



# Kronik spontan ürtiker ve ürtikeryal vaskülitli olgulardaki eşlik eden durumlar: Retrospektif bir çalışmanın sonuçları

*Accompanying conditions in patients with chronic spontaneous urticaria and urticarial vasculitis: Results of a retrospective study*

Sevgi Akarsu, Turna İlknur, Özlem Özbağcıvan, Emel Fetil

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

## Özet

**Amaç:** En sık görülen kronik ürtiker formu olan kronik spontan ürtiker (KSÜ), altı haftadan uzun süren spontan ürtikeryal lezyonlar ve/veya anjiyoödem ile karakterizedir. Ürtikeryal vaskülit (ÜV) ise bir küçük damar vaskülitidir. Çalışmamızda KSÜ ve ÜV'li olguların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları yanında eşlik eden durumların sıklığının belirlenerek birbiriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada Ocak 2010-Aralık 2013 tarihleri arasında kliniğimizde yatan KSÜ (n=146) ve ÜV'li (n=43) olguların dosyaları demografik verileri, hastalığa özgün öyküleri, eşlik eden hastalıkları, medikasyonları ve laboratuvar bulguları açısından retrospektif olarak taranmıştır.

**Bulgular:** Her iki grup arasında yapılan karşılaştırmada KSÜ grubunda kişisel atopi ve anjiyoödem öyküsünün, ÜV grubunda ise kadın olguların ve sistemik semptomların varlığının istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla olduğu belirlenmiştir. Serolojik tetkiklerden ortalama eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein değerleri, antinükleer antikor pozitifliği ve hipokomplementemi varlığı ÜV grubunda KSÜ grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır. Eşlik eden faktörler her iki grupta da sıklık sırasına göre enfeksiyonlar, medikasyonlar, otoimmün hastalıklar ve maligniteler olarak belirlenmiş, ancak sadece otoimmün hastalıkların ÜV grubunda KSÜ grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandığı görülmüştür.

**Sonuç:** Çeşitli yazarlar tarafından ÜV'li olguların önemli bir kısmında (%40-60'ına varan oranlarda) klinik olarak KSÜ lezyonlarından ayırt edilemeyecek şekilde sadece kaşıntılı kabarıklıklar görülebileceği bildirilmiş olsa da, özellikle sistemik semptom tanımlayan, otoimmün bir hastalığı olan, yapılan incelemelerde hipokomplementemi ve serolojik inflamatuvar parametrelerinde yükseklik saptanan olgularda ÜV'nin ön planda düşünülmesinin daha uygun olacağı kanaatindeyiz. (Türkderm 2015; 49: 18-24)

**Anahtar Kelimeler:** Ürtiker, vaskülit, lökositoklastik, deri

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

## Summary

**Background and Design:** Chronic spontaneous urticaria (CSU), the most common form of chronic urticaria, is characterized by spontaneous wheals and/or angioedema lasting longer than six weeks. Urticarial vasculitis (UV) is a small vessel vasculitis; but is also included in the various classification systems of chronic urticaria by some authors. The aim of our study was to evaluate the frequency of accompanying conditions, and to compare the demographic, clinical and laboratory features of patients with CSU and UV.

**Materials and Methods:** In this study, the files of CSU (n=146) and UV (n=43) patients who had been hospitalized between January 2010-December 2013 were retrospectively reviewed in terms of demographic data, disease-specific history, accompanying diseases, medications and laboratory findings.

**Results:** When comparing between the two groups for statistical differences, it was found that the frequencies of personal atopy and angioedema were significantly higher in patients with CSU; however, the patients with UV had significantly higher rates for female gender and the presence of systemic symptoms compared to those with CSU. It was determined that the mean values for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein, as well as the rates of antinuclear antibody positivity and hypocomplementemia were significantly higher in the UV group, compared with those in the CSU group. Accompanying factors were determined as infections, medications, autoimmune diseases and malignities in order of frequency in both CSU and UV groups, but only the frequency of autoimmune diseases was significantly higher in patients with UV group.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Sevgi Akarsu, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 530 119 46 82 E-posta: sevgi.akarsu@deu.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 05.06.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.08.2014

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

**Conclusion:** Although various authors have reported that a large number (up to 40-60%) of patients with UV may present only with wheals (clinically indistinguishable from CSU); we assumed that it would be more appropriate to be considered UV as a priority in patients especially who had systemic symptom, autoimmune disease, hypocomplementemia and raised serologic inflammatory parameters. (Türkderm 2015; 49: 18-24)

**Key Words:** Urticaria, vasculitis, leukocytoclastic, cutaneous

**Conflicts of Interest:** The authors reported no conflict of interest related to this article.

## Giriş

Toplumda oldukça sık görülen ürtikerin klinik açıdan benzer olmakla birlikte etiyoloji, epidemiyoloji, hasta yaklaşımı, tedavi ve prognoz açısından farklılık gösteren çeşitli formları bulunmaktadır<sup>1</sup>. Genel olarak toplumun %15-25'inin tüm hayatı boyunca en az bir kez ürtiker atağı geçirdiği ve bu olguların da %0,1-1'inde kronik ürtiker (KÜ) geliştiği bilinmektedir. Bu tablo histamin, prostoglandinler ve kininler gibi vazoaaktif maddelerin salınımına yol açan pek çok faktörle oluşan bir klinik reaksiyon paternidir. Heterojen bir hastalık grubu olan ürtikerin klinik görünümleri ve etyolojilerine göre farklı alt tipleri olsa da, ortak görülen deri reaksiyonu ürtikeryal deri lezyonları ve/veya anjiyoödem ile karakterizedir<sup>1,2</sup>.

Çeşitli sınıflandırma yöntemleri olmakla birlikte klinik olarak ürtiker alt tipleri ilk aşamada spontan ve indüklenbilir (fiziksel) ürtiker olarak ayrılabilir. En sık görülen ürtiker tipi olan ve herhangi bir dış uyaran olmaksızın meydana gelen spontan ürtiker tablosu içinde, altı haftadan daha uzun sürede devam eden ve hemen her gün tekrarlayan alt tipine kronik spontan ürtiker (KSÜ) adı verilmektedir<sup>2</sup>. Son yıllarda bazı yazarlar tarafından KÜ terimi yerine de kullanılan KSÜ tablosunun oluşumunda gıda ve ilaçlara karşı intolerans reaksiyonları, enfeksiyonlar ve otoreaktif mekanizmalar gibi altta yatan çeşitli faktörlerin rol oynadığı konusunda görüş birliği bulunmaktadır<sup>1,2</sup>.

