

# Çocukluk Çağında Kronik Ürtiker'e Tanı ve Tedavi Yaklaşımı

## *Current Approach to the Diagnosis and Treatment of Chronic Urticaria in Children*

### Öz

Kronik ürtiker hayat kalitesini etkileyebilen önemli bir hastalıktır. Çocuklarda erişkinlere oranlara daha nadir görülmektedir. Olguların önemli bir kısmında ürtikere anjioödem eşlik etmektedir. Kronik ürtiker; kronik spontan ürtiker ve kronik indüklenbilir ürtiker olmak üzere iki ana başlık altında gruplandırılmaktadır. Ayırıcı tanıda, ürtikerin bulgularından bir parçası olduğu farklı patolojik mekanizmalarla oluşan sistemik hastalıklardan ayırt edilmelidir. Tedavide ilk basamak tetikleyici faktörlerden uzak durmaktır. Medikal tedavide en çok kullanılan ilaçlar ikinci kuşak antihistaminiklerdir. Antihistaminik tedavisine yanıt alınmadığında doz artımına gidilmeli ve yine yanıt alınmazsa omalizumab, montelukast ve siklosporin A gibi ek tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

### Abstract

Chronic urticaria is an important disease can affect the quality of life. It is less common in children than adults. Angioedema is accompanied urticaria in an important part of the cases. Chronic urticaria, is grouped under two main headings as chronic spontaneous urticaria and chronic inducible urticaria. Urticaria should be distinguished from other urticaria forms which belong systemic diseases caused by different pathological mechanisms. The first step in treatment is to avoid trigger factors. The most commonly used drugs in medical treatment are second-generation antihistamines. If there is no response to antihistamine treatment, the dose should be increased. If no response is obtained, additional treatment options such as omalizumab, montelukast and cyclosporin A should be considered.

### Giriş

Ürtiker; değişik boyutlarda, kaşıntı veya yanma hissinin eşlik ettiği, çoğunlukla 1-24 saat içinde kaybolan etrafı eritemle çevrili kabarıklık lezyonlarıdır (1). Anjioödem ise ağrı yakınmasının kaşıntıdan daha ön planda olduğu, deri renginde değişikliklerin eşlik edebildiği, dermis, deri altı tabaka ve submukozada ödem ile karakterize yavaş düzelen (sıklıkla 72 saat) şişliklerdir (1). Anjioödem, olguların önemli bir kısmında ürtikere eşlik eder (2). Akut ürtiker, anjioödemle birlikte ya da tek ba-

**Uzm. Dr. Şükrü ÇEKİÇ**  
**Prof. Dr. Nihat SAPAN**  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Alerji Bilim Dalı

**Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:**

Uzm. Dr. Şükrü ÇEKİÇ  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD  
16059, Görükle/Bursa

**Tel/phone:** +90 224 295 05 16  
**mail:** drsukrucekic@gmail.com

### Anahtar Kelimeler:

Kronik Ürtiker, Çocukluk Çağı,  
Tanı, Tedavi

### Keywords:

Chronic Urticaria, Childhood,  
Diagnosis, Therapy

**Geliş Tarihi - Received**  
15/01/2018  
**Kabul Tarihi - Accepted**  
09/02/2018

şına ürtikeryal lezyonların 6 hafta içinde kendiliğinden kaybolurken, kronik ürtikerde bu süre 6 haftadan daha uzundur (1). Altı haftayı geçen ancak haftada 2 den az ürtiker atağı olması durumuna ise “epizodik kronik ürtiker” denir (3,4).

Kronik ürtikerin çocuklardaki sıklığı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Tüm ürtikerlerin çocukluk çağında frekansı %3-6 arasında bildirilmektedir (5). Kronik ürtiker ise genel popülasyonda %0,5-5 arasında bildirilmektedir (6). Çocukluk çağında sıklığı kesin bilinmemekle birlikte çok daha nadir olduğu tahmin edilmektedir. İngilterede yapılan bir çalışmada çocuklarda kronik ürtiker sıklığı %0,1-0,3 olarak bildirilmiştir (7). Kore’de yapılan çalışmada ise çocuklarda kronik ürtiker sıklığı %1,8 olarak bulunmuştur (8).

