrata sistemik enflamatuvar bulgular da eşlik eder ve C-reaktif protein, interlökin-6 (IL-6) ve matriks metalloproteinaz 9 artışı görülür<sup>35,36</sup>. Son yıllarda otoimmün etiolojide önemli rol oynayan Th17 hücreleri ve IL-17 sitokin ailesi ile Treg hücreler de KÜ etiolojisinde araştırılmaktadır<sup>37</sup>.

KÜ immünpatogenezi kısaca şöyle özetlenebilir: Yüksek afiniteli IgE reseptörü (FcεR1) veya IgE'ye karşı oluşan fonksiyonel antikorlar damar içinde bazofil, dokuda mast hücreleri tarafından histamin salınımına yol açar. Aktif mast hücresi ve bazofiller birçok enflamatuvar mediyatör, kemokin ve sitokin salar. Aynı zamanda düşük afiniteli (FcεR2) reseptöre bağlanan antikorlar ile aktifleşen eozinofiller doku faktörü aracılığı ile koagülasyon yolağını başlatır. Trombinin ortaya çıkışı ile vazodilatasyon, vasküler permeabilitede artış ve doğrudan mast hücre degranülasyonu görülür. Deride birbirlerine yakın olarak konumlanan aktif T hücre-mast hücre teması, multifonksiyonel sitokin ve kemokin salınımı ile mast hücre aktivasyonuna katkıda bulunur.

## Klinik özellikler

Ürtiker lezyonları, ortasında kabarıklık, çevresinde refleks eritem olan, değişken çaplarda papül (ürtika) ve plaklardan oluşur. Çoğunlukla kaşıntı bazen yanma hissinin bulunduğu plaklar 24 saatten kısa sürede iz bırakmadan kaybolur. AÖ'de ise sıklıkla mukozalar tutulur, kaşıntıdan çok yanma, gerginlik ve ağrı hissedilir. Bulgular ürtikere göre daha geç (72 saate kadar) kaybolur<sup>38</sup>. Hastaların yarısında sadece ürtiker görülürken, %40'ında ürtiker ve AÖ beraber, %10'unda ise AÖ tek başına bulunur<sup>39</sup>.

KSÜ hastalarının yaklaşık %20 kadarında eşlik eden fiziksel ürtiker vardır<sup>40</sup>. Fiziksel ürtikerler mekanik (friksiyon, basınç ve vibrasyon), termal (soğuk, sıcak) uyarılar ve elektromanyetik radyasyon (solar radyasyon) gibi harici fiziksel faktörlerle uyarılan ürtikeryal lezyonlar ve/veya AÖ ile karakterizedir<sup>41</sup>. Tetikleyici faktöre bağlı olarak fiziksel ürtikerler; semptomatik dermatografizm, geç basınç ürtikeri, titreşim AÖ, soğuk ürtikeri, sıcak ürtikeri ve solar ürtiker olarak sınıflandırılırlar. Kolinerjik ürtiker ise vücut sıcaklığında artışa sekonder olarak ortaya çıkan bir yanıt olduğundan fiziksel ürtiker olarak sınıflanmaz, diğer

uyarılabilir ürtikerler sınıfına dahil edilir; belirtiler tipik olarak sıcak banyo ya da egzersizle tetiklenir<sup>42</sup>. Uyarılabilir ürtikerlerde ürtikeryal lezyonlar tipik olarak kısa ömürlüdür (birkaç dakika ile saat) ve uyarıcı ile temastan birkaç dakika sonra ortaya çıkarlar. Geç basınç ürtikerinde ise diğer uyarılabilir ürtikerlerden farklı olarak lezyonlar basınç temasından 4-8 saat sonra gelişir. Uyarılabilir ürtikerlere yaygın ürtiker, AÖ ve anafilaksin de eşlik edebileceği bilinmelidir<sup>43</sup>.

KSÜ'de plaklar 24 saatten kısa sürede iz bırakmadan kaybolur.

### Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

KSÜ hastaların sosyal yaşamını etkileyen, uyku bozukluğu ve iş gücü kaybına neden olan bir hastalıktır<sup>44,45</sup>. Yaşam kalitesine olan olumsuz etkisi koroner baypas operasyonu bekleyen hastalarla benzer bulunmuştur<sup>46,47</sup>. Uluslararası kılavuzlar ürtikerli hastalarda yaşam kalitesindeki bozulmayı değerlendirmek için sağlığa dayalı yaşam kalitesi ölçeklerinin kullanılmasını önermektedirler<sup>1,48</sup>. Kronik Ürtiker Yaşam Kalite Anketi (KÜYKA), KÜ'nün son iki haftada hastalar üzerindeki fiziksel, psikososyal ve gündelik etkilerini değerlendirmek üzere geliştirilmiş ve Türkçe geçerliliği kanıtlanmış olan bir ölçektir (Ek 1)<sup>49,50</sup>. AÖ için geliştirilmiş olan "Anjiyoödem Yaşam Kalite Anketi" de bulunmaktadır<sup>51</sup>.

### Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için yaygın olarak Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS) kullanılmaktadır<sup>52</sup>. ÜAS, hasta tarafından her gün doldurulur ve kabarıklık sayısını ve kaşıntı şiddetini içerir. Hastanın ziyaretler arasında nasıl olduğunu değerlendirebilmek için son 7 günü içeren ÜAS7 skorlamasının kullanılması önerilmektedir. ÜAS7'nin maksimum skoru 42'dir (Tablo 3)<sup>1</sup>. ÜAS'in dezavantajı uyarılabilir ürtiker ve AÖ değerlendirememesidir. AÖ şiddetini değerlendirmek için "Anjiyoödem Aktivite Skoru" geliştirilmiştir<sup>51</sup>. Günlük toplam skor 0-15 arasındadır ve bu skorun 4 haftalık olarak ele alınması AÖ'nün şiddetinin daha iyi değerlendirilmesini sağlar.

**Tablo 3. Ürtiker aktivite skoru**

Skor	Kabarıklık	Skor	Kaşıntı
0	Yok	0	Yok
1	Hafif (<20/24 saat)	1	Hafif (var ama rahatsız edici değil)
2	Orta (20-50/24 saat)	2	Orta (rahatsız edici ama günlük aktivite ya da uykuyu bozmuyor)
3	Şiddetli	3	Şiddetli (şiddetli kaşıntı, günlük aktivite veya uykuyu bozuyor)

ÜAS7: Yedi günlük Ürtiker aktivite skoru; toplamı (minimum 0-maksimum 42) (ÜAS7 skorunun ≤6 olması iyi kontrollü, 7-15 arası olması hafif, 16-27 arası orta ve 28-42 olması ise şiddetli ürtiker olarak değerlendirilebilir<sup>54</sup>

### Hastalık kontrolünün değerlendirilmesi

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde temel olarak ÜAS7 kullanılır. Ancak hasta uyumunun artırılabilmesi ve pratik olması açısından alternatif bir yöntem olarak dört basit sorudan oluşan "Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT)" geliştirilmiştir (Ek 2)<sup>53</sup>.

Hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesinde KÜYKA, hastalık şiddetinin belirlenmesinde ÜAS7, hastalığın kontrol altına alınmadığının değerlendirilmesinde ÜKT'nin kullanılması önerilir.

### Akut, kronik ve fiziksel ürtikerlerde tanısal testler

Ürtikere tanısal yaklaşımda amaç ürtiker tip ve alt tipini belirlemek ve özellikle uzun süreli veya şiddetli KSÜ'lü hastalarda altta yatan nedenleri ortaya koymaktır. Her ürtikerli hastada olası etken faktörlerle ilgili tüm tetkiklerin yapılması gerekli değildir<sup>1,14,55-61</sup>. Tanıda ilk basamak ayrıntılı bir anamnez alınmasıdır (Ek 3). İkinci basamak hastanın dermatolojik ve sistemik muayenesidir.

AÜ'de herhangi bir rutin tanısal tetkikin yapılması gerekli değildir. KÜ'de öncelikle ürtiker alt tipi belirlenmelidir. KSÜ'de istenmesi gereken rutin tanısal tetkikler konusunda farklı görüşler olmasına karşın genellikle hasta öyküsüne göre sınırlı sayıda tetkik istenir (Tablo 4)<sup>1,14,55-61</sup>. Uyarılabilir ürtikerler için yapılabilecek deri testleri Tablo 5'de özetlenmiştir<sup>1,41,43,56,58,59,61-63</sup>. Bu testler acil girişim şartlarının bulunduğu ortamlarda yapılmalıdır. Süresinden önce pozitif olan testlerde test sonlandırılır.

AÜ'de rutin tanısal tetkike gerek yoktur. KSÜ'de ise hasta öyküsüne göre sınırlı sayıda tetkik istenmelidir.