Klinik olarak KSÜ benzeri ürtikeryal lezyonlarla karşımıza gelen hastaların yaklaşık %2-10'unda histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit özellikleri gösteren ürtikeryal vaskülit (ÜV) tablosu belirlenmektedir. Bu tablo bir küçük damar vaskülit olmasına rağmen, bazı yazarlar tarafından çeşitli kronik ürtiker sınıflama sistemlerine de dahil edilmiştir. Bu olgulara tanı koyabilmek şiddetli komplikasyonlara yol açabilecek sistemik hastalıklarla ilişkisi ve tedavisinin klasik KSÜ'den farklı olması nedeniyle önemlidir<sup>3</sup>. Patogenezinde tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonunun rol oynadığı ve kan damarları duvarında immün komplekslerin birikimi nedeniyle oluştuğuna inanılan ÜV'de antikor oluşumuna yol açan antijenler tam olarak bilinmemektedir. Olguların çoğu idiyopatik olmakla birlikte otoimmün bağ dokusu hastalıkları, enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklar, maligniteler ve medikasyonlarla ilişkili olarak görülebildiği bildirilmiştir<sup>4</sup>.

Bu çalışmada kliniğimizde yatırılarak tetkik edilen KSÜ ve ÜV'li olguların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları yanında eşlik eden durumların sıklığının belirlenerek birbiriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Tanımlayıcı ve retrospektif özellikte olan bu çalışmada Ocak 2010-Aralık 2013 tarihleri arasında kliniğimizde yatırılarak tetkik edilen KSÜ ve ÜV olgularının dosyaları taranmıştır. Çalışmaya dahil edilen KSÜ grubuna herhangi bir fiziksel ürtikerin eşlik etmediği olgular alınmıştır. Ürtikeryal lezyonları 24 saatten uzun süren veya yerinde hiperpigmentasyon bırakarak gerileyen ve lezyonlu deri biyopsisinde lökositoklastik vaskülit bulguları gösteren olgular ÜV grubuna dahil edilmiştir. Olguların cinsiyet

ve yaş gibi demografik verileri yanında, hastalık başlangıç yaşı ve süresi, kişisel ve ailesel atopi öyküsü, ailesel ürtiker öyküsü, anjiyoödem ve sistemik semptomların varlığı, medikasyonları ve eşlik eden hastalıkları ile ilgili öyküleri kaydedilmiştir.

Bu amaçla özgeçmiş kayıtları, tüm hastalarda istenmiş olan tam kan sayımı, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi rutin biyokimyasal testler, rutin idrar analizi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF), serum total immünglobulin E (IgE), antinükleer antikor (ANA), ANA pozitifliği olan olgularda anti-dsDNA antikor ve ekstrakte edilebilir nükleer antijen paneli, tiroid hormonları ve otoantikörleri, komplemanlardan C3 ve C4, boğaz kültürü ve idrar kültürü, hepatit B yüzey antijeni, HIV, hepatit B ve hepatit C virüsü antikor titreleri, gaitada parazit bakısı, gaitada helikobakter pilori antijeni gibi rutin ve spesifik laboratuvar tetkikleri ile akciğer grafisi, Water's grafisi ve abdominopelvik ultrason gibi radyolojik tetkikler değerlendirilmiştir. Eşlik eden diğer hastalıkların araştırılmasında özgeçmiş verileri yanında dosyalardaki diğer bölümlerle ilişkili poliklinik kayıtları ve epikrizlere göre kesin tanı konulmuş olan ya da yapılan tetkikler ve klinik izlemlerinde herhangi bir patoloji saptanması durumunda veya gerekli görüldüğünde ilgili bölümlerden konsulte edilerek yeni tanı almış olan olgular dikkate alınmıştır. Dosyalardaki kayıtları eksik olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Veriler SPSS 15 sunumu kullanılarak analiz edilmiş olup tanımlayıcı analiz ile sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiş, diğer değişkenlerin ise yüzde sıklıkları elde edilmiştir. KSÜ'lü olguların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin ÜV'li olgularla karşılaştırılmasında ki-kare testi, Fisher'in kesinlik testi, t testi ve ANOVA testleri kullanılmıştır. İstatistiksel olarak  $p < 0,05$  olan değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

Bu çalışmada kesitsel olarak 190 KSÜ ve 50 ÜV olgusu olmak üzere toplam 240 olgu değerlendirilmiş, ancak çalışma kapsamına dosyalarındaki verileri tam olan 146'sı (%77,2) KSÜ ve 43'ü (%22,8) ÜV özelliklerini taşıyan toplam 189 olgu alınmıştır.

KSÜ ve ÜV grubundaki olguların demografik ve özgün klinik verileri Tablo 1'de gösterilmektedir. Her iki grup arasında yaş, hastalık başlangıç yaşı ve süresinin ortalama değerleri açısından anlamlı farklılık görülmediği, ancak cinsiyet açısından karşılaştırıldığında ÜV grubunda kadın olguların anlamlı oranda daha fazla olduğu belirlenmiştir. KSÜ grubunda kişisel atopi öyküsünün ÜV grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu ve bu farkın allerjik rinitten kaynaklandığı, ailesel atopi ve ürtiker öyküsü açısından ise her iki grup arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Anjiyoödem varlığı/öyküsü KSÜ grubunda, sistemik semptomlar ise ÜV grubunda anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır.

Tablo 2'de gösterildiği gibi rutin laboratuvar tetkikleri ve tiroid profilinin ortalama değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. Bununla birlikte serolojik tetkiklerden ortalama

ESH ve CRP değerleri, ANA pozitifliği (>1/100) ve hipokomplementemi varlığı ÜV grubunda KSÜ grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır. Kompleman değerlerine bakıldığında anlamlı hipokomplementeminin C4 düşüklüğünden kaynaklandığı ve C3 değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte olgular kompleman değerlerindeki olası yükseklik açısından da değerlendirilmiş ve sadece KSÜ'lü 1 (%0,7) olguda C4 yüksekliği olduğu gözlenmiştir.

