

Çocuklarda Ürtiker ve Anjiyoödem Tanısal Yaklaşım

Deniz ÖZÇEKER*

Çocuklarda Ürtiker ve Anjiyoödem Tanısal Yaklaşım

Ürtiker her yaşta görülebilen, ani başlangıçlı, deride kaşıntılı kızarıklıklar ve kabartılarla ve/veya anjiyo ödem ile seyreden bir hastalıktır. Anjiyoödem ise yalnızca deriyi değil mukozaları da tutabilir. Etiyolojide çok sayıda faktör rol oynamakla beraber, çocuklarda neden çoğu kez belirlenemez. Tedavi başarısındaki en önemli nokta, tanının doğru konulmasıdır. Bu nedenle tanı sabırla ve tam bir sistematik değerlendirme ile konulmalıdır. Her iki durumda hem aile de hem de hastada ciddi kaygıya neden olmaktadır. Burada ürtiker ve anjiyoödem tanısal yaklaşım güncel bilgiler eşliğinde değerlendirildi.

Anahtar kelimeler: Anjiyoödem, çocuk, ürtiker

Çocuk Dergisi 2018;18(1):1-9

Diagnostic Approach to Urticaria and Angioedema in Children

Urticaria is a disease that can be seen at any age, with sudden onset, itchy redness, and rashes and / or angioedema. Angioedema can not only involve mucous membranes but also the skin. A large number of factors play a role in etiology, but often its etiology can not be detected in children. The most important point in the success of treatment is making the correct diagnosis. For this reason, the diagnosis should be made with patience and a thorough systematic evaluation. Both cases can cause serious concern both in the family and in the patient. Herein, the diagnostic approach to urticaria and angioedema was evaluated in the context of current information.

Keywords: Angioedema, children, urticaria

J Child 2018;18(1):1-9

GİRİŞ

Ürtiker her yaşta görülebilen, ani başlangıçlı, deride kaşıntılı kızarıklıklar ve kabartılarla ve/veya anjiyo ödem ile seyreden bir hastalıktır. Lezyonların 1-24 saat içinde kendiliğinden kaybolması tipiktir ⁽¹⁾. Çoğunlukla mast hücreleri ve bazofillerin aktive olması ile başta histamin olmak üzere çeşitli mediyatörler ve sitokinler salınarak deride vazodilatasyon, duysal sinir aktivasyonu ve plazma ekstravazasyonu gerçekleşir. Bu durum derinin üst tabakalarında (epidermis) geliştiğinde ürtikere, dermisin derin tabakaları ve subkutan doku veya mukozalarda geliştiğinde

ise anjiyoödem neden olur ⁽²⁾. Anjiyoödem ise yalnızca deriyi değil mukozaları da tutabilir. Vücudun herhangi bir yerinde görülebilir ancak daha çok derinin esnek olduğu bölgeleri, örneğin yüz ve genital bölge gibi alanları gergin alanlara göre daha çok yeğler. Ciltte ağrı veya ısı artışı hissi gibi değişik semptomlar eşlik edebilirken, kaşıntı genelde görülmez ⁽³⁾. Ürtiker ve anjiyoödem arasındaki farklılıklar Tablo'da verilmiştir ⁽³⁾.

Sınıflama

Ürtiker sınıflaması lezyonların süresine ve tetikleyicilere göre yapılmaktadır. Lezyonlar 6 haftadan daha kısa sürede geçerse akut ürtiker (AÜ), 6 haftadan uzun sürerse ve hemen her gün lezyonlar batıp çıkmaya devam ederse kronik ürtiker (KÜ) olarak sınıflandırılır. Kronik ürtiker yineleyen ataklar hâlinde görüldüğünde ise intermittan ürtiker olarak adlandırılır ⁽⁴⁾. Tetikleyici faktörlerin varlığına göre ise kronik

Alındığı tarih: 25.07.2017

Kabul tarihi: 25.10.2017

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Deniz Özçeker, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Şişli / İstanbul

e-posta: denizozceker@gmail.com

Tablo 1. Anjiyoödem ve ürtikerin karşılaştırılması ⁽³⁾.