Kronik ürtiker hastaların yaşam kalitelerini olumsuz etkilemekte ve bu nedenle sosyo-ekonomik sorunlara yol açabilmektedir (3). Çeşitli çalışmalarda özellikle kronik ürtikerin hayat kalitesini ve günlük aktiviteleri olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (9,10).

### Etiyoloji ve Patogenez

Kronik ürtiker temel olarak kronik spontan ürtiker (KSÜ) ve kronik indüklenebilir ürtiker (KİÜ) olarak iki alt grupta incelenir (Tablo 1) (1,3). Kronik indüklenebilir ürtikerde etken bellidir ancak KSÜ’li olguların yaklaşık %50’sinde etiyolojik neden belirsizdir (3). Son yıllarda ürtiker nedenlerini ortaya koymak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Farklı çalışmalarda nedenlerin sıklığı farklı bildirilmekle birlikte, çeşitli çalışmalarda ürtiker oluşumunda IgE reseptörlerine karşı oluşan fonksiyonel otoantikorlar aracılı otoreaktivite, besin ve ilaçlarla oluşan non alerjik aşırı duyarlılık reaksiyonları ve akut ya da kronik reaksiyonların etiyolojide rol alabileceğini bildirilmiştir (11-13). Etiyolojik faktörlerdeki çeşitliliğin çevresel faktörlerle ilişkili olduğu ve bölgesel farklılığın nedenlerini (beslenme alışkanlıkları, sık görülen enfeksiyonlar vb.) ortaya koyduğu düşünülmektedir (1). Çocuklarda KSÜ’de otoimmünitinin %30’undan fazlasında rol oynadığı bildirilmiştir (14-17). Erişkinlerden daha az olmakla birlikte non steroid anti-inflamatuar ilaç duyarlılıkları da kronik ürtikerde önemli tetikleyicilerdir (18). D vitamini eksikliği ile kronik ürtiker süre ve şiddeti arasında ilişki varlığı gösterilmiştir ancak çocukluk çağı kronik ürtikerinde D vitamini rolü halen tartışmalıdır (19-21). Kronik ürtikerde en sık tetikleyici enfeksiyonlar; viral üst solunum ya da sindirim sistemi enfeksiyonlarıdır, ancak bunların kronik ürtiker nedeni mi, yoksa ortaya çıkmasını kolaylaştıran bir faktör mü olduğu tartışmalıdır (22). Besinler, IgE ve non IgE aracılı reaksiyonlarla KSÜ gelişiminde

tetikleyici olarak rol oynamaktadır (23,24). KSÜ patogenezinde non IgE aracılı reaksiyonlar daha sıktır (1).

Ürtiker patogenezinde rol oynamayan en önemli hücre mast hücreleridir. Mast hücreleri tarafından salınan; histamin ve trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi sitokinlerin etkisiyle oluşan; duyuşal sinir aktivasyonu, vazodilatasyon ve plazma ekstrasvazasyonu ürtikeryal lezyonların oluşumu ile sonuçlanır (1). Mast hücrelerini aktive eden sinyal mekanizmaları tam olarak tanımlanamamıştır. Ürtikeryal plakların histolojik incelemesinde üst ya da orta dermiste ödem, postkapiller venül ve lenfatiklerde dilatasyon görülürken, anjioödemde benzer değişiklikler alt dermis ve deri altında görülür (1). Ürtiker alt tiplerinin histolojik incelemesinde; lezyonların dermiste tuttuğu alanlar, hücresel çeşitlilik ve değişken stokin profili varlığı ürtiker oluşumunda heterojeniteyi ve çeşitliliği göstermektedir (1).