Eşlik eden faktörler her iki grupta da sıklık sırasına göre enfeksiyonlar, medikasyonlar, otoimmün hastalıklar ve maligniteler olarak belirlenmiş, ancak sadece otoimmün hastalıkların ÜV grubunda KSÜ grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandığı görülmüştür (Tablo 3).

## Tartışma

Ürtiker başlığı altında sıradan ürtiker ile ayırıcı tanıya giren en önemli tablo sistemik bir bozukluğun kutanöz ekspresyonu olabilen ÜV'dir. ÜV kutanöz lökositoklastik vaskülitin ürtikeryal lezyonlarla karakterize bir alt tipi olarak tanımlanmakla birlikte, bazı yazarlar tarafından ürtiker başlığı altında da sınıflandırılmaktadır<sup>1,3,4</sup>. Bu tablo genellikle olguların %90'ından fazlasında ürtikeryal lezyonların 24 saatten uzun süre devam etmesi ve sıklıkla 3-4 gün sürebilmesi, kaşıntıdan ziyade yanma ve ağrının eşlik etmesi, viyole renkli olması, merkezinde purpurik odaklar bulunabilmesi, postinflamatuvar hiperpigmentasyonla gerilemesi ve sistemik semptomların eşlik edebilmesi açısından klasik ürtikere ayrılabilir<sup>3,5,6</sup>. Bununla birlikte ürtikeryal lezyonları olan ve kuşkulanan olgularda ÜV tanısını dışlamak için biyopsi alınmasının gerekliliğinden bahsedilmiştir<sup>1,2</sup>.

Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık üç kat daha fazla görülen ve genellikle orta yaş grubunu etkileyen KSÜ'nün ortalama süresi 3-5 yıl arasında

değişmekle birlikte bazı olgularda 40 yıla kadar uzayabildiğinden söz edilmiştir<sup>7,8</sup>. Olguların yaklaşık %85'ini kadınların oluşturduğu ÜV ise, her yaşta görülebilse de ortalama görülme yaşı 4. dekad civarındadır. ÜV'li olguların hemen hemen tümünde uzun seyirli ürtiker bulunduğu, ortalama süresinin üç yıl olmakla birlikte bildirilen en uzun sürenin 23 yıl civarında olduğu belirtilmiştir<sup>2,9</sup>. Çalışmamıza alınan her iki grupta da demografik verilerin literatürle uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Yapılan geniş olgu serili çalışmalarda KÜ olgularının yaklaşık %18-50'sinde büyük çoğunluğunu allerjik rinit oluşturmak üzere kişisel atopi öyküsü alınmış, %35-48'inde ailesel atopi öyküsü ve %10-15'inde de ailesel ürtiker öyküsü alınmıştır<sup>7,10</sup>. ÜV'li olguların ise %14'ünde yine en sık allerjik rinit olmak üzere bir atopik hastalık belirlenmiş, ancak atopi prevalansının normal popülasyonla karşılaştırıldığında yüksek olmadığı gözlenmiştir<sup>9</sup>. Bizim çalışmamızda da KSÜ'lü olgularımızda daha yüksek oranda saptanan kişisel atopi öyküsü içinde çoğunluğu allerjik rinitin oluşturduğu, ancak atopi oranlarının literatüre göre kısmen düşük olduğu belirlenmiştir. Ülkemizde 18 yaş altı 67 KÜ olgusunu içeren retrospektif bir çalışmada da en sık allerjik rinit saptanmış ve atopik hastalık oranlarının (%1,5-14,7) genel popülasyona göre düşük olduğundan söz edilmiştir<sup>11</sup>. Genel olarak yetişkinlerdeki allerjik hastalıklar hakkındaki veriler farklı zaman aralıklarında farklı metodların kullanıldığı çeşitli çalışmalardan gelmektedir. Türk toplumunda genel yetişkin popülasyonundaki atopi öyküsünün sıklığı ile ilişkili yeterli çalışma olmamakla birlikte, olgularımızdaki atopi oranlarının düşük olması ev koşulları ve yaşam şekli gibi değişkenlik gösterebilen mikroçevresel özelliklere de bağlı olabilir<sup>12</sup>.

Genel olarak sıradan ürtikerin otoimmün tiroid hastalıkları ile birlikteliği dışında önemli sistemik anlamlara sahip olmadığı ve eşlik eden sistemik semptomların minimal olduğu bildirilmiştir. KSÜ'lü olgularda yaklaşık %40-50 oranında anjiyoödem tablosunun eşlik ettiği bilinmektedir.

**Tablo 1. Kronik spontan ürtiker ve ürtikeryal vaskülit olgularında demografik ve klinik özellikler**

Özellikler	Kronik spontan ürtiker (n=146)	Ürtikeryal vaskülit (n=43)	p değeri
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	102 (%69,9)	38 (%88,4)	p=0,015*
Erkek	44 (%30,1)	5 (%11,6)	
Yaş (yıl)	43,84±16,57 (8-80)	48,60±16,57 (13-82)	p=0,09
Başlangıç yaşı (yıl)	40,3±17,2 (4-76)	43,5±18,8 (5-78)	p=0,301
Hastalık süresi (ay)	41,45±66,72 (1-360)	56,3±106,45 (0,13-576)	p=0,390
<b>Kişisel atopi öyküsü</b>			p=0,049*
Allerjik rinit	24 (%16,4)	2 (%4,7)	
Allerjik konjonktivit	18 (%12,3)	1 (%2,3)	
Allerjik astım	1 (0,7)	1 (%2,3)	
<b>Ailesel atopi öyküsü</b>			p=0,180
Allerjik rinit	5 (3,4)	0 (%0)	
Allerjik konjonktivit	11 (%7,5)	2 (%4,6)	
Allerjik astım	4 (%2,7)	1 (%2,3)	
<b>Ailesel ürtiker öyküsü</b>			p=0,209
	6 (%4,1)	1 (%2,3)	
<b>Anjiyoödem (+)</b>	77 (%52,7)	13 (%30,2)	p=0,009*
<b>Sistemik semptomlar</b>			p<0,001
Eklemler ağrısı	2 (%1,4)	15 (%34,9)	
Halsizlik	1 (%0,7)	13 (%30,2)	
Ateş yüksekliği	0 (%0)	10 (%23,2)	
Karın ağrısı	0 (%0)	7 (%16,3)	
Senkop	1 (%0,7)	2 (%4,7)	
	1 (%0,7)	0 (%0)	

n: Olgu sayısı. \*: İstatistiksel olarak anlamlı özellikler (p<0,05)