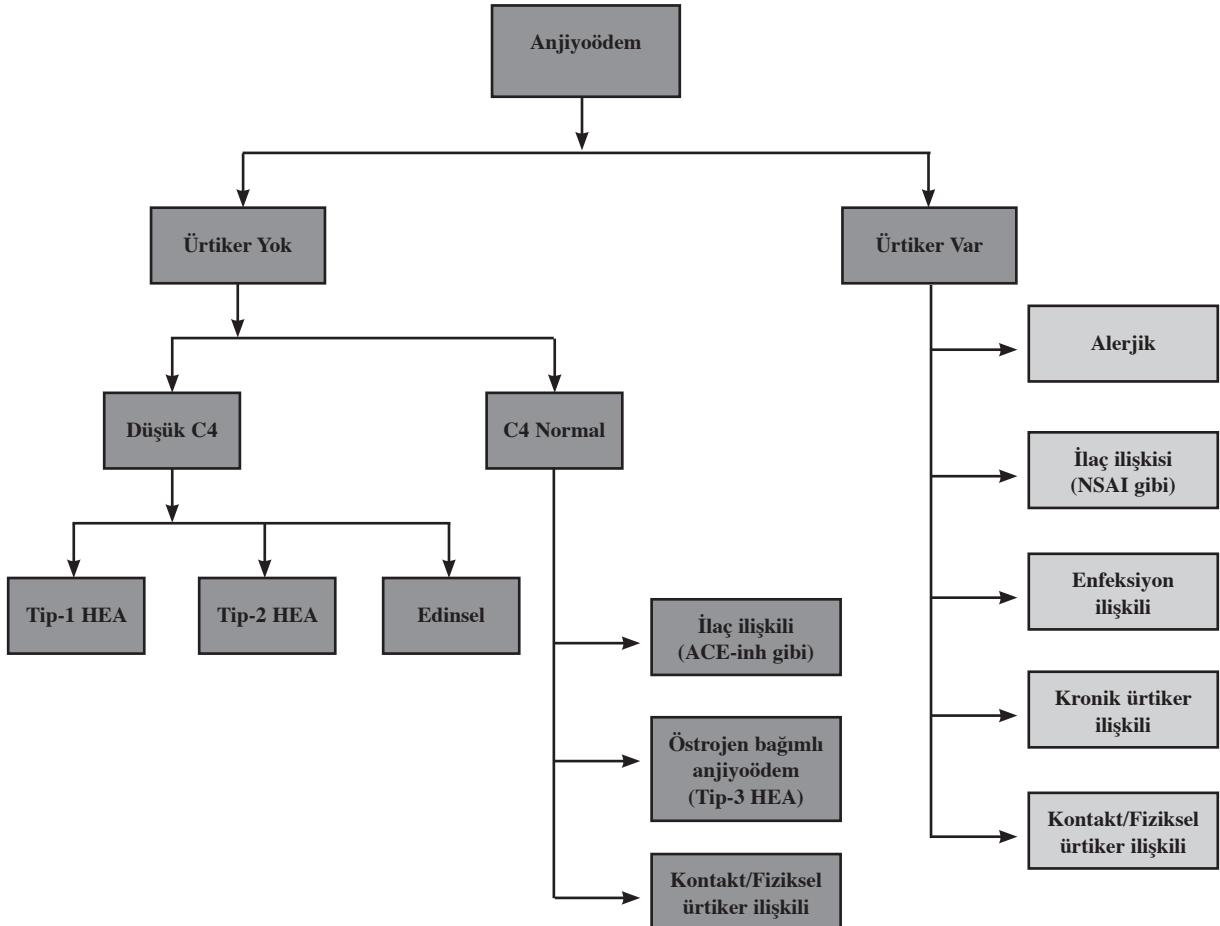
	ÜRTİKER	Anjiyoödem
Patoloji	Papiller dermal, vazodilatasyon, ödem, nötrofil, eozinofil, monosit ve T-lenfosit infiltrasyonu	Retikular dermal/subkutanöz/submukoza Ödem, vazodilatasyon, hücrel infiltrasyon yok veya az (Alerjik anjiyoödemde eozinofiller olabilir).
Lokalizasyon	Yalnızca deri	Deri ve mukoza
Süre	24 saatten kısa	24-48 saat
Renk değişikliği	Kırmızı	Genelde deri renginde
Kaşıntı	Kaşıntı mutlaka	Genelde kaşıntısız
Ağrı-uyuşukluk	Ender	Yaygın