**Tablo 4. Kronik ürtikerde tanısal testler**

	Rutin tanısal tetkik	Öyküye dayalı ileri tanısal tetkikler
Kronik ürtiker	Tam kan, ESH, CRP Şüpheli ilaçların kesilmesi	- Enfeksiyon hastalıkları ( <i>H. pylori</i> vs.) - Tiroid hormon ve otoantiklorları - Uyarılabilir ürtikerler için deri testleri - Üç hafta süre ile psödoalerjensiz diyet - Ototolog serum deri testi - Lezyonel deri biyopsisi

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, *H. pylori*: *Helikobakter pylori*



**Tablo 5. Uyarılabilir ürtikerlerde deri testleri**

Soğuk ürtikeri	Ön kol volar yüzüne 5 dakika süreyle ince plastik bir torbada eriyen buz küpü uygulanır ve 10 dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Gecikmiş basınç ürtikeri	Omuz, üst sırt, uyluk veya ön kol volar yüzüne 7 kg ağırlıklı, 3 cm genişliğinde kuşağa bağlanarak 15 dakika süreyle asılır. Altı saat sonra eritem ve ödem gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Sıcak ürtikeri	Ön kol volar yüzüne 5 dakika süreyle 44 °C sıcaklığında termofor uygulanır. On dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Solar ürtiker	Kalça bölgesine 6 J/cm <sup>2</sup> UVA, 60 mJ/cm <sup>2</sup> UVB ve görünür ışık (projektör) uygulanır. On dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Semptomatik dermografizm	Ön kol volar yüzü veya üst sırt derisi künt düzgün bir cisim (kapalı tükenmez kalem ucu, tahta spatula vs.) ile çizilir. On dakika sonra ürtika ve kaşıntı gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Titreşim anjiyoödem	Ön kol volar yüzüne 10 dakika süreyle titreşim aleti (1000 rpm) uygulanır. On dakika sonra anjiyoödem gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Akuajenik ürtiker	Yirmi dakika süreyle vücut ısısında ıslak giysi giydirilir. Otuz dakika içinde ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Kolinerjik ürtiker	Otuz dakika eforlu egzersiz (koşu bandı veya bisiklet) veya 42 °C sıcak banyo provokasyonu yapılır. Testten 10 dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Temas ürtikeri	Deri provokasyon testi (lateks ve besinlerle yapılan ve 20. dakikada değerlendirilen açık-kapalı yama testi, deri delme testi)

UVA: Ultraviyole A, UVB: Ultraviyole B

## Ayrırcı tanı

Ürtikerin ayrırcı tanısında ürtika ve AÖ ile seyreden diğer hastalıklar düşünülmelidir (Tablo 6). Ürtikeryal vaskülitte lezyonlar 24 saatten daha uzun sürer ve iyileşirken yerlerinde purpura veya pigmentasyon bırakırlar. Hastalarda ateş, artralji, artrit, sedimantasyon artışı, hipokomplementemi, dolaşan immün kompleksler bulunabilir. Histopatolojide lökositoklastik vaskülit bulguları görülür<sup>64,65</sup>.

Ürtiker sadece AÖ ile seyrediyor, beraberinde karın ağrıları da eşlik ediyorsa mutlaka herediter veya kazanılmış AÖ dışlanmalıdır.

Ürtikerin ayrırcı tanısında düşünülecek diğer önemli bir grup hastalık otoenflamatuvar hastalıklardır. Otoenflamatuvar hastalıkları düşündüren bulgular şu şekilde sıralanır;

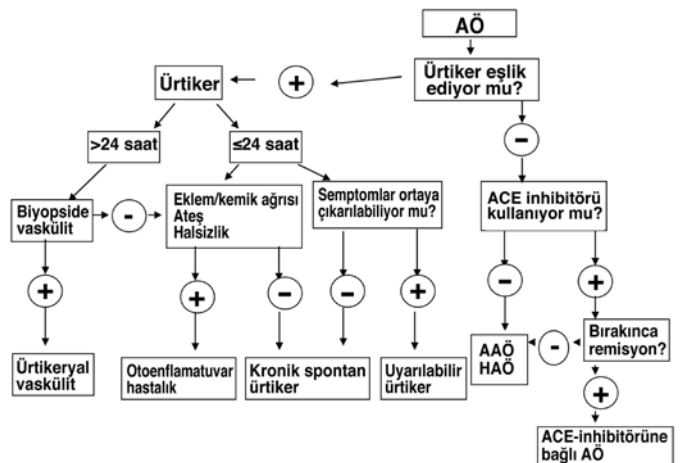
- Yirmi dört saate kadar süren ürtikeryal ve/veya makülopapüler döküntüler (kaşıntılı/kaşıntısız),
- Yirmi yaş öncesi başlangıç,
- Ateş, eklem ağrısı, halsizlik gibi sistemik semptomlar,
- Histopatolojide nötrofil baskınlığı,
- Sistemik amiloidoz eğilimi<sup>64-67</sup>.

Ürtikerde tanısal algoritma Şekil 1'de gösterilmektedir.

**Tablo 6. Ürtiker ayrırcı tanısı**

<p><b>Dermatolojik hastalıklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ürtikeryal vaskülit</li> <li>- Herediter/kazanılmış anjiyoödem ve bradikinin aracılı diğer anjiyoödem tabloları</li> <li>- Mastositozlar</li> <li>- Hipereozinofilik sendrom</li> <li>- Figüre eritemler</li> <li>- Büllöz pemfigoid/Herpes gestasyones</li> <li>- Eritema multiforme</li> <li>- Anafilaksi</li> <li>- Kutanöz ve sistemik lupus eritematozus</li> <li>- Dermatitis herpetiformis</li> <li>- Böcek ısırıkları</li> <li>- Polimorf ışık erupsiyonu</li> <li>- Wells sendromu</li> <li>- Otoimmün progesteron dermatiti</li> <li>- PUPPP</li> </ul>
<p><b>Oto-enflamatuvar hastalıklar grubunda bulunan ürtikeryal sendromlar</b></p> <p><b>Kalıtısal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ailevi Akdeniz ateşi</li> <li>- Hiper IgD sendromu</li> <li>- TRAPS</li> <li>- Kriyopirinopatiler</li> <li>- FCAS</li> <li>- Muckle-Wells sendromu</li> <li>- NOMID</li> </ul> <p>Edinsel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schnitzler sendromu</li> </ul>
<p><b>Sitokinlerle ilişkili anjiyoödem sendromları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eozinofilili epizodik anjiyoödem (Gleich sendromu)</li> <li>- Eozinofilili epizodik olmayan anjiyoödem</li> <li>- NERDS</li> <li>- İdiyopatik kapiller sızıntı sendromu (Clarkson sendromu)</li> </ul>

IgD: İmmünglobulin D, PUPPP: Gebeliğin polimorfik erupsiyonu, TRAPS: Tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom, FCAS: Ailevi soğuk otoenflamatuvar sendrom, NOMID: Yenidoğan başlangıçlı multi sistem enflamatuvar hastalık, NERDS: Nodüller, eozinofili, romatizma, dermatit, şişme



**Şekil 1. Ürtikerde tanısal algoritma**

AÖ: Anjiyoödem, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, \*\*Tanısal algoritmanın oluşturulmasında "Maurer M, Magerl M, Metz M, et al. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. Allergy 2013;68:816-9" kaynağından faydalanılmıştır.

## Ürtiker tedavisinde genel yaklaşım

Ürtiker tedavisinin temel iki ayağını nedenin ortadan kaldırılması ve semptomların giderilmesi oluşturur. AÜ'de dermatozu tetikleyen neden sıklıkla bellidir. Kronikleşen ürtikerde ise hem nedenin saptanması hem de saptanan bir neden bulunursa bunun ortadan kaldırılması güç olabilir. Hekimin tedavi yaklaşımının ilk basamağını hastaya iyileşinceye kadar destek olunacağını ifade edilmesi ve hastanın hekime güven duymasının sağlanması oluşturur<sup>68</sup>. Ayrıca hastayı sözlü ve yazılı olarak kronik hastalığı ile ilgili bilgilendirmek, günlük yaşamında sakınması/dikkat etmesi gereken etmenler ile ilgili uyarıda bulunmak gereklidir. Etiyolojik araştırma yapılırken gecikmeden semptomatik tedavi başlanmalıdır.

Nedene yönelik özgül tedavi olguların ancak az bir kısmında ürtikeri ortadan kaldıracaktır. Topikal antipruritikler, topikal steroidler ve soğuk kompresler yarar sağlamayacağı için önerilmez. Ürtikeri tetikleyebilecek ya da alevlendirebilecek etmenlerden sakınılması tüm ürtiker hastalarına önerilmelidir.

**1. Fiziksel tetikleyiciler:** Vücut ısısında artış ürtikeri indükleyebileceğinden yoğun egzersizden ve yüksek ortam ısısından kaçınılmalıdır. Dermografik ürtikerde hafif giysiler giyilmeli, keselenme ve kuvvetli kurulanma yasak olmalıdır. Uyarılabilir ürtikerlerde tolerans geliştirme yöntemleri pratik olmaması (ve anafaksi riski) nedeniyle önerilmez.

**2. Gıdalar:** Ürtikerde IgE aracılı gıda allerjisi nadiren gözlenmektedir. IgE aracılı ürtikerde sorumlu gıdanın diyetten elimine edilmesi halinde lezyonlar 24-48 saat içinde kaybolmaktadır. Psödoallerjenlerin etken olduğu olgularda ise 4 haftalık bir eliminasyon diyeti önerilir (Ek 2)<sup>1,69,70</sup>. Klinik belirtiler gıda kesildikten en erken 2-3 hafta sonra kaybolmaya başlar. Ürtiker hastalarında alkol tüketimi önerilmez<sup>71</sup>.

**3. İlaçlar:** Sakınılması gereken ilaçların başında aspirin ve diğer NSAİİ gelir. ACE inhibitörleri, kodein ve morfin gibi narkotikler ürtikeri tetikleyebileceğinden önerilmez.