Bununla birlikte özellikle ataklar esnasında halsizlik hissi ifade edilse de, respiratuvar, gastrointestinal ve artraljik semptomlar nadirdir<sup>2</sup>. Klinikopatolojik bir antite olan ÜV ise altta yatan hastalıktan bağımsız lokal bir tablo olarak görülebileceği gibi sistemik bir hastalığın belirtisi de olabilir. Bu olguların %25-47'sinde anjiyoödem tablosunun da eşlik ettiği gözlenmiştir. Hipokomplementemik ÜV'li olgularda daha sık ve şiddetli olmakla birlikte ateş (%5,5-36,2), artralji (%9,4-54,2), artrit (%3,1-33,3), karın veya göğüs ağrısı (%3,1-25) gibi deri dışı bulguların da eşlik edebileceği bildirilmiştir<sup>6,9</sup>. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak eşlik eden sistemik semptomların ÜV grubunda, anjiyoödem ise KSÜ grubunda daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Sistemik semptomu olan ÜV'li 5 (%11,6) olgudan sadece eklem ağrısı ve halsizlik tanımlayan 1 (%2,3) olguda hipokomplementemi belirlenmiştir. Bizim olgularımızın hiç birinde olmamasına rağmen ÜV'li olgularda glomerulonefrit başta olmak üzere, konjonktivit, üveit, episklerit, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve obstrüktif akciğer hastalığı gibi sistemik tutulumların da görülebileceğinden bahsedilmiştir<sup>8</sup>. Özellikle hipokomplementemik ÜV'li olgularda daha sık görülen glomerulonefrit sıklığı çeşitli çalışmalarda %2,3-35 arasında değişmekle birlikte, ÜV'li olguları değerlendiren üç çalışmada %6,8-19,1 oranlarında saptanan proteinüri ve/veya hematüriye herhangi bir renal hastalığın eşlik etmediği bildirilmiştir<sup>9,13,14</sup>. Krupa ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise KÜ'lü olguların %29'unda hematüri saptanmış ve idrar yolu enfeksiyonunun dışlanmasının ardından bu olguların %5,5'inde renal bir hastalık belirlenmiştir<sup>15</sup>. Bizim çalışmamızda hematüri ve/

veya proteinüri sıklığı ÜV grubunda daha fazla olmakla birlikte anlamlı bulunmamış ve her iki grupta da herhangi bir renal hastalık saptanmamıştır.

Bazı laboratuvar belirteçleri inflamatuvar veya otoimmün süreçlerin varlığı açısından yardımcı bir gösterge olabilir. ÜV'li olgularda en sık saptanan serolojik anormallikler artmış ESH ve hipokomplementemi olarak bulunmuştur. Bazen düşük titrede ANA ve RF pozitifliği, lökositoz, anemi, eozinofili, mikrohematüri ve proteinüri gösterilebilir<sup>16,17</sup>. ESH yüksekliği olguların yaklaşık %28-75'inde görülmeyle birlikte bu bulgunun ÜV şiddeti, olası birliktelik gösterdiği hastalıklar veya sistemik tutulumların varlığı ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Artmış ESH'nin vaskülit bulguları olmaksızın klasik ürtikerde de saptanması nedeniyle bu testin ÜV için spesifik olmadığı ileri sürülmüştür<sup>17</sup>. Bununla birlikte bizim olgularımızda ESH yüksekliği ÜV grubunda anlamlı olarak daha yüksek oranda belirlenmiştir. ÜV'li olgulardaki sıklığı değişik çalışmalarda %9,7-64 arasında değişen hipokomplementemi ise sistemik bir hastalık için duyarlı bir belirteç olabilir ve hastalığın seyirindeki daha ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir<sup>17</sup>. KÜ'de ise kompleman değerleri ile ilişkili çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Kompleman proteinlerinden C3 ve C4 değerlerinin normal sınırlarda olduğunu belirten bazı çalışmaların aksine özellikle C4'ü etkileyen hipokomplementeminin otolog serum deri testi pozitifliği ile korelasyon gösterdiği KÜ olguları bildirilmiştir<sup>18</sup>. Ancak yakın zamanda KSÜ'lü olgulardaki akut faz yanıtı aktivasyonunu göstermeyi amaçlayan bir çalışmada kompleman proteinlerinden C3 ve C4'ün sağlıklı kontrol grubuna göre arttığı, ancak kompleman değerlerinin

