

Çocukluk Çağındaki Kronik Ürtikerli Olguların Etiyolojik Açıdan Değerlendirilmesi

The Etiological Evaluation of Patients with Chronic Urticaria in Childhood

Tuğba ARIKOĞLU¹, Ayşe AYDOĞDU², Sehra Birgul BATMAZ³, Özlem TEZOL⁴, Semanur KUYUCU¹

¹Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji-İmmunoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

²Gaziantep Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Alerji-İmmunoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

³Tokat Şehir Hastanesi, Çocuk Alerji-İmmunoloji Kliniği, Tokat, Türkiye

⁴Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kronik ürtikerin etiyojisi çoğunlukla idiyopattır. Çocukluk çağı kronik ürtikeri ile ilgili literatürde sınırlı veri mevcuttur. Çalışmada, çocuklarda kronik ürtikerin etiyojisinde rol oynayabilecek faktörler ve ilişkili klinik ve laboratuvar bulguların araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde kronik ürtiker tanısı alan 18 yaş altı 80 hasta retrospektif olarak incelendi. Kronik ürtikerli hastaların klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, atopi, enfeksiyon, otoimmünite ve fiziksel ürtikere yönelik tetkikleri değerlendirildi.

Bulgular: Kronik ürtiker tanısı ile izlenen 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 10.2±4.1 yıldır. 41'i (%51.2) kızdır. Hastaların %53.7'sinde fiziksel ürtiker, %46.3'ünde kronik spontan ürtiker tesbit edildi. En sık saptanan komorbid hastalıklar sırasıyla; otoimmün hastalık (%10) (5 otoimmün tiroidit, 1 juvenil romatoid artrit, 1 diyabet, 1 akut romatizmal kardit), kronik gastrit veya reflü (%8.7) ve nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAİ) allerjisi (%5) idi. Kronik ürtikerli hastaların %23.7'sinde atopi, %16.4'ünde *Helicobacter pylori* pozitifliği, %20.3'ünde tiroid otoantikor varlığı, %33.3'ünde ANA pozitifliği, %25'inde gıda katkı maddesi ile ilişkili ürtiker, %6.7'sinde dışkıda parazit saptandı. Otolog serum deri testi pozitifliği (OSDT) %37.8 olarak bulundu. OSDT pozitif (n=14) ve negatif (n=23) hastalar karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet, atopi, otoimmün hastalık varlığı, antinükleer antikor (ANA) pozitifliği, tiroid otoantikor varlığı ve *Helicobacter pylori* pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Fiziksel ürtiker nedenleri arasında en sık dermografizm (%45) görülürken, %32.4'ünde kolinerjik ürtiker, %8.7'sinde gecikmiş basınç ürtikeri, %8'inde soğuk ürtiker ve %4.7'sinde solar ürtiker tesbit edildi.

Sonuç: Çocuklarda kronik ürtiker etiyojisinde otoimmünite ve fiziksel ürtiker önemli bir yer tutmaktadır. Şüpheli olgularda fiziksel ürtiker testlerinin ve ayrıntılı incelemelerin yapılması kronik ürtikerli olguların daha iyi bir şekilde yönetimine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Antinükleer antikor, Fiziksel ürtiker, *Helicobacter pylori*, Kronik ürtiker, Otoimmün tiroidit, Otolog deri testi

ABSTRACT

Objective: The etiology of chronic urticaria is usually considered idiopathic. There is limited data regarding childhood chronic urticaria in the literature. The aim of the study was to investigate the factors that can play a role in the etiology of chronic urticaria in children and the related clinical and laboratory findings.

Material and Methods: We retrospectively evaluated the medical records of 80 children aged under 18 years who attended our clinic and were diagnosed with chronic urticaria. Clinical characteristics, laboratory findings and tests for atopy, infection, autoimmunity and physical urticaria were evaluated.

Results: Eighty children with chronic urticaria were enrolled in the study. The mean age of the patients was 10.2±4.1 years. 41 (51.2%) of the patients were female. Of the study population, 46.3% and 53.7% were diagnosed as having chronic spontaneous urticaria and chronic physical urticaria, respectively. The most common comorbid diseases were; autoimmune disease (10%) (5 autoimmune thyroiditis, 1 juvenile rheumatoid arthritis, 1 diabetes, 1 acute rheumatic carditis), chronic gastritis or reflux (8.7%) and nonsteroidal anti-inflammatory drug allergy (5%). Of the patients, 23.7% had atopy, 16.4% had *Helicobacter pylori* positivity, 20.3% had thyroid autoantibody, 33.3% had ANA positivity, 25%

had food additive related urticaria and 6.7% had positive stool examination for parasites. Autologous serum skin test (ASST) results were positive in 37.8% of the patients. The comparison of patients with positive and negative ASST showed no statistically significant differences in terms of age, gender, presence of atopy, autoimmune disease, antinuclear antibody (ANA) positivity, presence of antithyroid antibody and H. pylori positivity. Among the causes of physical urticaria, dermatographism, cholinergic urticaria, delayed pressure urticaria, and cold and solar urticaria were found in 45%, 32.4%, 8.7%, 8% and 4.7%, respectively.