**4. Yorgunluk, stres:** Fiziksel ve emosyonel aşırı yorgunluk durumlarında ve stres ile hem lezyonlarda hem de pruritusta artış olabileceğinden hastanın farkında olduğu ve kaçınılabileceği stresli ortamlardan uzak durması önerilir. Bazı hastalar psikolojik destekten fayda görebilir<sup>72,73</sup>.

**5. Diğer:** Daha nadir olarak bildirilen tetikleyici/şiddetlendiriciler sigara dumanı, ev tozu akarları, polenler, küf ve sporlar olup, premenstrüel alevlenme gösteren olgular da vardır<sup>61</sup>. Tüm bu olası şiddetlendiriciler hakkında hasta bilgilendirilmelidir.

## Ürtiker tedavisi

### Antihistaminler

#### Kronik ürtiker

**Etki mekanizması:** Antihistaminler 1950 yılında tedaviye girmiş ilaçlardır. Ürtikerin birçok semptomu endotel hücrelerde ve sinirlerde bulunan H1 reseptörleri aracılığı ile oluşmaktadır. Bu açıdan H1 reseptör blokerleri tedavinin başlıca ilaçlarını oluşturmaktadır<sup>74,75</sup>.

**Kullanım şekli:** İkinci kuşak H1 antihistaminler önce standart dozunda başlanır. KÜ'de ikinci kuşak H1 antihistaminlerin yüksek dozda daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Desloratadin, setirizin,

levosetirizin, bilastin, feksofenadin ve rupatadinin önerilenden daha yüksek dozlarda etkinliklerinin arttığı gösterilmiştir<sup>1,76-80</sup>. Son kılavuzlarda standart dozun yetersiz olduğu hastalarda dozun dört katına kadar artırılması önerilmektedir<sup>1</sup>. Antihistaminler ihtiyaç olduğunda değil her gün düzenli olarak kullanılmalıdır<sup>81</sup>.

**Etkinlik:** Birinci kuşak H1 antihistaminlerin çoğu için iyi düzenlenmiş farmakokinetik çalışmalar (emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyon) yoktur. İlaç konsantrasyonları ve aktivitesi arasındaki ilişkileri gösteren farmakodinamik çalışmalar ise çok yetersizdir. Antipruritik etkileri 4-6 saat sürmektedir<sup>82,83</sup>.

İkinci kuşak H1 antihistaminlerin etkisi 24 saat devam etmektedir. Ayrıca antihistamin etkilerinin yanı sıra anti-eflamatuvar etkileri ile ürtiker patogeneğinde rol oynayan diğer sitokinleri de baskırlar<sup>84</sup>.

İkinci kuşak H1 antihistaminlerden setirizin, levosetirizin, loratadin, desloratadin, akrivastin, rupatadin ve ebastin ülkemizde vardır. Azelastin, bepotastin, bilastin, epinastin, mequitanzine, mizolastin ve olopatadin ise henüz ülkemizde bulunmamaktadır.

İkinci kuşak H1 antihistaminlerin güvenli ve etkin olduğu çift kör randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir<sup>85,86</sup>.

Setirizin, desloratadin, feksofenadin, levosetirizin, loratadin, rupatadin ve bilastin ürtikerde detaylı olarak çalışmıştır<sup>1,74</sup>. İkinci kuşak H1 antihistaminlerin etkinliklerini karşılaştıran çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, KÜ tedavisinde en etkin antihistamini önermek için henüz tam olarak yeterli veri yoktur<sup>6</sup>. Ayrıca antihistamine alınacak cevap ve olası yan etkiler kişiden kişiye değişim gösterebilir.

**Yan etki ve izlem:** Birinci kuşak H1 antihistaminler H1 reseptörlerine non-spesifik olarak bağlandığı için çoğu kolinerjik, alfa-adrenerjik ve serotoninergik reseptörleri de bloke edebilmekte; düşük molekül ağırlıkları ve lipofilik özellikleri nedeniyle kan-beyin bariyerini kolayca geçerek beyindeki H1 reseptörlerine bağlanmaları sonucunda, 12 saatten daha uzun sürebilen sedasyon, sensorimotor ve psikomotor işlevlerde bozukluk gibi yan etkilere yol açabilmektedirler. Ayrıca, bu ilaçların uyku hızlı göz hareketleri dönemini ve öğrenme performansını etkilediği de bildirilmiştir<sup>80,82,84,87</sup>. Birinci kuşak H1 antihistaminler analjezikler, hipnotikler, sedatifler ve alkolle etkileşime girebilirler<sup>82,83</sup>.

İkinci kuşak H1 antihistaminler, H1 reseptörlerine yüksek oranda özgüllük göstermeleri ve düşük lipofilik özellikleri nedeniyle, daha az oranda kolinerjik, alfa-adrenerjik veya serotoninergik reseptörlere bağlanmakta ve merkezi sinir sistemine daha düşük oranda geçmektedirler. Bu açıdan antikolinerjik ve sedatif etkileri de daha az oranda görülmektedir<sup>81,82</sup>. Bu grupta sedasyon yapma ihtimali en düşük olan feksofenadin, en yüksek olanlar ise setirizin ve levosetirizindir<sup>83</sup>. İlaç etkileşimleri minimaldir<sup>84</sup>. H1 antihistaminlerin yan etkileri Tablo 7'de gösterilmektedir.

"Ürtiker tedavisinde temel iki hedef; nedenin ortadan kaldırılması ve semptomların giderilmesidir. Kronikleşen ürtikerde nedenin saptanması veya ortadan kaldırılması güç olabilir. Fiziksel tetikleyiciler, NSAİİ ve aspirin başta olmak üzere bazı ilaçlar, bazı gıdalar ve stres gibi ürtikeri alevlendirebilecek etmenlerden sakınılması tüm hastalara önerilir".

**Tablo 7. H1 antihistaminlerin yan etkileri<sup>82</sup>**

Sistem	Birinci kuşak	İkinci kuşak
MSS	Öğrenmede, hafızada, sensorimotor eylemlerde bozulma, sedasyon, baş ağrısı, konfüzyon, ajitasyon, distoni, diskinezi ve halüsinasyonlar	Minimal veya hiç yan etki yok
Kardiyovasküler	Doza bağımlı sinüs taşikardisi, refleks taşikardi, atriyal refraktif periyotta uzama ve supraventriküler aritmiler; doza bağımlı QTC intervalinde uzama ve ventriküler aritmiler	Yan etki yok
Toksik yüksek doz kullanım	Ciddi MSS ve kardiyak yan etkiler, tedavi edilmezse ölüme yol açabilir	Ciddi bir yan etki veya ölüm bildirilmemiş

MSS: Merkezi sinir sistemi

**Pediyatrik kullanım:** Yan etki profili ve etkinliği nedeniyle ikinci kuşak H1 antihistaminler tercih edilmelidir<sup>1</sup>.

**Gebelikte ve süt emzirme döneminde kullanım:** Hamilelerde ve süt veren annelerde loratadin, setirizin ve levosetirizin tercih edilmelidir. Bu ilaçlar Avrupa ve Amerika rehberlerinde B grubu olarak geçmektedir<sup>1,6</sup>.

## Akut ürtiker

Antihistaminler 3-4 hafta boyunca düzenli olarak kullanılmalıdır. İkinci kuşak H1 antihistaminler tercih edilmelidir<sup>88</sup>. Bazı birinci kuşak antihistaminlerin paranteral formu hızlı etki istendiğinde veya sadece acil şartlarında kullanılmaktadır. Ülkemizde bu amaçla en sık kullanılan antihistamin feniramin maleattır. Olgunun ağırlığına göre yetişkinde günde 1-2 kez 1/2-1 ampul yavaş intravenöz veya intramüsküler uygulanır. Tek bir dozun etki süresi 4-8 saattir<sup>88</sup>.

Ürtikerde standart dozda ikinci kuşak H1 antihistamin önerilmektedir. Semptomları yeteri kadar kontrol alınamayan hastalarda standart doz dört katına kadar artırılır. Semptomlar kontrol edilemiyorsa son kullanılan dozda başka bir ikinci kuşak H1 antihistamine geçilir. Antihistaminler ihtiyaç olduğunda değil, her gün düzenli olarak kullanılmalıdır. En etkin ikinci kuşak H1 antihistamini önermek için henüz tam olarak yeterli veri yoktur. Birinci kuşak H1 antihistaminler önerilmemektedir. H2 antihistaminler önerilmemektedir.

## Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA)

**Etki mekanizması:** Anti-lökotrien ajanlar, potent pro-enflamatuar mediyatörler olan ve ürtiker fizyopatolojisinde rol oynayan sisteinil lökotrienlerin etkilerini baskılamaktadırlar<sup>89,90</sup>.

**Kullanım şekli:** Yetişkinlerde önerilen doz montelukast için 10 mg/gün, zafirlukast için 2x20 mg/gün'dür. Ürtikerde kullanım süresine ilişkin ortak bir görüş olmamakla birlikte, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarına yönelik çalışmalarda iki yılı aşan kullanım süreleri bildirilmiştir<sup>89</sup>.

**Etkinlik:** LTRA; KSÜ, dermografik ürtiker, soğuk ürtikeri, solar ürtiker ve geç basınç ürtikerinde, ikinci kuşak antihistaminlerle kombinasyon tedavilerinde etkili bulunmuştur<sup>90,91</sup>.