ürtiker sınıflaması “tetiklenebilir ürtiker” ve tetikle-yicilerin belirlenemediği “spontan ürtiker” olarak yakın zamanda değiştirilmiştir (Tablo 2) ⁽⁵⁾.

Anjiyoödem sınıflaması ise patofizyolojiye göre yapılır. Bu sınıflamaya göre; mast hücre-histamin

bağımlı (alerjik anjiyoödem), bradikinin bağımlı (herediter anjiyoödem, kazanılmış anjiyoödem) ve bilinmeyen mekanizmalara bağlı (ACE-inhibitörü ilişkili) olarak üç grupta toplanır.

Ancak klinik olarak daha önemli olan anjiyoödem



Şekil 1.

Tablo 2. Kronik ürtiker sınıflaması⁽⁶⁾.

Tip	Tetikleyen faktör saptanamamıştır.
Kronik spontan ürtiker	• Semptomatik dermatografizm
Kronik tetiklenebilir ürtiker	• Soğuk ürtikeri • Gecikmiş basınç ürtikeri • Sıcak ürtikeri • Kolinergik ürtiker • Temas ürtikeri • Akuajenik ürtiker • Vibratuar anjiyo ödem

ürtikerin eşlik edip etmediğidir. Şekil 1’de özetlenmiştir^(6,7).

Sıklık

Tüm yaş gruplarında ürtiker görülebilir. Erişkinlerin %25’inin yaşamlarının bir döneminde en az bir kez akut ürtiker atağı geçirdiği düşünülmektedir⁽⁸⁾. Çocuklarda ise ürtiker prevelansı ile ilgili fazla epidemiyolojik çalışma olmamakla birlikte, görülme sıklığı %2-6.7 arasında bildirilmiştir^(4,9,10). Anjiyoödem ise daha az sıklıkta görülmekte olup, prevelansı 1/4.000-1/5.000 arasında bildirilmiştir^(11,12).

Etiyoloji

Etiyolojide çok sayıda faktör rol oynamakla beraber, çocuklarda akut ürtiker vakalarında neden çoğu kez belirlenemez. En sık suçlanan akut ürtiker nedenleri sırası ile viral ve bakteriyel akut enfeksiyonlar, ilaçlar ve besinlerdir⁽¹³⁾. Başta viral üst solunum yolları enfeksiyonları olmak üzere gastroenterit, idrar yolu, streptokoksik farenjit enfeksiyonları sırasında akut ürtiker gelişebilir^(14,15). Hepatit A, B, C virüsü, Parvovirus B19, EpsteinBarrvirüs, *Cytomegalovirüs* ve *M.pneumonia* akut ürtikerde saptanan diğer enfeksiyöz nedenlerdir⁽¹³⁾. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları ise ikinci sıklıkta rol oynamaktadır. Antibiyotikler ve steroid olmayan anti inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar en sık suçlanan ilaçlardır⁽¹⁶⁾. İmmün globülin (Ig)-E aracılı besin alerjilerinin en sık bulgusu akut ürtiker olmasına rağmen, akut ürtiker nedenleri arasında besin alerjileri %7’den daha az oranda bildirilmiştir^(15,16). Özellikle erken sütçocukluğu döneminde süt, yumurta, kuruyemişler, deniz ürünleri, domates ve çilek akut ürtikere neden olabilir^(17,18).

Tablo 3. Öyküde sorgulanması gereken noktalar (5 no’lu kaynaktan uyarlanmıştır).