Conclusion: The etiology of childhood chronic urticaria is mainly related to autoimmunity and physical urticaria. Identification of clinical features and possible causes will contribute to a better management of chronic urticaria in children.

Key Words: Antinuclear antibody, Physical urticaria, Helicobacter pylori, Chronic urticaria, Autoimmune thyroiditis, Autologous serum skin test

GİRİŞ

Ürtiker değişik büyüklükte, kaşıntılı, ortası soluk ve deriden kabarık, etrafı eritemli, basmakla solan derinin yüzeyel tabakasını tutan ödem plağıdır. Olguların yaklaşık yarısına anjiödem eşlik etmektedir. Hastalık süresine göre akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Devamlı olarak veya tekrarlayan şekilde 6 haftadan daha uzun süren formu kronik ürtiker olarak tanımlanır (1,2). Kronik ürtiker sıklığı çocuklarda %0.1-0.3 olarak bildirilmiştir (3). Kronik ürtiker, kronik spontan ve kronik indüklenbilir ürtiker olarak iki alt gruba ayrılır (1).

Kronik ürtiker etiyolosinin çoğunlukla idiyopatik olduğu düşünülmektedir ve veriler daha çok erişkin çalışmalarından kaynaklanmaktadır. Çocuklarda kronik ürtiker etiyolojisi ilgili literatürde sınırlı veri mevcuttur. Tanımlanabilen etiyoloji oranı çocuklarda %21 ile %51 arasında değişmektedir (1,4). Belirlenen nedenler arasında enfeksiyonlar, parazitozlar, besin allerjileri, otoimmünite ve fiziksel faktörler sayılabilir (1). Hastaların %23-40 kadarında IgE veya yüksek afiniteli IgE reseptörüne karşı IgG yapısında otoantikolar saptanmış olup bu durum kronik otoimmün ürtiker olarak tanımlanmaktadır (2). Otolog serum deri testi (OSDT), otoantikör ilişkili ürtikerin belirlenmesinde kullanılan basit ve invaziv olmayan bir tarama testidir (5). Ülkemizden yapılan çalışmalarda, kronik ürtikerli çocuklarda OSDT pozitifliği %53.5 ve %46.7 olarak saptanmıştır (6,7). Kronik ürtikerde enfeksiyonların da rolü olduğu bilinmektedir (8,9). Son yıllarda çocuklarda Helikobakter pylori ve kronik ürtiker ilişkisini bildiren çalışmalar literatürde gittikçe artmaktadır (10-12). Kronik indüklenbilir ürtiker grubunda semptomatik dermatografizm, soğuk, kolinerjik, basınç, güneş, titreşim ve suyla olan ürtiker tanımlanmaktadır (1).

Çocuklarda kronik ürtiker etiyolojisinin aydınlatılması ile hem patogeneze daha iyi anlaşılacak hem de optimal tedavi yönetimi sağlanmış olacaktır. Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde kronik ürtiker tanısıyla izlenen çocukların klinik ve demografik verilerinin, laboratuvar bulgularının ve olası etiyolojik faktörlerin araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mersin Üniversitesi, Çocuk Allerji-İmmunoloji Kliniği'nde Ocak 2016 - Ocak 2017 tarihleri arasında kronik ürtiker tanısıyla

izlenen 18 yaş altı 80 çocuğun dosyaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, atopi ve allerjik hastalık, anjiödem varlığı, ailesel atopi ve allerjik hastalık, ailede kronik ürtiker veya otoimmün hastalık olması, eşlik eden bir hastalık varlığı, tetikleyici faktörler, fizik muayene bulguları, laboratuvar testleri ve verilen tedaviler değerlendirildi. En az altı ay ürtiker şikayeti olmayan hasta remisyonda olarak kabul edildi (13).

Laboratuvar testleri olarak tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, sedimentasyon, tam idrar analizi, total IgE düzeyi, besin ve inhalan spesifik IgE düzeyleri, besin ve inhalan deri testleri, anti-nükleer antikör (ANA), tiroid fonksiyon testleri, anti-tiroglobulin ve antiroid peroksidaz otoantikörleri, hepatit serolojisi, gaytada parazit, gaytada Helikobakter pylori antijeni, boğaz ve idrar kültürü tetkikleri değerlendirildi.

Deri Prik Testi

Deri testinde D.pteronysinus, D.farinae, çayır ve tahıl polen miks, yabancı ot miks, ağaç polen miks, olea, alternaria, hamamböceği, kedi ve köpek epiteli, süt, yumurta, buğday, soya, yer fıstığı, fındık, balık miks (Stallargenes) antijenleri ile epidermal prik deri testi yapıldı. Test sonucu 15 dakika sonra değerlendirildi. Histamin reaksiyonu için eritemin eşlik ettiği >5 mm ödem olma şartı arandı. Deri testinde negatif kontrolden ≥ 3 mm ortalama endurasyon çapı olması ve beraberinde eritemin eşlik etmesi pozitif olarak kabul edildi (14).