**Tablo 2. Kronik spontan ürtiker ve ürtikeryal vaskülit olgularındaki laboratuvar bulguları**

Laboratuvar bulguları	Kronik spontan ürtiker n (%)	Ürtikeryal vaskülit n (%)	p değeri
<b>Hemogram</b>			
Anemi (Hb <12 gm/dl)	31 (%21,2)	12 (%27,9)	p=0,350
Lökositoz (>11000 hücre/mm <sup>3</sup> )	20 (%13,7)	6 (%14)	p=0,960
Eozinofili (>1500 hücre/mm <sup>3</sup> )	4 (%2,7)	3 (%7)	p=0,190
Trombositopeni (<100000 hücre/mm <sup>3</sup> )	0 (%0)	0 (%0)	
Hematüri ± Proteinüri	39 (%26,7)	17 (%39,5)	p=0,106
Gaitada gizli kan	6 (%4,1)	1 (%2,3)	p=1,000
<b>Tiroid profili</b>			
Serbest T3	2,7±1,6 (1,2-18)	2,7±0,6 (2,1-4,2)	p=0,973
Serbest T4	1,4±0,8 (0,3-10,3)	1,3±0,2 (0,9-1,6)	p=0,467
TSH	1,8±1,1 (0,04-8,9)	2,03±1,01 (0,3-4,3)	p=0,182
Anti-TG pozitif	7 (%4,8)	5 (%11,6)	p=0,14
Anti-TPO pozitif	14 (%9,6)	3 (%7)	p=0,76
ESH (N: 0-15 mm/h)	19,2±13,8 (2-80)	26,2±16,4 (3-71)	p=0,006*
ESH >15 mm/h	74 (%50,7)	29 (%67,4)	p=0,052
CRP (N: 0,2-5 mg/L)	9,25±14,2 (0,1-100)	17,9±22,5 (1,2-97,9)	p=0,020*
CRP >5 mg/dl	56 (%38,4)	22 (%51,2)	p=0,130
RF (N: 0-10 IU/mL)	10,2±2,1 (10-35,7)	10,4±1,5 (10-18,6)	p=0,570
RF >10 IU/ml	4 (%2,7)	4 (%9,3)	p=0,080
ANA pozitifliği	9 (%6,2)	10 (%23,3)	p=0,003*
<b>Kompleman değerleri</b>			
C3 (N: 90-180 mg/dL)	126,52±17,6 (71-167)	122,84±27,41 (36-168)	p=0,400
C4 (N: 15-53 mg/dL)	31,69±7,95 (11-62)	27,47±10,68 (3,4-51,4)	p=0,005
Hipokomplementemi	5 (%3,4)	5 (%11,6)	p=0,005*
C3 düşük	4 (%2,7)	3 (%7)	p=0,195
C4 düşük	4 (%2,7)	5 (%11,6)	p=0,030*
C3 + C4 düşük	3 (%2,1)	3 (%7)	p=0,132

n: Olgu sayısı. \*: İstatistiksel olarak anlamlı özellikler (p<0,05), ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C reaktif protein, RF: romatoid faktör, ANA: antinükleer antikor

hafif ve şiddetli olgular arasında farklılık gösterirken hafif ürtikerli olgular ve kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmediği gözlenmiştir. Ayrıca en şiddetli olgularda bile C3 değerlerinin olguların ancak %5'inde, C4 değerlerinin ise %10'unda artış göstermesi kompleman proteinlerinin hastalık aktivitesinin göstergesi olarak kullanımını kısıtlayabileceği ileri sürülmüştür<sup>19</sup>. Bir başka çalışmada ise serum C3 değerlerinin normal iken C4'ün kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır<sup>20</sup>. Bizim çalışmamızda serum kompleman değerlerine bakıldığında sadece KSÜ grubundaki bir olguda C4 komponentinde yükseklik olduğu görülmüştür. Her iki grup karşılaştırıldığında hipokomplementemi varlığının literatürle uyumlu olarak ÜV grubunda KSÜ grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu ve bu farkın özellikle C4 düşüklüğünden kaynaklandığı gözlenmiştir.

Çeşitli ürtiker kılavuzlarında hastalığın klinik ve etiyolojik olarak heterojen özellikte olması nedeniyle ilk aşamada ayrıntılı öykü ve fizik muayeneyi içeren rutin değerlendirme ile birlikte şiddetli sistemik hastalığı dışlamak için temel laboratuvar testlerin yapılması önerilmiştir. Ancak şiddetli, persistan veya tedaviye dirençli KÜ olgularında altta yatan nedenlerin ve eşlik eden faktörlerin belirlenmesi için daha geniş tanısal testler planlanmalıdır. Literatürde KSÜ ve ÜV ile ilişkili eşlik eden faktörlerin

sıklığı değişik çalışmalarda önemli farklılıklar göstermektedir<sup>1,2</sup>. Sistemik bir derlemede 6462 KÜ olgusunu içeren 29 çalışmanın sonuçları değerlendirilmiş olup KÜ'lü olgularda %1 ile %84 arasında değişmekle birlikte ortalama %38'inde hastalığa neden olabilecek bir hastalığın bulunduğu, bunlar arasında enfeksiyonların sıklığının %0-31 arasında değiştiği ve bütün olguların %1,6'sında da eşlik eden iç organ hastalıklarının olduğundan söz edilmiştir. Eşlik eden hastalığı olan bu olguların %57,1'inde kutanöz vaskülit, %16,2'sinde tiroid hastalıkları, %6,6'sında sistemik lupus eritematozus (SLE), %15,2'sinde diğer bağ dokusu hastalıkları, %2,9'unda paraproteinemi ve %1,9'unda herediter anjiyoödem olduğu bildirilmiştir<sup>21</sup>. Literatürdeki ÜV'li olgulardan oluşan küçük olgu serili klinik çalışmalarda ise en sık üst solunum yolu enfeksiyonu olmak üzere enfeksiyonlarla (%12,5-23,8) ilişkili bulunmuş, diğer eşlik eden tablolar arasında ilaçlar (%7,8-19,1), maligniteler (%4,8-7,8) ve başta SLE (%1,6-20) olmak üzere çeşitli bağ dokusu hastalıkları yer almıştır<sup>5,9,14</sup>. Bizim çalışmamızda her iki gruptaki eşlik eden faktörler sırasıyla enfeksiyonlar, medikasyonlar, otoimmün hastalıklar ve maligniteler olarak belirlenmiştir.