**Yan etki ve izlem:** LTRA iyi tolere edilen ve düşük yan etki profili gösteren ajanlardır. Bildirilen yan etkiler (baş ağrısı, abdominal ağrı, dispepsi, öksürük, bulantı, diare, alanin aminotransferaz/aspartat aminotransferaz yükseklikleri) plaseboya eşdeğer ya da yakın düzeydedir<sup>89,92</sup>.

**Pediyatrik kullanım:** Montelukast'ın 4 mg'lik pediyatrik oral granül ve çiğneme tableti (2-5 yaş, 4 mg/gün) ile 5 mg'lik çiğneme tableti (6-14 yaş, 5 mg/gün) vardır. Astımlı çocuklarda 1 yaşından başlayarak kullanılabilir. Zafirlukast 12 yaş üzerindeki çocuklarda erişkin dozunda kullanılır, 12 yaş altında kullanımına ilişkin veri yoktur<sup>93</sup>.

**Geriyatrik kullanım:** Yaşlı hastalarda gelişen KÜ'de LTRA kullanımının güvenilirliğine ilişkin veri bulunmamaktadır<sup>94</sup>.

**Gebelikte kullanım:** Gebelik kategorisi B'dir. Var olan veriler gebelik kullanımının, genel popülasyona oranla, belirgin bir risk oluşturmadığı yönündedir. Yalnızca bir çalışmada, anneleri gebelik döneminde montelukastla tedavi edilen bebeklerin belirgin olarak daha düşük doğum ağırlığına sahip olduğu saptanmıştır. Etkinlik ve güvenilirliğine ilişkin daha geniş ve kapsamlı çalışmalar yapılsa dek, gerekmedikçe gebelikte gelişen ürtikerlerde LTRA kullanılmamalıdır<sup>94,95</sup>.

Düşük yan etki profilleri ve genel anlamda güvenli ilaçlar olmaları nedeniyle LTRA (özellikle montelukast), hem antihistaminlere yeterince yanıt vermeyen KSÜ'de, hem de dermografik ürtiker, soğuk ürtikeri, solar ürtiker ve geç basınç ürtikerlerinde ikinci kuşak antihistaminlerle kombine edilerek kullanılabilir.

## Siklosporin

**Etki mekanizması:** T hücre aktivasyonunu baskılayan kalsinörin inhibitörüdür. Etkinliğinde T hücre aracılı mekanizma ileri sürülmekle beraber siklosporinin bazofil ve mast hücre degranülasyonunu baskıladığı bilinmektedir<sup>96,97</sup>.

**Kullanım şekli:** Yetişkinlerde ortalama dozu 200 mg/gündür (3-3,5 mg/kg/gün). Birkaç ay içinde ayda bir 50 mg azaltılarak 100 mg/gün dozuna inilir, takiben ayda 25 mg azaltılır. Kullanım süresi 3-6 aydır.

**Etkinlik:** Dördü randomize kontrollü, çift kör çalışma, birçok olgu serisi ve olgu sunumları 20 yıldan uzun süredir siklosporinin antihistaminlere dirençli KÜ olgularında kombinasyon tedavisinde etkili olduğunu desteklemektedir<sup>98-102</sup>. Klinik yanıt oranları %64-95 arasındadır. Tedavinin ilk iki haftası gibi kısa sürede klinik belirtilerde iyileşme izlenebilir. Tedavi süresi tamamlandığında hastaların %50'sinde dokuz aya varan remisyon sağlayabilmektedir. Ancak bazı hastalarda tedavi kesildikten sonra relapslar görülebilir. Bu durumda 1,5-2 mg/kg/gün dozlarında iki yıla kadar idame tedavisi sürdürülebilir<sup>103</sup>. KSÜ tedavisinde endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır.



Düşük doz (2,5 mg/kg/gün) siklosporin altı hastalık dermografik ürtiker olgu serisinde 8 aydan fazla kullanıldığında semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir<sup>104</sup>. Siklosporin ayrıca soğuk ve solar ürtiker olgularında da başarılı bulunmuştur<sup>105,106</sup>.

**Yan etki ve izlem:** Kullanım süresi uzadıkça advers olay riski artmaktadır. Hepatik ve renal hasar, hipertansiyon, hirsutismus ve geri dönüşsüz jinjival hiperplaziye yol açabilir. Tedavi başında ve her 4-6 haftada bir üre, kreatinin, tam idrar tetkiki ve kan basıncı kontrolü önerilir.

**Pediyatrik kullanım:** Dokuz-on altı yaş arasında yedi çocuk hastanın retrospektif araştırmasında; altısında 1-4 haftada, birinde ise 8 hafta içinde remisyon sağlanmıştır<sup>100</sup>. Ancak çocuklarda kullanımı dirençli olgularda ve deneyimli merkezlerde sınırlı kalmalıdır.

**Gebelikte kullanım:** Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) gebelik kategorisi C olarak belirtmektedir.

Siklosporin KSÜ tedavisinde oldukça etkili bir ajan olmasına rağmen özellikle uzun süre kullanımda gelişebilecek yan etki riski nedeniyle yüksek doz antihistaminler ve omalizumab tedavisine dirençli KÜ olgularında tercih edilmelidir.

## Omalizumab

**Etki mekanizması:** IgE'ye karşı geliştirilmiş rekombinan humanize monoklonal IgG antikorudur. Kan ve interstisyel boşluktaki serbest IgE'yi bağlar, mast hücre fonksiyonlarını azaltır ve eozinofil apoptozisini tetikler. Bazofillerden sitokin salınımını ve immün hücrelerin dokuya göçünü azaltır<sup>107</sup>.

**Kullanım şekli:** Yirmi sekiz günde bir 300 mg dozda subkutan olarak 6 ay süreyle uygulanır. Ara verilerek değerlendirilir, semptomlar devam ediyor ise tedavi aynı şekilde sürdürülür.

**Etkinlik:** Omalizumabın onayı ve rehber önerileri binin üzerinde hastada çift kör plasebo kontrollü çalışma sonuçlarına dayanmaktadır (XCUISITE, MYSTIQUE, ASTERIA I, ASTERIA II ve GLACIAL)<sup>108-112</sup>. Bu çalışmalarda güvenlik profili plaseboya benzer bulunmuştur. Klinik iyileşme ilk enjeksiyondan bir hafta sonra görülebileceği gibi dört haftayı da bulabilir. On iki yaş üzeri ve H1 antihistaminlere yanıtız KSÜ tedavisinde kombine kullanımı hem Avrupa hem de Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanan tek tedavi seçeneğidir.

Omalizumabın etkinliği sadece otoimmün ürtikerde değil, fiziksel, kolinerjik ve diğer ürtiker formlarında da gösterilmiştir. Hastaların %80'inden fazlasında etkilidir. Küratif bir tedavi ajanı değildir, tedavi kesildikten sonra 10 hafta içinde relaps sık görülür. Bundan dolayı hastalık devam ettiği sürece verilmelidir. Tedavi kesilmesi ile akut alevlenmelere rastlanmaz, klinik semptomların geri dönüşü yavaştır. Bu durumda tekrar omalizumab başlanan hastaların %90'ında ilk 4 hafta içinde kontrol sağlanabilmektedir<sup>113</sup>.

Omalizumab 300 mg 6 ay süreyle verildikten sonra yanıt yoksa doz 450 mg ya da 600 mg'ye çıkarılır. Üç ay süreyle 600 mg verilmesine rağmen yanıt alınamayan olgular omalizumaba dirençli kabul edilir<sup>114</sup>.

**Yan etki ve izlem:** Baş ağrısı, üst abdominal ağrı, diyare ve enjeksiyon yerinde ödem, eritem, ağrı ve kaşıntı olguların %3 kadarında görülebilir. Tedavi öncesi ve sırasında laboratuvar tetkiklerine gereksinim yoktur. İlk üç enjeksiyonda iki saat, daha sonraki uygulamalarda 30 dakika izlem önerilir.

**Pediyatrik kullanım:** Yedi yaş üzeri çocuk hastalarda omalizumabın etkinliği ve güvenliğe dair kanıtlar artmaktadır. Pediyatrik olgularda aylık 150-300 mg dozlarda uygulanmış ve iyi tolere edilmiştir<sup>115</sup>. Ancak çocuklarda kullanımı deneyimli merkezlerde sınırlı kalmalıdır.

**Gebelikte kullanım:** Bu endikasyonda gebelikte kullanımına dair deneyim yoktur. Ancak astım hastalarının takibinde kullanılan EXPECT kayıt sisteminde şimdiye kadar tedavi altında 169 gebelik bildirilmiş, ancak major anomalilerde artışa rastlanmamıştır<sup>116</sup>. FDA gebelik kategorisini B olarak belirtmektedir.

Omalizumab, yüksek doz antihistamin tedavisine rağmen semptomları devam eden KSÜ hastalarında onaylı, etkin ve güvenilir tek tedavi seçeneğidir. Altı aylık kullanımlar sonrasında nüks gelişmesi halinde tekrar etkinlik kaybı olmadan kullanılabilir.