Spesifik IgE Testi

Hastaların serum spesifik IgE düzeyleri ImmunoCAP metodu (Phadia, Uppsala, İsveç) ile çalışıldı. Besin ve inhalan spesifik IgE için ≥ 0.35 kU/l değerleri pozitif olarak kabul edildi.

Otolog Serum Deri Testi Uygulaması

Test için 0.05 ml hastanın kendi taze steril serumu, pozitif kontrol olarak histamin (10 mg/ml) ve negatif kontrol olarak %0.9 serum fizyolojik solusyonu ön kol iç yüzüne intradermal olarak uygulandı. Otuz dakika sonra test değerlendirildi. Negatif kontrole göre taze serum enjeksiyon yerinde ≥ 1.5 mm ortalama endurasyon çap farkı olması pozitif reaksiyon olarak tanımlandı (5).

Fiziksel Ürtiker Tanı Provokasyon Testleri

Semptomatik dermatografizm tanısı için ön kolun iç kısmına bir dil

basacağına künt kısmıyla veya kapalı tükenmez kalem ucu ile çizgi şeklinde basınç uygulandı. On dakika sonra ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirildi. Soğuk ürtiker için buz küp testi uygulandı. Ön kol volar yüzüne 5 dakika süreyle ince plastik bir torba ile sarılmış buz küpü uygulandı ve 10 dakika sonra ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirildi. Kolinerjik ürtiker için egzersiz provokasyon testi yapıldı. Terleme sırasında vücutta özellikle gövde üst kısmında papüler, eritemli, ödemli lezyonlar arandı. Akuajenik ürtiker tanısı için musluk suyu ile ıslatılmış gazlı bez ile kol bölgesine 5 dakika süreyle ıslak kompres yapıldı ve sonrasında ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirildi. Basınç ürtikeri için omuz, üst sırt, uyluk veya ön kol volar yüzüne 2,5 kg ağırlık 15 dakika süreyle uygulandı. Altı saat sonra eritem ve ödem gelişimi pozitif olarak değerlendirildi. Solar ürtiker için doğal güneş ışığına maruziyet sonrasında ürtiker plağı oluşumu takip edildi (15-17).

Ürtiker kliniğine gıda katkı maddelerinin neden olduğu düşünülen olgular katkı maddesi eliminasyonuna alınarak yanıtları değerlendirildi. Kısaca tüm hazır ürünler, işlenmiş gıdalar, sodyum nitrit, sodyum nitrat, metil paraben, sodyum benzoat, aspartam, monosodyum glutamat, tartrazin, metabisülfid içeren gıdalar, soslar, baharatlar, meyve suları, kuruyemiş, balık ve deniz ürünleri, tatlılar, margarin ve domates gibi aromatik komponent açısından zengin olan gıdaların yasaklandığı bir diyet listesi hastalara verildi (18,19). Eliminasyon diyetinden yarar gören hastalarda katkı maddesinden zengin bir diyet ile oral provokasyon yapıldı ve ürtiker gelişimi değerlendirildi.

Çalışma öncesi Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan onay alındı.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler için kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler normal dağılımı sağladığında Student-T testi, normal dağılımı sağlayamadığında Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kronik ürtiker tanısı ile izlenen 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 10.2 ± 4.1 yıldır. Kız/erkek oranı: 41/39'dur. Hastaların %17.5'ine anjiyoödem eşlik etmekteydi. Allerjik rinit, astım, atopik dermatit sıklığı sırasıyla %7.5, %2.5 ve %1.2'dir. On beş (%18.7) hastada inhalan allerjen duyarlılığı (11'inde akar, 6'sında polen, 3'ünde küf ve 1'inde hamamböceği) ve 6 (%7.5) hastada besin allerjen duyarlılığı (3'ünde yumurta, 2'sinde buğday ve 3'ünde kuruyemiş) saptandı. Besin allerjen duyarlılığı olan hastalara yapılan oral besin yükleme testi sonrasında hiçbir hastada besin allerjisi saptanmadı. Ailede atopi-allerjik hastalık, kronik ürtiker öyküsü ve otoimmün hastalık sıklığı ise sırasıyla %33.7, %7.5 ve %6.2 olarak tesbit edildi.

Allerjik rinit, astım ve atopik dermatit gibi eşlik eden allerjik hastalık sıklığı sırasıyla %7.5, %2.5 ve %1.2'dir. Hastaların %5'inde nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAİ) allerjisi, %10'unda otoimmün hastalık (5 otoimmün tiroidit, 1 juvenil romatoid artrit, 1 diyabet, 1 akut romatizmal kardit), %8.7'sinde reflü veya kronik gastrit (4 reflü hastası, 3 kronik gastritli hasta), %3.7'sinde tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, %1.2'sinde büyüme hormonu eksikliği, %1.2'sinde hematüri ve %1.2'sinde kronik adenotonsiller hastalık ve apne öyküsü mevcuttu. Eşlik eden hastalıkların dağılımı Tablo I'de verildi.