### Tanı

Ayrıntılı alman hastalık öyküsü, ürtiker etiyolojik araştırmalarının ve alt grup tanıların olmaması olmazdır. Ürtikerli bir hastanın anamnezinde alınması gereken bilgiler tablo 2’de gösterilmiştir. Akut ürtikerde herhangi bir rutin tetkik yapılması önerilmezden, kronik ürtikerde öyküye dayanarak araştırma yapılması önerilmektedir (1).

Çocukluk çağı KSÜ nedenleri erişkinlerle benzerdir (1). Bu nedenle infantlar dışında kronik ürtikere tanısalla yaklaşımın çocuklarda erişkinlerdeki gibi olması önerilmektedir (1,25-28).

Kronik ürtikerde etiyolojik faktörlerin saptanması için yapılması önerilen tetkik ve testler tablo 3’de verilmiştir (1).

Ürtikeryal lezyonlar kronik ürtiker sınıflamasındaki durumlar dışında birçok hastalığın (ürtikerya pigmentoz, ürtikeryal vaskülit, egzersizle tetiklenen anafilaksi, krioprin ilişkili hastalıklar, herediter anjioödem vb.) belirtisi olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Ürtikerin semptomlarından bir parçası olduğu fakat farklı patofizyolojik mekanizmalarla oluşan bu hastalıklar, kronik ürtikerden ayrı olarak değerlendirilmelidir (tablo 5).

**Tablo 1.** Kronik ürtiker alt grupları (1).

Kronik spontan ürtiker	İndüklenebilir ürtiker
(Etiyolojik bir nedenin ortaya konmadığı 6 hafta ve daha uzun süre devam eden ürtiker ve/veya anjioödem)	Semptomatik dermatografizm Soğuk ürtiker Gecikmiş basınç ürtikeri Solar ürtiker Sıcak ürtikeri Vibratuar anjioödem Kolinerjik ürtiker Temas ürtikeri Akuajenik ürtiker

**Tablo 2.** Ürtikerle başvuran hastalarda anamnezde sorulması gereken sorular (1)

1	Hastalığın başlangıç zamanı
2	Ürtiker oluşum sıklığı, süresi ve provoke edici faktörler
3	Diüurnal varyasyon
4	Hafta sonları, tatiller ve yabancı yerlere seyahat ile ilgili olarak ortaya çıkma
5	Lezyonların şekli, boyutu ve dağılımı
6	Anjiyoödem varlığı
7	Kaşıntı, ağrı gibi lezyonların ilişkili semptomların varlığı
8	Kendisi ve ailesinde ürtiker ve atopi varlığı
9	Önce veya şimdiki alerjiler, enfeksiyonlar, hastalıklar veya diğer olası nedenler
10	Psikosomatik ve psikiyatrik hastalıklar
11	Ameliyat sırasında kullanılan implantasyonlar ve operasyon sırasında gelişen olaylar örneğin lokal anestezi sonrası ürtiker oluşması
12	Mide / bağırsak problemleri
13	Fiziksel ajanlar veya egzersiz ile indüksiyon
14	İlaçların kullanımı (örneğin steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID'ler), enjeksiyonlar, aşular, hormonlar, laksatifler vs.)
15	Besinlerle ilişkisi
16	Menstrüel siklus ile ilişkisi
17	Sigara ve diğer bağımlılık yapıcı maddelerle ilişkisi (özellikle parfümlü tütün kullanımı ürünler veya esrar)
18	Mesleği
19	Hobileri
20	Stres (öfke ve sıkıntı) ile ilişkisi
21	Ürtikerin hayat kalitesi ve duygu durumuna etkisi
22	Önceki tedavi ve tedavilere alınan yanıt
23	Önceki tanı prosedürleri / sonuçları