Literatürde özellikle kronik persistan karakterdeki bakteriyel, viral, paraziter veya fungal enfeksiyonların bir kısmının KSÜ'lü olgularda

**Tablo 3. Kronik spontan ürtiker ve ürtikeryal vaskülit olgularına eşlik eden durumlar**

Eşlik eden durumlar	Kronik spontan ürtiker n (%)	Ürtikeryal vaskülit n (%)	p değeri
Enfeksiyonlar	76 (%52,1)	17 (%39,5)	p=0,140
Üst solunum yolu	39 (%26,7)	8 (%18,6)	
Sinüzit	19 (%13)	5 (%11,6)	
Farenjit	17 (%11,6)	2 (%4,7)	
Tonsillit	3 (%2,1)	1 (%2,3)	
Otit	1 (%0,7)	0 (%0)	
Alt solunum yolu	0 (%0)	1 (%2,3)	
Genitoüriner	36 (%24,7)	7 (%16,3)	
Üriner	15 (%10,3)	4 (%9,3)	
Genital	25 (%17,1)	7 (%16,3)	
Gastrointestinal	14 (%9,6)	3 (%7)	
Dental	7 (%4,8)	2 (%4,7)	
Medikasyonlar	70 (%47,9)	16 (%37,2)	p=0,210
NSAİ	41 (%28,1)	8 (%18,6)	
Antibiyotikler	14 (%9,6)	2 (%4,7)	
Diğer	20 (%13,7)	7 (%16,3)	
Otoimmün hastalıklar	20 (%13,7)	12 (%27,9)	p=0,029*
Diabetes Mellitus	8 (%5,5)	3 (%7)	
Hashimoto tiroiditi	7 (%4,8)	5 (11,6)	
Graves hastalığı	2 (%1,4)	0 (%0)	
Vitiligo	2 (%1,4)	0 (%0)	
Otoimmün hepatit	0 (%0)	1 (%2,3)	
Bağ dokusu hastalıkları	2 (%1,4)	4 (%9,3)	
Romatoid artrit	1 (%0,7)	2 (%4,7)	
SLE	1 (%0,7)	2 (%4,7)	
Spondiloartropati	1 (%0,7)	0 (%0)	
Maligniteler	13 (%8,9)	5 (%11,6)	p=0,560
Prostat karsinomu	3 (%2,1)	4 (%9,3)	
Mesane karsinomu	0 (%0)	1 (%2,3)	
Meme karsinomu	3 (%2,1)	0 (%0)	
Akciğer karsinomu	2 (%1,4)	0 (%0)	
Barsak karsinomu	2 (%1,4)	0 (%0)	
Kronik lenfositik lösemi	1 (%0,7)	0 (%0)	
Tiroid karsinomu	1 (%0,7)	0 (%0)	
Beyin karsinomu	1 (%0,7)	0 (%0)	

n: Olgu sayısı. \*: İstatistiksel olarak anlamlı özellikler (p<0,05)

ürtikeryal semptomları tetiklediğine dair çeşitli bildirimler mevcuttur. KÜ nedeni olarak bildirilen enfeksiyon prevalansı oldukça değişken olup, yapılan sistematik bir derlemede bu oranın sekiz çalışmada %11-31 oranında iken kalan 11 çalışmada %0-6 olarak saptandığı bildirilmiştir<sup>21</sup>. Özellikle gastrointestinal traktustaki Helikobakter pilori enfeksiyonları, rekürren sinüzit ve tonsillit gibi nazofarinks etkileyen bakteriyel enfeksiyonlar ile dış köklerinin inflamasyonu daha sık rastlanan odaklar arasındadır. Barsaklardaki patojenik bakteriler ve parazitler ise gelişmiş ülkelerde KÜ'nün nadir bir nedenidir<sup>1</sup>. Geniş olgu serili retrospektif çalışmalardan birinde KÜ'lü olguların yarısında tonsillit veya sinüzit saptanmış, diğerinde ise %32'sinde sinüzit ve %29'unda dental enfeksiyonlar belirlenmiştir<sup>22,23</sup>. Krupa ve ark. tarafından ise KÜ olgularının %38'inde bir enfeksiyon odağı saptanmış olup, en sık sinüzit (%12) olmak üzere idrar yolu enfeksiyonu (%8), dış çürükleriyle beraber gingivitis (%7,9) ve gaitada paraziter enfeksiyon (%3,3) varlığı belirlenmiştir<sup>15</sup>. Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer şekilde enfeksiyon saptanan KSÜ olgularının çoğunu başta sinüzit olmak üzere üst solunum yolu enfeksiyonlarının ve genitoüriner enfeksiyonların oluşturduğu gözlenmiştir. ÜV olgularında saptanan enfeksiyonlar arasında ise başlıca viral hepatit olmak üzere mikoplazma pnömonisi, enfeksiyöz mononükleoz ve Lyme hastalığı bildirilmiştir<sup>3,4</sup>. Yapılan bazı çalışmalarda ÜV'li olguların %12,5-23,8'inde çoğunluğunu üst solunum yolu enfeksiyonları oluşturmak üzere enfeksiyonlarla birliktelik gösterilmiştir<sup>9,14</sup>. Bizim çalışmamızda KSÜ olgularının %52,1'inde ve ÜV olgularının %39,5'inde çoğunluğunu üst solunum yolu ve genitoüriner enfeksiyonların oluşturduğu çeşitli enfeksiyöz tablolar saptanmış, ancak her iki grup arasında enfeksiyonların sıklığı açısından anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Bununla birlikte her iki grupta da en yüksek oranda gastrointestinal Helikobakter pilori enfeksiyonu belirlenmiştir. Helikobakter pilori enfeksiyonunun muhtemelen toplumdaki en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyon olduğu ve günümüzde dünya nüfusunun yaklaşık %50'sinin enfekte olduğu düşünülmektedir. Literatürde Helikobakter pilori enfeksiyonunun KÜ'deki rolü henüz tam olarak aydınlatılmamış ve tartışmalı olmakla birlikte KSÜ olgularının %47-80'inde görüldüğü bildirilmiştir. Birçok çalışmada Helikobakter pilori eradikasyonu sonrası KÜ lezyonlarının gerilediği bildirilmiş olsa da, tam aksine eradikasyondan yararlanmayan olguların da varlığı gösterilmiştir<sup>24</sup>.