Hastaların %46.3'ünde kronik spontan ürtiker, %53.7'sinde fiziksel ürtiker tesbit edildi. Kronik ürtikerli hastaların %23.7'sinde atopi, %50'sinde IgE yüksekliği ($IgE > 100$ KU/L) ve %8.9'unda eozinofil tesbit edildi. İnhalan ve besin allerjen duyarlılığı oranı sırasıyla %18.7 ve %7.5'dir. Sekiz (10.9%) hastada sedimentasyon artışı (> 20 mm/saat) görüldü. Hastaların %16.4'ünde Helikobakter pylori pozitifliği, %20.3'ünde tiroid otoantikör varlığı, %33.3'ünde ANA pozitifliği ve %6.7'sinde dışkıda parazit saptandı (Tablo II).

Kronik ürtikerli 20 hastada etiyojide katkı maddesinden şüphelenildi. Katkı maddesi eliminasyonuna alınan 20 hastanın 5'inde eliminasyona yanıt alınamadı. Eliminasyona yanıt alınan 15 hastaya katkı maddesinden zengin diyet ile oral provokasyon yapıldı ve 5 hastada ürtiker gelişimi gözlemlendi (Tablo II).

ANA pozitifliği olan hiçbir hasta takipte romatolojik bir hastalık veya kollajen doku hastalığı tanısı almadı. ANA pozitif ve negatif hastalar arasında tiroid otoantikör pozitifliği açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.475$). Tiroid otoantikörü saptanan

Tablo I: Kronik ürtikerli hastalarda eşlik eden hastalıkların dağılımı.

Eşlik eden hastalık	Hasta sayısı (%)
NSAİ ilaç allerjisi	4 (5.0)
Astım	2 (2.5)
Allerjik Rinit	6 (7.5)
Atopik dermatit	1 (1.2)
Otoimmün tiroidit	5 (6.2)
Juvenil romatoid artrit	1 (1.2)
Diyabet	1 (1.2)
Akut romatizmal kardit	1 (1.2)
Ailevi Akdeniz ateşi	1 (1.2)
Reflü	4 (5.0)
Kronik gastrit	3 (3.7)
Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu	3 (3.7)
Büyüme hormonu eksikliği	1 (1.2)
Hematüri	1 (1.2)
Kronik adenotonsiller hastalık ve apne	1 (1.2)

13 hastanın 5'i takipte otoimmün tiroidit tanısı aldı ve Çocuk Endokrin Kliniği tarafından L-tiroksin tedavisi başlandı. Gaytada parazit saptanan 5 hastanın 3'ünde Giardia intestinalis tesbit edilirken, 2'sinde Enterobius vermicularis saptandı. Helikobakter pylori saptanan 10 hastanın 3'ünde kronik gastrit ve 1'inde reflü tesbit edildi. Tüm hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Hiçbir hastada anormal hepatit serolojisi saptanmadı. Anormal idrar analizi tesbit edilen 18 hastanın 2'sinde idrar kültüründe üreme gözleildi. OSDT pozitifliği ise %37.8 olarak saptandı (Tablo II). OSDT pozitif (n=14) ve negatif (n=23) olan hastalar karşılaştırıldığında; yaşı, cinsiyet, atopi, otoimmün hastalık ve tiroid otoantikör varlığı, ANA ve Helikobakter pylori pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Hastalarımızda fiziksel ürtiker nedenleri arasında en sık dermografizm (%45) görülürken, %32.4'ünde kolinerjik ürtiker, %8.7'sinde gecikmiş basınç ürtikeri, %8'inde soğuk ürtiker ve %4.7'sinde solar ürtiker tesbit edildi. Akuajenik ürtikeri olan hasta saptanmadı (Tablo II). Kronik ürtikerli hastaların etiyolojik dağılımlı Şekil 1'de verildi.

Hastaların tamamı ikinci kuşak H1 antihistaminik tedavisi almaktaydı. Otoimmün tiroidit saptanıp L-tiroksin tedavisi başlanan 5 hastanın ikisinde ürtiker şikayeti azalırken kalan 3 hastanın ürtikerleri devam etti. Helikobakter pylori antijeni pozitif

saptanan 10 hastaya eradikasyon tedavisi verildi ve 2'sinde remisyona sağlanırken, 3 hastada ürtiker şikayetinde azalma gözleildi. Kalan 5 hastanın ürtikerleri devam etti. Parazitöz saptanan 5 hastanın 2'sinde (1 tanesinde Giardia intestinalis, diğerinde Enterobius vermicularis) eradikasyon tedavisi sonrası ürtike şikayetinde azalma saptandı. Antihistaminik tedavi ile kontrol altına alınamayan 2 hastaya anti-IgE (omalizumab) tedavisi başlandı. Her iki hasta 4 ay omalizumab tedavisi aldıktan sonra tam remisyonda olarak takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Çocukluk çağında kronik ürtiker ile ilgili literatür verisi sınırlıdır (8). Kronik ürtikerin patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır ve çocuklarda %20-50 oranında etiyoloji tanımlanabilmiştir. Tanımlanabilen faktörler arasında enfeksiyonlar, besinler ve besin katkı maddeleri, otoimmünite ve fiziksel ürtiker (semptomatik dermografizm, kolinerjik, soğuk ve basınç ürtikeri) sayılmaktadır (1,8,20).