## Sistemik steroidler ve diğer tedaviler

### Sistemik steroidler

Sistemik steroidler hem akut, hem de KÜ'de kısa sürede semptom kontrolü sağlamakla birlikte bu uygulamanın bilimsel kanıt değeri düşüktür. Sistemik steroidlerin akut alevlenme dönemlerinde maksimum 10 gün olacak şekilde kullanılması uygundur<sup>1</sup>.

### Diğer tedaviler

**H2-blokerler:** Son dönemde yapılmış bir Cochrane analizinde; bazı çalışmalarda H1 antihistamin ilaçlara H2-bloker ilaçların eklenmesinin H1 antihistamin ilacın tek başına verilmesinden daha iyi semptomatik rahatlama sağladığı bildirilmekle birlikte bu uygulamanın kanıt düzeyi düşüktür. Bu nedenle KÜ'de H2-bloker kullanımı önerilmemektedir<sup>117</sup>.

**Anti-enflamatuvar ilaçlar:** Dapson, sulfasalazin, hidroksiklorokin ve kolşisin ile ilgili çalışmaların etkinlikle ilgili kanıt düzeyleri düşüktür<sup>118-122</sup>.

**İmmünsüpresif ilaçlar:** Metotreksat, mikofenolat mofetil, azatiopurin, takrolimus, mizoribin, siklofosfamidin etkinlikle ilgili olarak kanıt düzeyleri düşüktür<sup>123-128</sup>.

### Diğer tedaviler

**İntravenöz immünoglobulin:** KSÜ, geç basınç ürtikeri ve solar ürtikerde etkili olduğunu bildiren yayınlar vardır. Diğer tedavilere dirençli olgularda denenebilir<sup>129-130</sup>.

**Antikoagülan tedavi (varfarin, düşük molekül ağırlıklı heparin):** Olgu serileri şeklinde bildirilerde D-dimer seviyeleri yüksek olan ve standart tedavilere dirençli olgularda denenebileceği bildirilmektedir<sup>131,132</sup>.

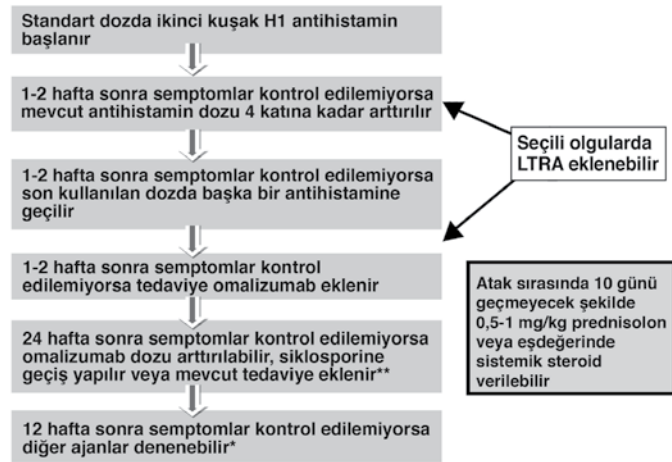
**Fototerapi:** Başta solar ürtiker ve semptomatik dermografizm olmak üzere uyarılabilir ürtikerlerde etkinliği belirgindir. KSÜ'de etkinlik bildiren çalışmalar kısıtlıdır<sup>133,134</sup>.

**Otohemoterapi:** Ülkemizde yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada otolog serum tedavisi, otolog tam kan tedavisi ve plasebo tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır<sup>135</sup>.

**TNF- $\alpha$  blokerleri:** KSÜ tedavisinde etkili olduğuna dair veriler olmakla birlikte kanıt düzeyleri düşüktür<sup>136</sup>.

Sistemik steroidlerin akut alevlenme dönemlerinde maksimum 10 gün olacak şekilde kullanılması uygundur.

KÜ için kılavuzumuz tarafından önerilen tedavi algoritması Şekil 2'de gösterilmektedir.



**Şekil 2.** Ürtiker için önerilen tedavi algoritması

LTRA: Lökotrien reseptör antagonistleri, \*Diğer ajanlar rehberin "Diğer tedaviler" kısmında ele alınmıştır. \*\*Literatürde standart dozlarda tedaviye yanıtız olgularda omalizumabın 600 mg/ye kadar güvenle yükseltilebileceği belirtilmekle beraber siklosporin tedavisi gibi endikasyon dışı bir uygulamadır

## Özel durumlar

### Çocuklarda ürtiker tedavisi

Ürtiker infant ve çocuklarda sıklıkla akut formda görülmekte ve ortaya çıkışında enfeksiyonların önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir<sup>137</sup>. Streptokok veya stafilokokların yol açtığı üst solunum yolu enfeksiyonları, farenjit ve sinüzitler çocuklarda sık olarak AÜ'ye neden olurken nadiren KÜ de oluşturabilir<sup>138</sup>. Pediatrik popülasyonda ürtikere ait araştırmaların çok az sayıda ve kısıtlı olması nedeni ile yeterli bilgi olmamakla birlikte, yayınlanan bir derlemede yapılmış prevalans çalışmaları doğrultusunda çocuklarda KÜ'nün yetişkinlerden çok daha az görüldüğü bildirilmektedir. KSÜ'lü çocuklarda tiroid otoimmünitesi de yetişkinlere göre çok düşük olup yaklaşık %4,3 civarında bulunmuştur<sup>139</sup>.

Yeni kuşak H1 antihistaminlerin uzun dönem güvenlik profilleri daha iyi olduğundan ürtiker tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmektedir. Birinci kuşak H1-antihistaminler sedasyon etkilerinin yüksek olması ve psikomotor yeti azalmasına yol açması nedeni ile kullanılmamalıdır<sup>140</sup>. Tedavi kılavuzlarının tümünde çocuklarda ürtiker tedavisi için öneriler yetişkin verilerinin ekstrapolasyonu (mevcut bilimsel verilerden yola çıkarak tahmin) şeklindedir. Bu yaş grubunda ilk plasebo kontrollü çalışma Potter ve ark.<sup>141</sup> yaptığı 2-11 yaş grubu KSÜ'lü çocuklarda rupatadin ve desloratadinin etkinliğinin araştırdığı çalışmadır. Araştırma sonucunda 6

haftalık tedavi ile her iki ajan da plaseboya üstün, rupatadin ise daha etkin bulunmuştur. Bir araştırma da ise levosetirizinin ürtikerataklarını %60 oranında azalttığı gösterilmiştir<sup>142</sup>. Çocuklarda önerilen ve ülkemizde onaylanmış antihistaminler ve dozları Tablo 8'de verilmektedir.

**Tablo 8. Ülkemizde bulunan pediatrik antihistaminler**

İlaç	Form	Yaş Aralığı	Doz
Setirizin	Şurup/damla	2-12 yaş arası:	5 mg/gün
		12 yaş ve üzeri:	10 mg/gün
Loratadin	Şurup	2-12 yaş arası:	5 mg/gün
		12 yaş ve üzeri:	10 mg/gün
Levosetirizin	Şurup/damla	2-6 yaş arası:	2x1,25 mg
Desloratadin	Şurup	6-11 ay arası:	1 mg/gün
		6-11 yaş arası:	2,5 mg/gün
Feksofenadin	Şurup	6 ay-2 yaş arası:	2x15 mg/gün
		12 yaş ve üzeri:	120-180 mg/gün
Rupatadin	Tablet	12 yaş ve üzeri:	10 mg/gün

Yetişkinlerde olduğu gibi, standart dozlara yanıt alınamayan durumlarda antihistamin dozları hastanın yaş ve kilosu dikkate alınarak 2-4 katına kadar çıkılabilir. Çocuklarda buna yönelik güvenlik çalışmaları olmamakla birlikte bazı kılavuzlarda önerilmektedir<sup>1</sup>. Çocuklarda ürtiker tedavisinde LTRA'da, siklosporin ve omalizumab kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Yetişkin ürtiker tedavisi baz alınarak ekstrapolasyon yapıldığında bu ajanlar üçüncü basamakta antihistaminlere ek olarak kullanılabilir. Az sayıdaki olgu raporu bildirilerine göre çocuklarda KÜ tedavisinde LTRA plaseboya göre daha etkindir, ancak mutlaka antihistaminlerle birlikte kullanılması önerilmektedir. Ülkemizde montelukast 2 yaş ve üzeri çocuklarda astım ve allerjik rinit tedavisinde 4 mg/gün dozda kullanılmaktadır, ürtiker tedavisinde ise onaylanmamıştır. Omalizumab ise 12 yaş ve üzeri çocuk hastalarda 150-300 mg/ay dozda kullanılabilir. Uygulama ve takibi yetişkinlerdeki gibidir. Siklosporin ise antihistamin tedavisine yanıtız çocuk hastalarda yetişkinlerde olduğu gibi kullanılmış ve oldukça etkili bulunmuştur, ancak kullanımının endikasyon dışı olduğu unutulmamalıdır<sup>94,100</sup>. AÖ atakları veya yaygın ürtiker söz konusu olduğunda ise çocuk hastalarda da maksimum 10 gün olacak şekilde sistemik kortikosteroid kullanılabilir.

Birinci kuşak H1-antihistaminler psikomotor yeti azalmasına yol açması nedeni ile çocuklarda kullanılmamalıdır. Antihistamin dozları, yanıt alınamayan durumlarda, çocuğun yaş ve kilosu dikkate alınarak 2-4 katına kadar çıkılabilir. Antihistamin tedavisine dirençli olgularda omalizumab 12 yaş ve üzeri çocuk hastalarda 150-300 mg/ay dozunda kullanılabilir.