İntolerans reaksiyonları ile ürtikeryal lezyonlara yol açabilen çeşitli ilaçlar arasında özellikle asetilsalisilik asid, diklofenak ve ibuprofen gibi non-steroid antiinflamatuvar ilaçların en sık suçlanan ajanlar olduğu bilinmektedir<sup>2</sup>. Nettis ve ark. tarafından 562 KÜ olgusunu içeren bir çalışmada olguların %19'unda ilaçlara bağlı ürtikeryal reaksiyon belirlenmiş olup, bu olguların %55'inde non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, %33'ünde antimikrobiyal ajanlar ve kalan %11,4'ünde de farklı ilaçların kullanıldığı bildirilmiştir<sup>10</sup>. ÜV olgularında ise lezyonlar daha nadir olarak non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, penisilinler, sülfonamidler, siprofloksasin, prokainamid, simetidin, diltiazem, tiazidler, atenolol, metoreksat, infliksimab, potasyum iyodur, paroksetin ve fluoksetin gibi değişik medikasyonlarla ilişkili bulunmuştur<sup>3,9</sup>. Bizim olgularımızda da literatürle uyumlu olarak kullanılmakta olan ve suçlanan medikasyonların çoğunluğunu non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve antibiyotikler oluşturmuştur.

Son yıllarda ayrıntılı klinik ve laboratuvar incelemeler sonrasında herhangi bir neden saptanamayan KSÜ olgularının önemli bir kısmının (%40-45)

etyopatogenezinde aslında otoimmün mekanizmaların rol oynadığı ileri sürülmüştür<sup>2,25</sup>. Birçok otoimmün hastalığın birlikte örtüşme gösterebilmesi nedeniyle KÜ'nün de diğer otoimmün tablolara ilişkili olabileceğinden söz edilmiştir. Ayrıca literatürde SLE, RA ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalığı olan olgularda otoantikör varlığının klinik bulgulardan yıllar öncesinde görüldüğü bildirilmiştir. Eğer KÜ bir diğer otoimmün tablonun klinik görünümünü gerçekten kolaylaştırıyor ise, KÜ veya diğer hastalıklarla ilişkili otoantikörlerin hastalığın seyri boyunca herhangi bir zamanda ve sürede görülebileceği hipotezi ileri sürülmüştür<sup>25</sup>. Bazı yazarlar tarafından KÜ ile vitiligo, pernisiyöz anemi, romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, tip 1 diabetes mellitus, Graves hastalığı, Çölyak hastalığı ve antisentromer antikörlerinin saptandığı Raynaud fenomeni birlikteliğinden bahsedilmiş olsa da, literatür verilerinin çoğu olgu bildirimleri ve küçük olgu serileriyle sınırlıdır<sup>26</sup>. Bununla birlikte yakın zamanda 12778 KÜ olgusunda eşlik eden otoimmün hastalıklar ve serolojik belirteçlerin araştırıldığı bir çalışmada en sık eşlik eden tablo tiroid hastalıkları olup olguların %9,8'inde hipotiroidi ve %2,6'sında hipertiroidi belirlenmiştir. Olguların toplam %14,7'sinde eşlik eden otoimmün bir hastalık belirlenmiş olup hipotiroidi, hipertiroidi, SLE, romatoid artrit, Çölyak hastalığı, tip 1 diabetes mellitus ve Sjögren sendromu gibi tabloların kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla saptandığı bildirilmiştir<sup>25</sup>. İrinyi ve ark. tarafından 109 KÜ olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada ise en sık otoimmün tiroidit, vitiligo ve romatoid artrit olmak üzere toplam %22'sinin öyküsünde bir otoimmün hastalık varlığı belirlenmiştir<sup>7</sup>. Bizim çalışmamızda KSÜ olgularının toplam %13,7'sinde olmak üzere literatür verilerine göre kısmen daha düşük oranda otoimmün bir hastalık belirlenmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı KSÜ'lü olgularda en sık araştırılan tablo olup, çeşitli çalışmalarda tiroid otoantikörleri insidansının %6,5 ile %57 arasında değiştiği ve özellikle Hashimoto tiroiditi belirlendiğinden söz edilmiştir<sup>7,26</sup>. Bizim çalışmamızda da KSÜ'lü olgularda en sık görülen otoimmün hastalığın toplam %6,2 (%4,8'inde Hashimoto tiroiditi, %1,4'ünde Graves hastalığı) oranında olmak üzere tiroid hastalığı olduğu belirlenmiştir. Ayrıca ÜV'li olgularda da en sık görülen otoimmün hastalığın Hashimoto tiroiditi olduğu ve anlamlı bir fark olmamakla birlikte KSÜ grubuna göre sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Literatürde sadece bir ÜV olgusunda tiroid hormonları normal sınırlarda olmasına ve spesifik semptomların yokluğuna rağmen yapılan tiroid ultrasonunda tiroidit saptanmış olup, bu tablonun ÜV ile birlikteliğinin rastlantısal olabileceği ya da ÜV'ye nadiren eşlik eden bir otoimmün hastalık olabileceğinden bahsedilmiştir<sup>27</sup>. ÜV'li olguların çoğu idiyopatik olmakla birlikte başta SLE olmak üzere skleroderma, Sjögren sendromu ve paraneoplastik dermatomyozit gibi otoimmün bağ dokusu hastalıkları ile birlikte görülebildiği bildirilmiştir<sup>3</sup>. Bizim çalışmamızda ÜV'li olgularda otoimmün hastalık varlığının KSÜ grubuna göre anlamlı oranda daha sık olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte en sık bildirilen SLE birlikteliği sıklığının bazı yazarlar tarafından %11-20 arasında olduğu gösterilirken, Kulthanan ve ark. ise ÜV'li olguların sadece %1,6'sında SLE tanılamışlardır<sup>6,9,13,14</sup>. Bu çalışmada ÜV grubundaki SLE görülme oranı %4,7 olup KSÜ grubuna göre daha fazla olmakla birlikte anlamlı bulunmamıştır.