Çalışmamızda kronik ürtiker tanısı ile izlenen 80 hastanın %46.3'ünde kronik spontan ürtiker, %53.7'sinde fiziksel ürtiker tesbit edildi. Fiziksel ürtiker kronik ürtikerli olgular içinde önemli bir yer tutmaktadır. Sackesen ve ark. (21) %53 oranında en

Tablo II: Kronik ürtikerli hastaların laboratuvar sonuçlarının dağılımlı.

Laboratuvar parametresi	Değerlendirilen hasta sayısı	Tesbit edilen hasta sayısı (%)
Eozinofili (>%4)	79	7 (8.9)
IgE yüksekliği (>100 KU/L)	64	32 (50.0)
İnhalan allerjen duyarlılığı	80	15 (18.7)
Besin allerjen duyarlılığı	80	6 (7.5)
Yüksek sedim düzeyi (>20 mm/saat)	73	8 (10.9)
Anormal tam idrar analizi	74	18 (24.3)
Pozitif idrar kültürü	50	2 (4.0)
Dışkıda parazit pozitifliği	74	5 (6.7)
Gaytada Helikobakter pylori pozitifliği	61	10 (16.4)
Anormal hepatit serolojisi	65	0 (0)
Anormal tiroid fonksiyon testi	76	9 (11.8)
Tiroid otoantikör pozitifliği	64	13 (20.3)
ANA pozitifliği	54	18 (33.3)
OSDT pozitifliği	37	14 (37.8)
Katkı maddesi ilişkili	20	5 (25.0)
Dermografizm	80	36 (45.0)
Pozitif egzersiz provokasyon testi	37	12 (32.4)
Pozitif buz küp testi	25	2 (8.0)
Pozitif su testi	23	0 (0)
Pozitif basınç testi	23	2 (8.7)
Solar ürtiker	21	1 (4.7)

ANA: anti nükleer antikör; **OSDT:** otolog serum deri testi.

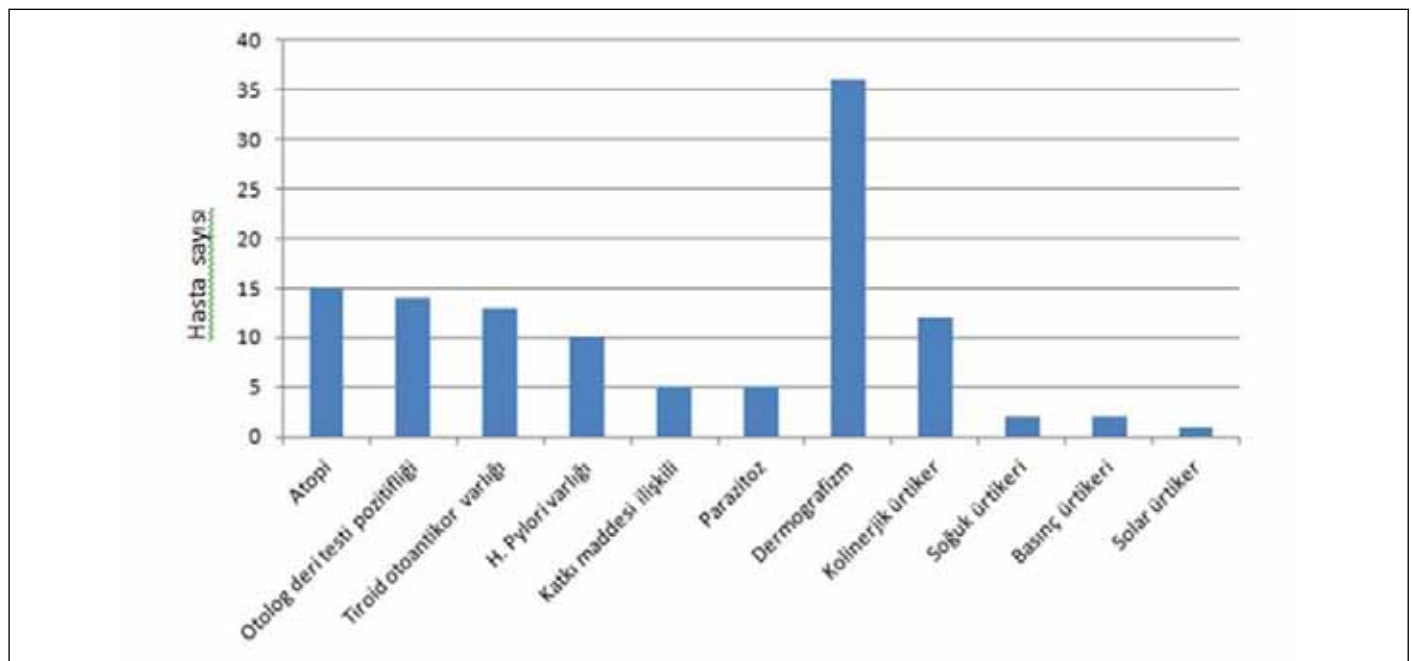
sık indüklenebilir ürtiker saptamıştır. Duman ve ark. (22) ise %33.3 oranında indüklenebilir ürtiker oranı bildirmiştir ve en sık olarak semptomatik dermatografizm, ikinci sıklıkta soğuk ürtikeri saptamışlardır. Fiziksel ürtikeri olan 53 çocuğun değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise en sık dermatografizm, kolinerjik ve miks tip fiziksel ürtiker saptanmıştır (3). Bizim çalışmamızda ise, fiziksel ürtiker nedenleri arasında en sık dermatografizm (%45) görülürken, %32.4'ünde kolinerjik ürtiker, %8.7'sinde gecikmiş basınç ürtikeri, %8'inde soğuk ürtiker ve %4.7'sinde solar ürtiker tesbit edildi.