## Gebelik ve emzirme döneminde ürtiker tedavisi

Gebelikte ürtiker ya önceden var olan bir KÜ tablosunun devamı ya da gebelik ürtikeri (gestasyonel ürtiker) şeklinde ortaya çıkabilir. Gestasyonel ürtiker oldukça nadir görülür ve her gebelikte tekrarlar. Nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte hormonlara karşı aşırı duyarlılık nedeni ile geliştiği düşünülmektedir<sup>57</sup>.

Gebelikte ve özellikle ilk trimesterde sistemik ilaç kullanılmaması en tercih edilen seçenektir. Ancak şiddetli ve tedavi gerektiren durumlarda, kar-zarar oranı gözetilerek ve her olgu ayrı ayrı düşünülerek tedavi planlanmalıdır. Son tedavi kılavuzlarında gebelikte ürtiker tedavisinde önerilen klasik algoritmanın uygulanabileceği belirtilmiştir<sup>1</sup>. Buna göre ilk tedavi seçeneği sistemik antihistaminlerdir. Klorfeniraminin gebelikte kullanımının güvenli olduğu ve konjenital anomali insidansını arttırmadığı bilinmektedir<sup>143</sup>. Loratadin kullanan çok sayıda ve setirizin kullanan az sayıda gebelikte kadın da herhangi bir konjenital anomali insidans artışı gösterilmemiştir<sup>144,145</sup>.

Klorfeniramin, loratadin, setirizin ve levosetirizin için gebelik kategorisi B olarak belirlenmiştir. Diğer tüm antihistaminlerde ise gebelik kategorisi C'dir. Sedatif etkili birinci kuşak antihistaminlerin hemen doğum öncesi kullanılmaları bebekte solunum depresyonuna yol açması nedeniyle sakıncalıdır. Bu nedenle yeni kılavuzların tümünde, ürtikerli gebelikte hastaların tedavisinde yeni kuşak antihistaminlerin daha güvenilir olduğu vurgulanmaktadır.

Tüm antihistaminlerin değişik düzeylerde anne sütüne geçtiği bilinmektedir. Bu nedenle gerekli durumlarda etkili olan en düşük dozda kullanılmaları gerekir. Anne sütünde oldukça düşük miktarlarda saptandığı için, emzirme dönemindeki kadın hastaların ürtiker tedavisinde loratadin ve setirizin tercih edilebilir<sup>146,147</sup>.

Klorfeniramin, loratadin, setirizin ve levosetirizin için gebelik kategorisi B olarak belirlenmiştir.

Birinci kuşak antihistaminlerin hemen doğum öncesi kullanılmaları bebekte solunum depresyonuna yol açması nedeniyle sakıncalıdır.

Gebelikte, ürtiker tedavisinde önerilen klasik tedavi algoritması uygulanabilir. Ancak, antihistaminlerin doz artırımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Emzirme dönemindeki kadın hastaların ürtiker tedavisinde loratadin ve setirizin tercih edilebilir.

## Ürtikerde prognoz

Ürtiker, akut ve kendiliğinden iyileşen veya kronik ve haftalar, aylar, hatta yıllarca devam eden bir seyir izleyebilir. AÜ olup herhangi bir tedavi almayan hastalarda hastalığın seyri hakkında literatürde yapılmış epidemiyolojik bir çalışma yoktur. Sadece bir çalışmada, AÜ olan 44 hastaya semptomlar düzeleneye kadar 10 mg/gün loratadin, 65 hastaya da üç gün 50 mg prednizolon ve sonrasında semptomları devam eden hastalara 10 mg/gün loratadin verilmiş ve hiçbir hastada KÜ gelişmediği ve hastalığın kendini sınırlayıcı olduğu bildirilmiştir<sup>148</sup>.

KÜ'nün doğal seyri önceden tahmin edilemez. Çoğu olguda hastalık kendiliğinden düzeler. Literatürde bildirilen düzelleme oranları oldukça

değişkendir. Semptomların başlangıcından sonraki 1-3 yıl içerisinde erişkin hastaların %30 ile %50'sinde remisyon görülmektedir<sup>10,149,150</sup>. Hastaların %11 kadarında KÜ semptomları 5 yıldan daha uzun süre devam etmektedir. KÜ'de tedavi cevabını ve hastalık şiddetini belirleyen faktörler sınırlıdır. Şiddetli seyreden olgularda hastalığın daha uzun sürmesi olasıdır<sup>151</sup>. Hastalık şiddeti ve süresi, AÖ, fiziksel ürtikerlerle birliktelik, ileri yaş ve pozitif tiroid antikorları olması ile de ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, otolog serum deri testi (OSDT) pozitifliğinin de daha şiddetli semptomlarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Baskın olarak nötrofilik doku infiltrasyonu olan hastaların antihistaminlere daha az cevap verdiği ileri sürülmektedir. Ancak tedavi cevabını belirleyecek bir belirteç yoktur<sup>151-158</sup>.

KÜ prognozu hakkında yapılan çalışmaların çoğu geriye dönük olarak yapılmıştır ve bu çalışmalarda hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, çalışmaya alınmadan önce aldıkları tedaviler ve hastaların etnik kökenleri farklıdır<sup>151</sup>. Çok yeni yapılan, 6 ay süreli ileri dönük gözlemsel bir çalışmada basamaklı tedavi ile 6 ayda yarar gören hasta oranı %39 olarak saptanmıştır<sup>159</sup>. Yakın zamanda yapılan sistematik bir derlemede KÜ'lü hastalarda OSDT pozitifliği ile hastalık aktivitesi ve hastalığın uzun sürmesi arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir<sup>160</sup>.

Çocuklarda yapılan ileriye dönük bir çalışmada, 4-15 yaşları arasındaki 92 çocukta hastalık başladıktan 1, 3 ve 5 yıl sonraki remisyon oranları sırası ile %18,5, %54 ve %67,7 olarak bulunmuştur. Otoimmünite varlığı ile remisyon oranları arasında fark bulunmamış ve remisyonu belirleyen bir faktör saptanmamıştır<sup>161</sup>.

## Kaynaklar

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al: The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
2. Wedi B: Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:306-17.
3. Zuberbier T, Maurer M: Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:196-205.
4. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al: Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy* 2011;66:317-30.
5. Sanchez-Borges M, Asero R, Ansoategui IJ, et al: Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012;5:125-47.
6. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al: The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-7.
7. Greaves MW, Tan KT: Chronic urticaria: recent advances. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:134-43.
8. van der Valk PG, Moret G, Kiemeny LA: The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br J Dermatol* 2002;146:110-3.
9. 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;45:387-91.
10. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S: Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007;34:294-301.
11. Humphreys F, Hunter JA: The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998;138:635-8.
12. Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, Tarlo S: Chronic urticaria. Evaluation of the role of physical, immunologic, and other contributory factors. *Int J Dermatol* 1991;30:381-6.
13. Small P, Barrett D, Biskin N, Champlin E: Chronic urticaria and angioedema. *Clin Allergy* 1982;12:131-6.
14. Lang DM: Evidence-based diagnosis and treatment of chronic urticaria/angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:10-6.
15. Mathelier-Fusade P: Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:19-23.