**Tablo 3a.** Kronik spontan ürtikerde tanısal testler (1).

	Rutin tanısal tetkik	Öyküye dayalı genişletilmiş tanısal tetkikler
Kronik ürtiker	Tam kan sayımı, ESH, CRP	Enfeksiyon hastalıkları (H. pilori vs. Tip I alerjinin değerlendirilmesi Fonksiyonel otoantikolar Tiroid hormonları ve otoantikoları Fiziksel testler de dahil olmak üzere cilt testleri, 3 hafta boyunca psödoallerjen içermeyen diyet Triptaz Otolog serum cilt testi ve Lezyonlu bölgeden deri biyopsisi
	Şüpheli ilaçların kesilmesi	Tiroid hormon ve otoantikoları

**Tablo 3b.** Kronik indüklenbilir ürtikerde tanısal testler (1).

	Soğuk ürtikeri	Soğuk provokasyon testi (buz küpü, soğuk su, soğuk rüzgar)
	Gecikmiş basınç ürtikeri	Basınç uygulama testi
	Sıcak ürtikeri	Sıcak provokasyon testi
	Solar ürtiker	Farklı dalga boylarında UV ve görünür ışık provokasyon testi
	Semptomatik dermatografizm	Künt düzgün bir cisim ile derinin çizilmesi sonrası ürtiker gelişimi
	Titreşim anjiyoödemi	Vibrasyon testi
	Akuajenik ürtiker	Vücut ısısında ıslak giysi ile provokasyon
	Kolinergik ürtiker	Egzersiz ve sıcak banyo testi
	Temas ürtikeri	Deri provokasyon testi

**Tablo 4.** Ürtiker aktivite skoru (1,3).

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 olması orta ve 28-42 olması ise şiddetli ürtiker olarak değerlendirilebilir)

**Tablo 5.** Ürtikerle birlikte görülebilen hastalık ve sendromlar (1).

Makülopapüler kutanöz mastositoz (ürtiker pigmentosa)

Ürtikeryal vaskülit

Bradikinin aracılı anjioödem (örneğin herediter anjioödem)

Egzersiz kaynaklı anafilaksi

Cryopyrin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS)

Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom

Muckle Wells Sendromu

Neonatal başlangıçlı multisistem hastalığı

Schnitzler sendromu

Gleich sendromu

Wells sendromu

**Klinik Bulgular**

Farklı ürtiker alt tiplerinin klinik belirtileri spektrumu çok geniştir. Buna ek olarak, ürtiker, iki veya daha fazla farklı alt tip herhangi bir hastada bir arada bulunabilir (1).

Kronik spontan ürtiker aktivite değerlendirilmesi için önerilen skorlama sistemi olan UAS7 (ürtiker aktivite skoru; 7 gün içinde ortalama ürtiker aktivite skoru) tablo 4’de verilmiştir.

Kronik indüklenabilir ürtikerde hastalık aktivitesi, faktörlerin tetikleyici eşik değerleri (sıcak ya da soğuk ürtikerde ısı düzeyi, kolinerjik ürtikerde ortaya çıkış zamanı vb.) belirlenerek yapılır (1).

Yaş, cinsiyet ve otolog serum testi sonuçları çocuklarda kronik ürtikerin prognozunu etkilemediği bildirilmektedir (21). Remisyon oranları Chansakulporn ve ark. tarafından yapılan prospektif çalışmada 1, 3, ve 5. yıllarda %18,5, %54, ve %67,7; Kang ve ark.’nın çalışmasında 1. yılda %84,8; Sahiner ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise 1,3 ve 5. yıllarda %16,5, %38,8, ve %50 olarak bildirilmiştir (17,29,30).

Malignite sıklığının kronik ürtikerli hastalarda hafif yüksek olduğunu bildiren çalışmalar olsa da, veriler kronik ürtikerli hastalarda rutin kanser taramasını önerecek kadar kuvvetli değildir (1).