Kronik ürtikerde enfeksiyöz nedenler akut ürtikerdeki gibi önemli bir yer tutmasa da son zamanlarda Helikobakter pylori enfeksiyonu ile kronik ürtiker ilişkisinin varlığını destekleyen çalışmalar literatürde yer almaktadır. Kronik ürtikerli çocuklarda Akelma ve ark. (12) %31.2, Azkur ve ark. (6) %32.8 ve Kang ve Shin (23) ise %54 oranında Helikobakter pylori pozitifliği bildirmiştir. Helikobakter pylori eradikasyonu ile ürtiker kliniğinin düzeldiğini bildiren çalışmaların yanında, yanıt alınmadığını belirten çalışmalar da vardır (1,6,12,23). Çalışmamızda hastaların %16.4'ünde Helikobakter pylori pozitifliği saptandı. Helikobakter pylori antijeni pozitif saptanan 10 hastaya eradikasyon tedavisi verildi ve 2'sinde remisyon sağlanırken, 3 hastada ürtiker şikayetinde azalma gözlemlendi. Kalan 5 hastanın ürtikerleri ise devam etti. Literatürde kronik ürtiker ile paraziter enfeksiyonlar (Giardia lamblia, Strongyloides stercoralis, Toxocara canis, Blastocystis hominis) arasında ilişki bildiren çalışmalar da mevcuttur (6,24,25). Yılmaz ve ark.nın (25) kronik ürtikerli çocuklarda yaptığı çalışmada %10 oranında paraziter enfeksiyon saptanmıştır. En sık saptanan parazit ise Blastocystis hominis'dir. Paraziter tedavi sonrası 21 hastanın 10'unda ürtiker tamamen düzelmiş, 6'sında azalmış ve 5'inde ürtiker kliniği devam etmiştir. Jirapongsananuruk ve ark.

nın (20) çalışmasında kronik ürtikerli çocuklarda %5.3 oranında gaytada paraziter enfeksiyon saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde paraziter enfeksiyon tedavisi kronik ürtikerin anlamlı düzeyde iyileşmesini sağlamamıştır (20). Çalışmamızda paraziter enfeksiyon saptanan 5 hastanın 3'ünde Giardia intestinalis tesbit edilirken, 2'sinde Enterobius vermicularis saptandı. Bu 5 hastanın 2'sinde (1 tanesinde Giardia intestinalis, diğerinde Enterobius vermicularis) eradikasyon tedavisi sonrası ürtiker şikayetinde azalma gözlemlendi. Diğerlerinde parazit tedavisine yanıt alınmadı.

Literatürde atopi ve allerjik hastalık sıklığının genel popülasyondan farklı olmadığı ve atopinin kronik ürtikerle ilişkili olmadığı bildirilmiştir (26). Sackesen ve ark. (21) ise kronik ürtikerli çocuklarda %23.5 oranında aeroallerjen duyarlılığı %12 oranında besin allerjen duyarlılığı saptamıştır. Ürtikerli çocukların aile bireylerinde de atopi ve ürtiker oranları araştırılmıştır. Işık ve ark. (34) kronik ürtikerde ailede atopi, ürtiker varlığını %2.9 olarak bildirmiştir. Jirapongsananuruk ve ark. ise kronik ürtikerli çocuklarda ailede atopi öyküsünü %45.7 olarak saptamıştır (20). Çalışmamızda, allerjik rinit, astım, atopik dermatit sıklığı sırasıyla %7.5, %2.5 ve %1.2'di. On beş (%18.7) hastada inhalan allerjen duyarlılığı (11'inde akar, 6'sında polen, 3'ünde küf ve 1'inde hamamböceği) ve 6 (%7.5) hastada besin allerjen duyarlılığı (3'ünde yumurta, 2'sinde buğday ve 3'ünde kuruyemiş) saptandı. Besin allerjen duyarlılığı olan hastalara yapılan oral besin yükleme testi sonrasında hiçbir hastada besin allerjisi saptanmadı. Ailede atopi-allerjik hastalık ve kronik ürtiker öyküsü sıklığı ise sırasıyla %33.7 ve %7.5 olarak tesbit edildi.