16. Brockow K: Time for more clinical research on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria/angioedema and anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:5-7.
17. 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;136:245-51.
18. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al: Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005;165:1637-42.
19. Rasmussen ER, Mey K, Bygum A: Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema-a dangerous new epidemic. *Acta Derm Venereol* 2014;94:260-4.
20. Sicherer SH, Leung DY: Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2010. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:326-35.
21. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, et al: Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:343-8.
22. 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;65:78-83.
23. 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;2:168-71.
24. Huang SW: Acute urticaria in children. *Pediatr Neonatol* 2009;50:85-7.
25. Wedi B, Raap U, Kapp A: Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:387-96.
26. Magen E, Mishal J: Possible benefit from treatment of *Helicobacter pylori* in antihistamine-resistant chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:7-12.
27. Gaig P, Garcia-Ortega P, Enrique E, Papo M, Quer JC, Richard C: Efficacy of the eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria. A placebo-controlled double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002;30:255-8.
28. Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J: The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:861-4.
29. Darlenski R, Kazandjieva J, Zuberbier T, Tsankov N: Chronic urticaria as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014;32:420-3.
30. 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;129:1307-13.
31. Stockli SS, Bircher AJ: Generalized pruritus in a patient sensitized to tobacco and cannabis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:303-4.
32. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ: Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A:428-36.
33. Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R, et al: Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. *Allergy* 2014;69:683-91.
34. Hermes B, Prochazka AK, Haas N, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz BM: Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:307-14.
35. Kasperska-Zajac A, Sztylec J, Machura E, Jop G: Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1386-91.
36. Tedeschi A, Asero R, Lorini M, Marzano AV, Cugno M: Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in chronic urticaria patients correlate with disease severity and C-reactive protein but not with circulating histamine-releasing factors. *Clin Exp Allergy* 2010;40:875-81.
37. Atwa MA, Emara AS, Youssef N, Bayoumy NM: Serum concentration of IL-17, IL-23 and TNF-alpha among patients with chronic spontaneous urticaria: association with disease activity and autologous serum skin test. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:469-74.
38. Zuberbier T: Classification of Urticaria in Urticaria and Angioedema. Zuberbier T, Grattan C and Maurer M, eds. Berlin: Springer, 2008.
39. Kaplan AP: Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002;346:175-9.
40. Orfan NA, Kolski GB: Physical urticarias. *Ann Allergy* 1993;71:205-12; quiz 12-5.
41. Abajian M, Mlynek A, Maurer M: Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:281-7.
42. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, et al: The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias-EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009;64:1715-21.
43. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M: Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:73-88.
44. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, et al: Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003;58:621-3.
45. Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T: Chronic urticaria: a patient survey on quality-of-life, treatment usage and doctor-patient relation. *Allergy* 2009;64:581-8.
46. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW: The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997;136:197-201.
47. Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP, Auquier P, Lorette G: Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol* 2005;152:289-95.
48. Baiardini I, Braido F, Bindslev-Jensen C, et al: Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA(2) LEN taskforce position paper. *Allergy* 2011;66:840-4.
49. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, et al: A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005;60:1073-8.
50. Kocatürk E, Weller K, Martus P, et al: Turkish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire: cultural adaptation, assessment of reliability and validity. *Acta Derm Venereol* 2012;92:419-25.
51. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al: Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012;67:1289-98.
52. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M: How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63:777-80.
53. Weller K, Groffik A, Church MK, et al: Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1365-72 e1-6.
54. Stull D, McBride D, Georgiou P, Zuberbier T, Grattan C, Balp M-M: Measuring patient severity in chronic spontaneous/idiopathic urticaria (CSU/CIU) as categorical health states: efficient and informative? *Allergy* 2014;69(suppl 99):317.
55. Weller K, Zuberbier T, Maurer M: Chronic urticaria: tools to aid the diagnosis and assessment of disease status in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29 Suppl 3:38-44.
56. Hide M, Hiragun T, Japanese Dermatological A: Japanese guidelines for diagnosis and treatment of urticaria in comparison with other countries. *Allergol Int* 2012;61:517-27.
57. Sanchez-Borges M, Asero R, Anotegui IJ, et al: Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012;5:125-47.
58. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al: BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007;37:631-50.
59. Gimenez-Arnau AM, Grattan C, Zuberbier T, Toubi E: An individualized diagnostic approach based on guidelines for chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29 Suppl 3:3-11.
60. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T: Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:971-7; quiz 8.
61. Chow SK: Management of chronic urticaria in Asia: 2010 AADV consensus guidelines. *Asia Pac Allergy* 2012;2:149-60.
62. Lang DM, Hsieh FH, Bernstein JA: Contemporary approaches to the diagnosis and management of physical urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:235-41.
63. Hide M, Hiragun M, Hiragun T: Diagnostic tests for urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:53-72.
64. Marzano AV, Tavecchio S, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P, Gattorno M: Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes. *G Ital Dermatol Venereol* 2015;150:41-50.
65. Zuberbier T, Maurer M: Urticarial vasculitis and Schnitzler syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:141-7.
66. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, et al: How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy* 2012;67:1465-74.



67. Maurer M, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Krause K: Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy* 2013;68:816-9.
68. Ortonne JP: Chronic urticaria: a comparison of management guidelines. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2683-93.
69. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK: Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1053.e1-e16.
70. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, et al: Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995;75:484-7.
71. Powell RJ, Leech SC, Till S, et al: BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 2015;45:547-65.
72. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, et al: Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:344-8 e1.
73. Staubach P, Dechene M, Metz M, et al: High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011;91:557-61.
74. Sharma M, Bennett C, Carter B, Cohen SN: H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: an abridged Cochrane Systematic Review. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:710-6 e4.
75. Erdem T: Ürtikerli hastaya yaklaşım. *Turk J Dermatol* 2014;3:178-82.
76. Zuberbier T, Munzberger C, Hausteiner U, et al: Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996;193:324-7.
77. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al: The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:676-82.
78. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M: High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:672-9.
79. Gimenez-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;23:1088-91.
80. Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S, Takahagi S, Niimi N, Hide M: Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients. *Br J Dermatol* 2007;157:803-4.
81. 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;64:605-12.
82. Cömert Erkinç A: Ürtiker ve Antihistaminler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2015;8:67-75.
83. Simons FE, Simons KJ: H1 antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organ J* 2008;1:145-55.
84. Makris M, Maurer M, Zuberbier T: Pharmacotherapy of chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:2511-9.
85. Ortonne JP, Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I: Efficacy and safety of desloratadine in adults with chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:37-42.
86. 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;94:662-9.
87. Gimenez-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;23:1088-91.
88. Erdem T: Akur Ürtiker. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2015;8:7-12.
89. Riccioni G, Bucciarelli T, Mancini B, Di Ilio C, D'Orazio N: Antileukotriene drugs: clinical application, effectiveness and safety. *Curr Med Chem* 2007;14:1966-77.
90. 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;10:24.
91. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al: Is there a role for antileukotrienes in urticaria? *Clin Exp Dermatol* 2006;31:327-34.
92. Markham A, Faulds D: Montelukast. *Drugs* 1998;56:251-6; discussion 7.
93. Valovirta E, Boza ML, Robertson CF, et al: Intermittent or daily montelukast versus placebo for episodic asthma in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:518-26.
94. Maurer M, Church MK, Goncalo M, Sussman G, Sanchez-Borges M: Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29 Suppl 3:16-32.
95. Koren G, Sarkar M, Einarson A: Safety of using montelukast during pregnancy. *Can Fam Physician* 2010;56:881-2.
96. Kaplan AP: Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:326-31.
97. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, et al: Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;98:800-4.
98. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al: Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143:365-72.
99. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P, Neo ISG: Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:705-9.
100. Doshi DR, Weinberger MM: Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009;26:409-13.
101. Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E, et al: Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:285-90.
102. Baskan EB, Tunali S, Turker T, Saricaoglu H: Comparison of short- and long-term cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat* 2004;15:164-8.
103. Kessel A, Toubi E: Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010;65:1478-82.
104. Toda S, Takahagi S, Mihara S, Hide M: Six cases of antihistamine-resistant dermographic urticaria treated with oral ciclosporin. *Allergol Int* 2011;60:547-50.
105. Marsland AM, Beck MH: Cold urticaria responding to systemic ciclosporin. *Br J Dermatol* 2003;149:214-5.
106. Edstrom DW, Ros AM: Cyclosporin A therapy for severe solar urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997;13:61-3.
107. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M: The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:337-42.
108. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al: Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
109. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al: Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.
110. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al: Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015;135:67-75.
111. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al: Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:202-9 e5.
112. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al: A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:567-73.e1.
113. Metz M, Ohanian T, Church MK, Maurer M: Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014;150:288-90.
114. Gimenez-Arnau AM, Toubi E, Marsland AM, Maurer M: Clinical management of urticaria using omalizumab: the first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30 Suppl 5:25-32.
115. Caminiti L, Passalacqua G, Magazzu G, et al: Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:428-32.
116. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al: The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:407-12.
117. Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Hu N: Histamine H2-receptor antagonists for urticaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD008596.
118. Engin B, Ozdemir M: Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapson plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:481-6.