**Tedavi**

Ürtiker tedavisi alerjik ürtiker gibi diğer mast hücre ilişkili hastalıkların tedavisinde olan temel prensiplere dayanmaktadır. Bunlar; nedenler ya da tetikleyici faktörlerden korunma, mast hücrelerinden mediatör salınımı ya da salınan mediatörlerin etkisinin azaltılmasını amaçlayan semptomatik farmakolojik tedavi ve immün toleransın geliştirilmesidir (1). Tedavide ürtikerin tam kontrolü hedeflenmelidir (1).

Tetikleyici faktörler olarak; ilaçlar (steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar vb.), fiziksel temas (geç basınç ürtikeri, dermografizm), ısı değişiklikleri (sıcak ürtikeri ve soğuk ürtikeri), güneş ışığı (solar ürtiker), enfeksiyon ajan-

ları (*helicobacter pylori*, barsak parazitleri, intestinal kandidiazis) ve soğuk (özellikle kronik inflamatuvar hastalıklarda görülür) olarak sıralanabilir (1).

Ürtikerde medikal tedavinin temel basamağını, histamin ve trombosit aktive edici faktör gibi sitokinlerin ilaçlarla basılanması oluşturur. Ürtiker belirtilerinin oluşumunda asıl rolü, endotel ve duysal sinirler üzerinde bulunan H1 reseptörlere bağlanarak etki eden histamin oynamaktadır (1). Bu nedenle, H1-antihistaminikler ile tedavi ürtiker tedavisinde önemlidir. Kısa etkili olması, sedasyon yaratması, uykuyu etkilemesi ve yüksek dozlarda ciddi yan etkilerinin olması nedeniyle birinci kuşak antihistaminikler ilk basakta önerilmezler (1). İkinci kuşak antihistaminik ilaçlardan özellikle setirizin, desloratadin, feksofenadin, levosetirizin, loratadin, rupatadin ve bilastin ürtikerde ayrıntılı olarak test edilmiştir ve iyi güvenlik profillerinden dolayı ürtiker için ilk basamak tedavide önerilirler. Sık kullanılan antihistaminikler ve dozları tablo 6’da verilmiştir.

Kronik ürtikerli hastaların çoğu birinci basamakta başlanan antihistaminik tedavisine yanıt vermemektedir. İkinci basamak tedavide kılavuzlar arasında farklılıklar vardır. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO kılavuzunda ikinci basamak tedavide ikinci kuşak antihistaminik dozunun 4 katına kadar çıkarılması önerilirken, İngiliz Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (BSACI) kılavuzunun ikinci basamağında antihistaminiklerin 4 katına çıkarılması veya ikinci bir antihistaminik eklenmesi yer almaktadır (1,31). Üçüncü basamak tedavide EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO kılavuzunun önerisi ikinci basamak tedaviye omalizumab, siklosporin A veya montelukast eklenmesi iken BSACI kılavuzunda ise 2. Basamak tedaviye ek olarak montelukast veya traneksamik asit (anjioödem varsa) eklenmesi önerilir (1,31). İngiliz Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği kılavuzu 4. Basamak tedavisinde omalizumab veya siklosporin A gibi immünmodulator ilaçların tedaviye eklenmesi yer alır (1,31). Türk Dermatoloji Derneği tarafından oluşturulan ürtiker tanı ve tedavi kılavuzundaki tedavi algoritması tablo 7’de verilmiştir.

Bir anti IgE antikoru olan omalizumab’ın antihistami-

**Tablo 6.** İkinci kuşak antihistaminikler ve dozları (3).

Antihistaminik dozları			
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	6 yaş üzeri: 5 mg/gün
Desloratadin	Şurup	6-11 ay arası: 1 mg/gün 6-11 yaş arası: 2,5 mg/gün	1-5 yaş arası: 1,25 mg/gün 12 yaş ve üzeri: 5 mg/gün
Feksofenadin	Şurup	6 ay-2 yaş arası: 2x15 mg/gün 12 yaş ve üzeri: 120-180 mg/gün	2-11 yaş arası: 2x30 mg/gün
Rupatadin	Tablet	12 yaş ve üzeri: 10 mg/gün	