Besin katkı maddelerinin bazı hastalarda ürtikeri tetiklediği ve/veya şiddetlendirdiği bilinmektedir (18,27). Kronik spontan ürtikerli hastaların katkı maddesi içermeyen diyetten fayda görmesi, gastrik mukozal permeabilitenin azalması gibi bir



Şekil 1: Kronik ürtikerli hastaların etiyolojik dağılımı.

kolaylaştırıcı faktörün beraberinde olması ile açıklanmaktadır. Bu bozulan permeabilitenin 3 haftalık bir diyet ile düzeldiği gösterilmiştir (28). Magerl ve ark.nın (18) 140 kronik ürtikerli hastada yaptığı çalışmada, katkı maddesi eliminasyonuna %14'ü çok iyi yanıt, %14'ü kısmi yanıt alınmış ve %6'sında belirgin azalma olmuştur. Çalışmamızda katkı maddesi ile ilişkili ürtiker oranı %25 olarak saptandı.

Anti-nükleer antikor (ANA), nükleustaki antijenlere karşı oluşan bir grup otoantikor olup sistemik veya organ spesifik otoimmün hastalıklarda saptanır (29). Uzun yıllardır otoimmün hastalıkların taranmasında serumda ANA bakılmaktadır. Kronik ürtikerli erişkin hastalarda ANA pozitifliği (>1/160 titre) oranı yaklaşık %29 olarak bildirilmiştir (30). Magen ve ark. (31) ANA pozitif kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda daha sık otoimmün tiroid hastalığı saptamıştır. ANA pozitif kronik ürtikerli hastaların antihistaminik tedavisine daha dirençli olduğunu da belirtmiştir (31). Jirapongsananuruk ve ark.nın (20) alışmasında %23 kronik ürtikerli çocukta ANA pozitifliği saptanmış fakat hiçbiri kollajen doku hastalığı tanısı almamıştır. Çalışmamızda hastaların %33.3'ünde ANA pozitifliği saptandı, fakat ANA pozitifliği olan hiçbir hasta takipte romatolojik bir hastalık veya kollajen doku hastalığı tanısı almadı. ANA pozitif ve negatif hastalar arasında tiroid otoantikor pozitifliği açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Otoimmün tiroid hastalığı prevelansı erişkin kronik ürtikerli hastalarda daha sık görölürken bu oran çocuklarda daha düşüktür (32,33). Levy ve ark. (33) kronik ürtikerli çocuklarda %4.3 oranında yüksek tiroid otoantikor düzeyi saptamıştır. Işık ve ark.(34)ise %13.7 oranında otoimmün tiroid hastalığı saptamış olup bu hastalarda L-tiroksin tedavisi sonrası yakınmaların gerilediği gözlenmiştir. Çalışmamızda hastaların %20.3'ünde tiroid otoantikor varlığı saptandı. Tiroid otoantikoru saptanan 13 hastanın 5'i takipte otoimmün tiroidit tanısı aldı ve Çocuk Endokrin Kliniği tarafından L-tiroksin tedavisi başlandı. L-tiroksin tedavisi başlanan 5 hastanın ikisinde ürtiker şikayetinde azalma görölürken kalan 3 hastanın ürtikerleri devam etti.