119. Morgan M, Cooke A, Rogers L, Adams-Huet B, Khan DA: Double-blind placebo-controlled trial of dapson in antihistamine refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:601-6.
120. McGirt LY, Vasagar K, Gober LM, Saini SS, Beck LA: Successful treatment of recalcitrant chronic idiopathic urticaria with sulfasalazine. *Arch Dermatol* 2006;142:1337-42.
121. Reeves GE, Boyle MJ, Bonfield J, Dobson P, Loewenthal M: Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Intern Med J* 2004;34:182-6.
122. Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW: Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* 1989;120:403-8.
123. Perez A, Woods A, Grattan CE: Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2010;162:191-4.
124. Sharma VK, Singh S, Ramam M, Kumawat M, Kumar R: A randomized placebo-controlled double-blind pilot study of methotrexate in the treatment of H1 antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014;80:122-8.
125. Shahar E, Bergman R, Guttman-Yassky E, Pollack S: Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. *Int J Dermatol* 2006;45:1224-7.
126. Zimmerman AB, Berger EM, Elmariah SB, Soter NA: The use of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune and chronic idiopathic urticaria: experience in 19 patients. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:767-70.
127. Tal Y, Tokar O, Agmon-Levin N, Shalit M: Azathioprine as a therapeutic alternative for refractory chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2015;54:367-9.
128. Morgan M, Khan DA: Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, Part 2. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:517-26; quiz 26-8, 44.
129. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, et al: Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998;138:101-6.
130. Cooke A, Bulkhi A, Casale TB: Role of biologics in intractable urticaria. *Biologics* 2015;9:25-33.
131. Asero R, Tedeschi A, Cugno M: Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152:384-9.
132. Mahesh PA, Pudupakkam VK, Holla AD, Dande T: Effect of warfarin on chronic idiopathic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:187-9.
133. Hannuksela M, Kokkonen EL: Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1985;65:449-50.
134. Engin B, Ozdemir M, Balevi A, Mevlitoglu I: Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2008;88:247-51.
135. Kocaturk E, Aktas S, Turkoglu Z, et al: Autologous whole blood and autologous serum injections are equally effective as placebo injections in reducing disease activity in patients with chronic spontaneous urticaria: a placebo controlled, randomized, single-blind study. *J Dermatolog Treat* 2012;23:465-71.
136. Sand FL, Thomsen SF: TNF-Alpha Inhibitors for Chronic Urticaria: Experience in 20 Patients. *J Allergy (Cairo)* 2013;2013:130905.
137. Lara-Corrales I, Balma-Mena A, Pope E: Chronic urticaria in children. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48:351-5.
138. Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A: Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:10.
139. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M: Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:1-8.
140. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al: Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010;65:459-66.
141. Potter P, Mitha E, Barkai L, et al: Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:55-61.
142. Simons FE, Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study G: H1-antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:261-6.
143. Heinonen O, Slone D, Shapiro S: Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA, USA: Littleton publishing sciences group, 1977.
144. Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A, et al: Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1239-43.
145. Moretti ME, Caprara D, Coutinho CJ, et al: Fetal safety of loratadine use in the first trimester of pregnancy: a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:479-83.
146. Hilbert J, Radwanski E, Affrime MB, Perentesis G, Symchowicz S, Zampaglione N: Excretion of loratadine in human breast milk. *J Clin Pharmacol* 1988;28:234-9.
147. Briggs GB, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in pregnancy and lactation. 6th Edn ed. Hagerstown, MD: Lippincott Williams&Wilkins, 2001.
148. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM: Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996;76:295-7.
149. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH: Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969;81:588-97.
150. Quaranta JH, Rohr AS, Rachelefsky GS, et al: The natural history and response to therapy of chronic urticaria and angioedema. *Ann Allergy* 1989;62:421-4.
151. Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, Akita T, Tanaka J, Hide M: Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine. *Allergy* 2013;68:229-35.
152. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al: Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004;59:869-73.
153. Weller K, Altrichter S, Ardelean E, et al: [Chronic urticaria. Prevalence, course, prognostic factors and impact]. *Hautarzt* 2010;61:750-7.
154. Engstrom J, Neher JO, St Anna L: Clinical Inquiry. What is the prognosis for patients with chronic urticaria? *J Fam Pract* 2011;60:168a-b.
155. Kapp A, Wedi B: Chronic urticaria: clinical aspects and focus on a new antihistamine, levocetirizine. *J Drugs Dermatol* 2004;3:632-9.
156. Khan DA: Chronic urticaria: diagnosis and management. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:439-46.
157. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW: Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:443-50.
158. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, et al: Classification of anti-FcepsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:492-9.
159. Ye YM, Park JW, Kim SH, et al: Prognostic Factors for Chronic Spontaneous Urticaria: A 6-Month Prospective Observational Study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:115-23.
160. 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;161:197-204.
161. Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, et al: The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:663-8.

**Ek 1.** Kronik ürtiker yaşam kalitesi anketi

İsim: .....

Tarih: .....

Cinsiyet:  Erkek  Kadın

Doğum tarihi: .....

Aşağıda sorulardan oluşan bir tablo göreceksiniz. Her soruyu dikkatlice okuyunuz ve beş seçenekten size en uygun olanı işaretleyiniz. Lütfen her soru için bir cevap işaretleyiniz ve tüm soruları cevaplayınız.

	Hiç	Az	Orta	Çok	Aşırı derecede
<b>Son 15 gün içerisinde ne derecede rahatsızlık duydunuz?</b>					
1. Kaşıntı					
2. Kabartı					
3. Gözlerde şişlik					
4. Dudaklarda şişlik					
<b>Eğer ürtiker, geçtiğimiz 15 gün içerisinde, günlük yaşamınızda aşağıdaki alanlarda sizi kısıtladıysa, lütfen derecesini belirtiniz.</b>					
5. İş hayatı					
6. Fiziksel aktiviteler					
7. Uyku					
8. Boş zamanlar					
9. Sosyal ilişkiler					
10. Beslenme					

Bundan sonraki sorular ile, ürtikere bağlı olarak oluşmuş olabilecek problemleri ve zorlukları daha detaylandırmak istiyoruz (geçtiğimiz 15 günü dikkate alınız).

	Hiç	Az	Orta	Çok	Aşırı derecede
11. Uyumakta güçlük çekiyor musunuz?					
12. Gece boyunca uyanıyor musunuz?					
13. Gece iyi uyuyamadığınız için gün içinde yorgun oluyor musunuz?					
14. Konsantre olmakta güçlük çekiyor musunuz?					
15. Kendinizi sinirli hissediyor musunuz?					
16. Moral bozukluğu yaşıyor musunuz?					
17. Yemek seçiminde kendinize sınır koymak zorunda mısınız?					
18. Ürtiker nedeniyle vücudunuzda oluşan belirtilerden utanıyor musunuz?					
19. Umumi mekanlara gitmekten çekiniyor musunuz?					
20. Kozmetik ürünler kullanmakta problem yaşıyor musunuz? (örneğin; parfümler, kremler, losyonlar, banyo şampuanları, makyaj malzemeleri)					
21. Giydiğiniz kıyafetlerde kısıtlama yapmanız gerekiyor mu?					
22. Ürtikeriniz nedeniyle spor faaliyetlerinizi kısıtlamanız gerekti mi?					
23. Ürtiker sebebiyle kullanılan ilaçların yan etkilerinden rahatsızlık duydunuz mu?					

**Ek 2.** Ürtiker kontrol testi

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?

Hiç  Az  Biraz  İyi  Çok iyi

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

Hiç  Az  Biraz  İyi  Tamamen

**\*Her cevap 0'dan 4'e kadar skorlanır; en düşük skor 0'dır; skorun  $\geq 12$  olması iyi kontrollü hastalığı;  $\leq 11$  olması ise kontrolün sağlanmadığını gösterir.**

**Ek 3.** Ürtiker anamnez ve sorgulama formu\*

1. Ne zamandan beri kızarıklık ve/veya kabarıklıklarınız var?

Lütfen tarih yazınız.....

2. Kızarıklık ataklarınız ne kadar sıklıkla oluyor?

Devamlı  Günlük  Haftalık  Aylık  Diğer (belirtiniz).....

3. Her bir kabarıklığınızın ne kadar sürede kayboluyor?

<1 saat  1-24  >24

4. Kabarıklıklarınız kaybolurken iz veya leke bırakıyor mu?

Evet  Hayır

5. Kızarıklık/kabarıklıklarınızın olduğu yerler .....

Kaşınıyor  Ağrıyor

6. Dudaklarınız, göz kapaklarınız, avuç içi ve ayak tabanlarınızda şişme oluyor mu?

Evet  Hayır

7. Döküntülerinizle beraber ateşiniz, karın ağrılarınız ve eklem ağrılarınız oluyor mu?

Evet  Hayır

8. Kızarıklık/kabarıklıklarınız nerede ve ne zaman sıklaşır?

Evin içinde  Evin dışında  İşte  Hafta içi  Hafta sonu  Tatilde

9. Şikayetleriniz şunlardan sonra mı başladı?

Enfeksiyon  Kontrastlı röntgen çekimi  İlaç alımı  Aşılama  İğne vurulma  Diğer (belirtiniz).....

10. Sizce şikayetleriniz aşağıdakilerden herhangi birisi ile ilişkili mi?

- Deriyi kaşıma  Sıkı kıyafet  Sürtünme  Bir yere yaslanma  Uzun süre oturma  Uzun süre yürüme
- Bisiklet kullanma  Ağır yük taşıma  Titreşim
- Soğuğa maruziyet (kar, rüzgar, yağmur, su, duş, deniz, havuz, dondurma, buzlu içecekler)
- Sıcağa maruziyet (banyo, sauna, hamam vs.)  Su ile temas (ısıdan bağımsız)
- Fiziksel egzersiz, spor  Cinsel ilişki  Baharatlı veya sıcak içecek/yiyecek  Heyecan, korku, stres
- Terleme  Güneşe maruziyet  Lastik materyallerle temas (eldiven, prezervatif vs.)  Alkol  Sigara

11. Ailenizde aşağıdaki hastalıklar var mı?

- Allerjik rinit  Allerjik astım  Allerjik ekzema  Allerjik konjonktivit

12. Şikayetleriniz bazı yiyeceklerin tüketimi ile artıyor mu?

(Balk, çilek, muz, fıstık, fındık, kabuklu deniz ürünleri, soya, peynir, alkol, çikolata, yumurta, süt ürünleri, dondurma, konserve (dondurulmuş yiyecekler, şarküteri (et ürünleri), hazır gıdalar, içecekler, yapay tatlandırıcılar)

- Evet  Hayır

13. Mesleğiniz nedir?

14. Hobileriniz var mı?

15. Son bir yıl içinde kızarıklık/kabarıkliklarınız için kullandığınız ilaçları yazınız.

16. Son bir yıl içinde kullandığınız tüm ilaçları, varsa aşılmaları yazınız (tansiyon ilacı, aspirin, antibiyotik, vitamin, doğum kontrol hapi, psikiyatri ilaçları, bitkisel ilaçlar ve çaylar, uyku hapları, romatizma ilaçları, ağrı kesiciler, mide barsak ve grip ilaçları)

17. Başka hastalıklarınız var mı?

- Evet  Hayır

Varsa belirtiniz.....

18. Kızarıklık/kabarıkliklarınız için olası sebeplere dair önerileriniz var mı? Sizce neler sebep olabilir? Herhangi bir ilişki saptadınız mı?

\*"Başkan Bülbül E. Kronik İdiyopatik Ürtikerde Tanısal Yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Dermatol Special Topics 2012;5:1-10" dan faydalanılmıştır.