**Tablo 7.** Kronik ürtiker tedavi algoritması (3).

1	Standart dozda ikinci kuşak H1 antihistaminikle tedaviye başla	Atak dönemlerinde 10 günü geçmemek üzere 0,5-1 mg/kg/gün dozunda prednizolon veya eşdeğeri sistemik steroid kullanılabilir.
2	2 hafta içinde semptomlar kontrol altına alınamıyorsa mevcut antihistaminik tedavisini 4 katına kadar artır. Seçili olgularda LTRA eklemeyi düşün	
3	2 hafta içinde semptomlar kontrol altına alınmadıysa son kullanılan dozda başka bir antihistaminik ilaca geç. Seçili olgularda LTRA eklemeyi düşün	
4	Semptomlar kontrol altına alınamıyorsa omalizumab başla	
5	24 hafta sonra semptomlar kontrol altına alınamadıysa a) omalizumab dozunu artır b) siklosporin tedavisine geç c) mevcut tedaviye siklosporin A ekle	
6	12 hafta sonra semptomlar kontrol altına alınamadıysa diğer ileri tedavi seçeneklerini düşün	

**LTRA:** Lökotrien reseptör antagonisti

niklere dirençli KSU tedavisinde oldukça etkin oldukları gösterilmiştir (32-34). Staubach ve ark. yaptıkları prospektif çalışmada, omalizumab tedavisininin, antihistaminiklere dirençli KSU tanılı olgularda hayat kalitesini 4. haftada anlamlı olarak artırdığını tespit etmişlerdir (35). Ayrıca literatürde KIU tedavisinde etkili olduğunu bildiren yayınlar vardır (36-42). Omalizumab 6 yaşın üzerindeki çocuklarda serum IgE düzeyinden bağımsız olarak 150-300 mg/ay dozunda kullanılabilir (3).

Siklosporin A mast hücrelere direkt etki ile mediatör salınımını baskılamaktadır (43). Kronik ürtiker tedavisinde etkinliği gösterilmiştir, ancak yan etki potansiyelinden ötürü ancak seçilmiş olgularda kullanılmalıdır (1). LTRA'lerinin KSU tedavisinde etkinliği bazı çalışmalarda gösterilmekle birlikte bu etkinliğin yeterli düzeyde olmadığı bildirilmektedir (1). Bu nedenle öneri düzeyi zayıftır (1).

Sülfasalazin, metotreksat, interferon, fototerapi ve intravenöz immünoglobulinler (IVIG) tedavileri kronik ürtikerde kullanılmış, fakat yeterli veri olmayan tedavilerdir (1).

Tedaviye dirençli ağır vakalarda plazmaferez ile fonksiyonel otoantikorların serumdan uzaklaştırılmasının geçici fayda sağladığı gösterilmiştir (44). Gerek invaziv olması gerek pahalılığı nedeni ile kullanımı fonksiyonel

otoantikorları pozitif ve diğer tüm tedavilere yanıtız olgularda düşünülmelidir (1).

Tolerans geliştirilmesi genellikle soğuk ürtikeri, kolinerjik ürtiker ve solar ürtikerde gibi sınırlı ürtiker alt tiplerinde denenmiştir. Tolerans etkisi çoğunlukla birkaç günle sınırlıdır ve uygulanması zordur (1).