Kronik ürtikerli hastalarda kronik otoimmün ürtiker %30-40 olarak bildirilmiştir (35). Kronik ürtikerli olguların %30-50 kadarn-da yüksek afiniteli IgE reseptörüne karşı %5-10 oranında ise IgE'ye karşı IgG yapısında otoantikorlar tesbit edilmiştir (2,36). OSDT, otoreaktiviteyi göstermede kullanılan basit bir testtir. Kronik otoimmün ürtiker tanısında tarama testi olarak kullanılmaktadır, fakat pozitif OSDT tek başına otoimmün kronik ürtiker için spesifik değildir (37). şahiner ve ark. (7) ise %46.7 oranında OSDT pozitifliği tesbit etmiştir. Azkur ve ark. (6) kronik ürtikerli çocuklarda %53.5 oranında OSDT pozitifliği saptamıştır. OSDT pozitif ve OSDT negatif hastalar arasında yaş, cinsiyet, tiroid otoantikor varlığı ve Helikobakter pylori ve ANA pozitifliği açısından anlamlı fark saptamamışlardır (6). Çalışmamızda ise OSDT pozitifliği %37.8 olarak saptandı. OSDT pozitif ve OSDT negatif olan hastalar karşılaştırıldığında; Azkur ve ark.nın (6) alışmasına benzer şekilde yaş, cinsiyet, atopi, allerjik hastalık, otoimmün hastalık varlığı, ANA pozitifliği, tiroid otoantikor varlığı ve Helikobakter pylori pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak, çocuklarda kronik ürtiker etiyolojisinde otoimmünite ve fiziksel ürtiker önemli bir yer tutmaktadır. Hastalara diğer testlerin yanında fiziksel ürtikere yönelik testler de yapılmalıdır. Klinik özelliklerin ve olası nedenlerin aydınlatılması ile kronik ürtikerli olgularda optimal tedavi yönetimi sağlanmış olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
2. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-7.
3. Khakoo G, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR, Lack G. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:363-6.
4. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: Itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:1-8.
5. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: The autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64:1256-68.
6. Azkur D, Civelek E, Toyran M, Misrioglu ED, Erkocoglu M, Kaya A, et al. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:450-57.
7. şahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, et al. Chronic urticaria: Etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:224-30.
8. Choi SH, Baek HS. Approaches to the diagnosis and management of chronic urticaria in children. *Korean J Pediatr* 2015;58:159-64.
9. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:387-96.
10. Campanati A, Gesuita R, Giannoni M, Piraccini F, Sandroni L, Martina E, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and Helicobacter pylori infection in chronic spontaneous urticaria: A prospective analysis. *Acta Derm Venereol* 2013;93:161-4.
11. Hellmig S, Troch K, Ott SJ, Schwarz T, Fölsch UR. Role of Helicobacter pylori infection in the treatment and outcome of chronic urticaria. *Helicobacter* 2008;13:341-5.
12. Akelma AZ, Cizmeci MN, Mete E, Tufan N, Bozkurt B. A neglected cause for chronic spontaneous urticaria in children: Helicobacter pylori. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43:259-63.
13. Harris A, Twarog FJ, Geha RS. Chronic urticaria in childhood: Natural course and etiology. *Ann Allergy* 1983;51:161-5.
14. Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP, et al. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): Rationale and methods. *Eur Respir J* 2004;24:406-12.
15. Komarow HD, Arceo S, Young M, Nelson C, Metcalfe DD. Dissociation between history and challenge in patients with physical urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:786-90.
16. řánchez-Borges M, González-Aveledo L, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Review of physical urticarias and testing methods. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:51.

17. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias-EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009;64:1715-21.
18. 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.
19. 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.
20. Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Visitsunthorn N, Vichyanond P. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: A prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:508-14.
21. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004;21:102-8.
22. Duman H, Duman MA, Topal İO, Duru NS, Kocatürk E. Çocukluk çağındaki ürtikerli olguların etiyolojik açıdan retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Journal of Pediatric Research* 2015;2:134-9.
23. Kang HS, Shin MY. Clinical aspects of chronic urticaria in children. *Korean J Pediatr* 2009;52:205-12.
24. Demirci M, Yildirim M, Aridogan BC, Baysal V, Korkmaz M. Tissue parasites in patients with chronic urticaria. *J Dermatol* 2003;30:777-81.
25. Arik Yılmaz E, Karaatmaca B, Sackesen C, Sahiner UM, Cavkaytar O, Sekerel BE, et al. Parasitic infections in children with chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171:130-5.
26. Yuksel H, Dinc G, Sakar A, Yılmaz O, Yorgancioglu A, Celik P, et al. Prevalence and comorbidity of allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city in western Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:31-5.
27. Zuberbier T. The role of allergens and pseudoallergens in urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001;6:132-4.
28. Bühner S, Ehlers I, Köhl F, Zuberbier T, Lochs H. Gastrointestinal barrier in patients with chronic recurrent urticaria: Influence of a low-pseudoallergen diet. *Gastroenterology* 1998;114:A868.
29. Lyons R, Narain S, Nichols C, Satoh M, Reeves WH. Effective use of autoantibody tests in the diagnosis of systemic autoimmune disease. *Ann NY Acad Sci* 2005;1050:217-28.
30. Viswanathan RK, Biagtan MJ, Mathur SK. The role of autoimmune testing in chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:337-341.e1.
31. Magen E, Waitman DA, Dickstein Y, Davidovich V, Kahan NR. Clinical-laboratory characteristics of ANA-positive chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:138-44.
32. 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.
33. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Chronic urticaria: Association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 2003;88:517-9.
34. Işık S, Ayyıldız ZA, Sözmen ŞÇ, Fırınç F, Uysal P, Karaman Ö ve ark. Kronik ürtikerli olgularımızın etiyolojik değerlendirilmesi. *Türkderm* 2014;48:13-6.
35. Cherrez Ojeda I, Cruz E, León R, Mantilla R, Guerrero T, Soria J, et al. Chronic autoimmune urticaria in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009;37:43-7.
36. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CE, 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.
37. Poddighe D, De Amici M, Marseglia GL. Spontaneous (autoimmune) chronic urticaria in children: Current evidences, diagnostic pitfalls and therapeutic management. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2016;10:34-9.