Bazı yazarlar tarafından lösemi, lenfoma, myelom, testis, over, akciğer, kolon ve tiroid karsinomu ile ilişkili KÜ olguları bildirilmiş olsa da maligniteler ve KÜ arasındaki ilişki tartışmalıdır. Ürtiker ve malignite ilişkisini gösteren olgu bildirimleri varsa da bin olguyu aşkın geniş bir olgu serisinde KÜ ve malignite arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır<sup>28</sup>. Bununla birlikte yakın zamanda yapılan 12720 KÜ olgusunu içeren

retrospektif bir çalışmada tümör belirteçleri, ek laboratuvar bulguları ve radyolojik görüntüleme yöntemlerine göre özellikle hematolojik maligniteler olmak üzere kanser riskinin artmış olduğu belirlenmiştir. Hematolojik malignitelerden ise en yüksek Hodgkin dışı lenfoma ile ilişkili bulunmuştur. Göreceli kanser riskinin yaşa göre değiştiği ve 20-39 yaşları arasındaki genç olgularda en yüksek olduğu belirlenmiştir. Çoğu malignitenin KÜ tanısından sonraki ilk bir yıl içinde geliştiği, buna göre genç olgularda kapsamlı ve periyodik değerlendirmenin gerekli olabileceği ileri sürülmüştür. Olguların yarısından fazlasında KÜ sürecinin en az on yıldır devam ettiği gözlenmiş olup bu olguların bir çoğunun uzun süreli tedaviye gereksinim duyduğu bildirilmiştir<sup>29</sup>. Paraneoplastik bir tablo olarak da görülebilen ÜV ise özellikle hipokomplementemik formlarında olmak üzere en sık Hodgkin dışı B hücreli lenfomalar, monoklonal gamopatiler ve multipl myelom, nadiren Castleman hastalığı ve polisitemi rubra vera gibi hematolojik maligniteler ve çeşitli solid tümörlerle (küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, testiküler teratom, böbrek, nazofarinks, meme, over, tiroid, hipofiz ve kolon karsinomu) ilişkili bulunmuştur<sup>3,9</sup>. Literatürde her iki grupta da sıklığı en fazla olduğu bildirilen maligniteler hematolojik kökenli olmasına rağmen bizim çalışmamızda KSÜ grubunda sadece 1 (%0,7) olguda kronik lenfositik lösemi tanısının olduğu belirlenmiştir. Diğer iç organ maligniteleri açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı ancak ÜV grubundaki olgularda prostat karsinomu birlikteliğinin baskın olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın retrospektif özellikle olması nedeniyle KSÜ ve ÜV'li olgularda eşlik eden faktörler sadece dosyalardaki kayıtlarda mevcut olan öykü, klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerine göre değerlendirilmiştir. Bununla birlikte ilaçlar veya gıdalar ile ilişkili eliminasyon ve provokasyon testleri, bazı fiziksel testler ve/veya allerji testleri gibi özellikli hastalarda yapılması gerekli olabilen spesifik test sonuçlarının yorumlanamaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Literatürde KSÜ ve ÜV'li olgulardaki ürtikeryal lezyonların özelliklerinin farklı olduğu bildirilmiş olsa da, olguların demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte ÜV'li olguların %40-60'ına varan oranında KSÜ lezyonlarından ayırt edilemeyecek şekilde sadece kaşıntılı kabarıklıklar görülebileceği de bildirilmiştir<sup>3</sup>.

### Sonuç

Sistemik semptom tanımlayan, otoimmün bir hastalığı olan, yapılan incelemelerde hipokomplementemik ve serolojik inflamatuvar parametrelerinde yükseklik saptanan olgularda ÜV ön planda düşünülmelidir.

### Kaynaklar

- 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.
- Poonawalla T, Kelly B. Urticaria : a review. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:9-21.
- Peroni A, Colato C, Zaroni G, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:557-70.
- Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:201-16.
- Moreno-Suárez F, Pulpillo-Ruiz Á, Zulueta Dorado T, Conejo-Mir Sánchez J. Urticarial vasculitis: a retrospective study of 15 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:579-85.
- Dincy CV, George R, Jacob M, Mathai E, Pulimood S, Eapen EP. Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: a study from South India. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2008;22:789-94.
- Irinyi B, Széles G, Gyimesi E, et al. Clinical and laboratory examinations in the subgroups of chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:217-25.
- 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.
- Kulthanan K, Cheepsomsong M, Jiamton S. Urticarial vasculitis: etiologies and clinical course. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2009;27:95-102.
- Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2003; 148: 501-6.
- Işık S, Arkan Ayyıldız Z, Çağlayan Sözen Ş, ve ark. Etiological evaluation of our patients with chronic urticaria [Kronik ürtikerli olgularımızın etyolojik değerlendirmesi]. *Türkderm* 2014;48:13-6.
- Kurt E, Metintas S, Basyigit I, et al. PARFAIT Study of the Turkish Thoracic Society Asthma and Allergy Working Group: Prevalence and risk factors of allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. *Eur Respir J* 2009;33:724-33.
- Tosoni C, Lodi-Rizzini F, Cinquini M, et al. A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: a retrospective study of 47 patients. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:166-70.
- Loricera J, Calvo-Río V, Mata C, et al. Urticarial vasculitis in northern Spain: clinical study of 21 cases. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:53-60.
- Krupa Shankar DS, Ramnane M, Rajouria EA. Etiological approach to chronic urticaria. *Indian J Dermatol* 2010;55:33-8.
- Chang S, Carr W. Urticarial vasculitis. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:97-100.
- Abd El-Azim M, Abd El-Azim S. Chronic autoimmune urticaria: frequency and association with immunological markers. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:546-50.
- Zamiri M, Jury CS, Dawe RS, O'Neill S, Douglas WS. Reactivity to autologous serum skin test and relationship with complement levels in chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:587-90.
- Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Machura E, Misiolek M, Mazur B, Jochem J. Increased serum complement C3 and C4 concentrations and their relation to severity of chronic spontaneous urticaria and CRP concentration. *J Inflamm (Lond)* 2013;10:22.
- Zhu H, Liang B, Li R, et al. Activation of coagulation, anti-coagulation, fibrinolysis and the complement system in patients with urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013;31:43-50.
- 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;48:409-16.
- Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M. Chronic urticaria-which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:22-7.
- Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:387-96.
- Magen E, Mishal J. Possible benefit from treatment of Helicobacter pylori in antihistamine-resistant chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:7-12.
- 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.
- Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013;68: 27-36.
- Ferreira O, Mota A, Baudrier T, Azevedo F. Urticarial vasculitis reveals unsuspected thyroiditis. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2012;21:37-8.
- Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Wahlgren CF, Eklund G. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. *Br J Dermatol* 1990;123:453-6.
- 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;148:103-8.