### Kaynaklar

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy. 2014;69:868-87.*
2. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panasoff J. *Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. Allergy. 2004;59(8):869-73.*
3. Göncü EK, Aktan Ş, Atakan N, Bülbül Başkan E, Erdem T, Koca R, et al. *All Authors Have Contributed On An Equal Basis To This Article. The Turkish Guideline for the Diagnosis and Management of Urticaria-2016. TURKDERM. 2016; 50(3): 82-98.*
4. Wedi B: *Urticaria. J Dtsch Dermatol Ges 2008;6:306-17.*
5. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M *Pediatr Allergy Immunol. 2011; 22:1-8.*

6. 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.
7. Khakoo G, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR, Lack G. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19(4):363–6.
8. Lee SJ, Ha EK, Jee HM, Lee KS, Lee SW, Kim MA, et al. Prevalence and Risk Factors of Urticaria With a Focus on Chronic Urticaria in Children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9:212–9.
9. 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.
10. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L, Speccchia C, et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003;58:621–3.
11. Ventura MT, Napolitano S, Menga R, Cecere R, Asero R. Anisakis simplex hypersensitivity is associated with chronic urticaria in endemic areas. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:297–300.
12. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria – a prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995;75:484–7.
13. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine-release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599–604.
14. Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, Platzer MH, Rizzi D, Lospalluti ML, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:922–7.
15. 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;21:508–514.
16. Kilic G, Guler N, Suleyman A, Tamay Z. Chronic urticaria and autoimmunity in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Aug;21(5):837–42.
17. ahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, Sekerel BE. Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(2):224–30.
18. Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Buyuktiryaki B, Sekerel BE, Sackesen C, Soyer OU. Challenge-proven aspirin hypersensitivity in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2015;70:153–160.
19. Movahedi M, Tavakol M, Hirbod-Mobarakeh A, Gharagozlou M, Aghamohammadi A, Tavakol Z, et al. Vitamin D deficiency in chronic idiopathic urticaria. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2015;14:222–227.
20. Rorie A, Goldner WS, Lyden E, Poole JA. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:376–82.
21. Shin M, Lee S. Prevalence and Causes of Childhood Urticaria. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2017;9(3):189–90.
22. Choi SH, Baek HS. Approaches to the diagnosis and management of chronic urticaria in children. *Korean J Pediatr*. 2015 ;58(5):159–64.
23. Pfrommer C, Bastl R, Vieths S, Ehlers I, Henz BM, Zuberbier T. Characterization of naturally occurring pseudoallergens causing chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:367.
24. Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M, Stanke M, Luger TA, Brehler R. Incremental build-up food challenge—a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39:116–26.
25. Bailey E, Shaker M. An update on childhood urticaria and angioedema. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:425–30.
26. Novembre E, Cianferoni A, Mori F, Barni S, Calogero C, Bernardini R et al. Urticaria and urticaria related skin condition/disease in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008;40:5–13.
27. Ehlers I, Niggemann B, Binder C, Zuberbier T. Role of nonallergic hypersensitivity reactions in children with chronic urticaria. *Allergy* 1998;53:1074–7.
28. Legrain V, Taieb A, Sage T, Maleville J. Urticaria in infants: a study of forty patients. *Pediatr Dermatol* 1990;7:101–7.
29. Kang HS, Shin MY. Clinical aspects of chronic urticaria in children. *Korean J Pediatr*. 2009;52:205–12.
30. Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Pacharn P, Visitsunthorn N, Vichyanond P, et al. The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:663–8.
31. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT; British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):547–65.
32. Magerl M, Staubach P, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Metz M et al. Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:665–6.
33. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H-1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:567–73.
34. Groffik A, Mitzel-Kaoukhov H, Magerl M, Maurer M, Staubach P. Omalizumab – an effective and safe treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2011;66:303–5.
35. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Bräutigam M, Maurer M, et al. Omalizumab rapidly improves angioedema-related quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria: X-ACT study data. *Allergy*. 2018;73(3):576–84.
36. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63:247–9.
37. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1415–8.
38. Guzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63:1563–5.
39. Bullerkotte U, Wiczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy* 2010;65:931–2.
40. Krause K, Ardelean E, Kessler B, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F et al. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2010;65:1494–5.
41. Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy* 2010;65:138–9.
42. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, Kessler B, Krause K, Magerl M et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:177–80.
43. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, Cirillo R, Patella V, Casolaro V et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;98:800–4.
44. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992;339:1078–80.