1. Ürtikerin ortaya çıkış zamanı
2. Ürtikerin görülme sıklığı/süresi/tetikleyici faktörler
3. Diüurnal değişiklik var mı?
4. Hafta sonu/hafta içi/ seyahat ile ilişkisi var mı?
5. Ürtikerin şekli/dağılımı?
6. Anjiyoödem eşlik ediyor mu?
7. Eşlik eden semptom (kaşıntı, ağrı) varlığı
8. Ailede, çocukta atopi/ ürtiker öyküsü
9. Ürtiker sırasında enfeksiyon/alerjik hastalık eşlik ediyor mu?
10. Ürtiker egzersizle tetikleniyor mu?
11. Psikolojik/psikiyatrik hastalık öyküsü var mı?
12. Cerrahi bir girişim (lokal anestezi vs.) yapıldı mı?
13. Gastrik/intestinal yakınmalar var mı?
14. Devamlı kullanılan ilaç (NSAI, antibiyotik, ACE-inh, bitkisel ilaçlar) var mı?
15. Besinlerle ilişkisi var mı?
16. Stres ile ilişkisi var mı?
17. Menstruasyon ile ilişkisi var mı?
18. Daha önceki tedaviler ve yanıtı
19. Daha önce yapılan tetkikler

Kronik ürtikerli çocukların %50-75’inde etiyojji belirlenemez^(18,19). Çocuklarda semptomatik dermatografizm, kolinergik ürtiker, soğuk ürtikeri ve gecikmiş basınç ürtikeri en sık belirlenen fiziksel faktörlerdir. Aynı çocukta birden fazla fiziksel faktörün rol oynayabileceği akılda tutulmalıdır^(20,21).

Enfeksiyon etkenleri daha çok akut ürtikere neden olmakla birlikte, kronik ürtikere de neden olabilir. Yineleyen üst solunum yolu enfeksiyonları, tonsillit, dental enfeksiyonlar, idrar yolu enfeksiyonu, hepatitler, EpsteinBarr virüs (EBV), enterovirüs, *Chlamydia pneumoniae* ve *H.pylori* enfeksiyonlarının da çocuklarda kronik ürtiker ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^(15,22).

Anjiyoödem ise enfeksiyonlar nadiren neden olur. En bilinen örneği, yenidoğanlarda Parvovirus-B19’a bağlı görülen anjiyoödemdir⁽²³⁾. Ayrıca herediter anjiyoödemli hastalarda EBV ve *Helikobakter pylori* enfeksiyonlarının atakları tetikleyebileceği bilinmektedir^(24,25).

Çocuklarda kronik ürtiker etiyojjisinde besin alerjisinin yeri çok azdır. Besin katkı maddeleri çoğunlukla psödo-alerjenik etki ile KÜ’e neden olabilmektedir. İlaçlar daha çok akut ürtiker ile ilişkilendirilse de antibiyotikler ve NSAİ ilaçlar ile bildirilen vakalar da bulunmaktadır⁽¹⁸⁾. En sık aspirin olmak üzere birçok

NSAI ilaç anjiyoödem neden olabilir. Bu vakalarda çoğunlukla ürtiker ve anjiyoödem birlikte görülür.

Erişkinlerde kronik spontan ürtiker ile otoimmün ve psikosomatik hastalıkların birlikteliği bilinmektedir (26). Sistemik vaskülitler ve otoimmün hastalıklar kronik ürtikere neden olabilir. Özellikle Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, Tip 1 Diabetes mellitus, çölyak hastalığı ve vitiligonun eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır (27,28).

Çocuklarda ise KÜ ile otoimmünite ilişkisi erişkinlere göre daha geri planda kalmıştır. Kronik ürtikerli çocukların %18-47'sinde otoreaktiviteyi gösteren otolog serum deri testi pozitifliği bildirilmiştir. (20,21,29). Stresin de ürtikeri tetikleyebileceği akılda tutulmalı ve KÜ'li çocuklarda anksiyete bozuklukları ve depresyona yatkınlığın daha sık olduğu unutulmamalıdır (30).

Tanı

En önemli basamak detaylı öykü ve fizik muayenedir. Akut ürtiker tanısı için yalnızca öykü ve fizik

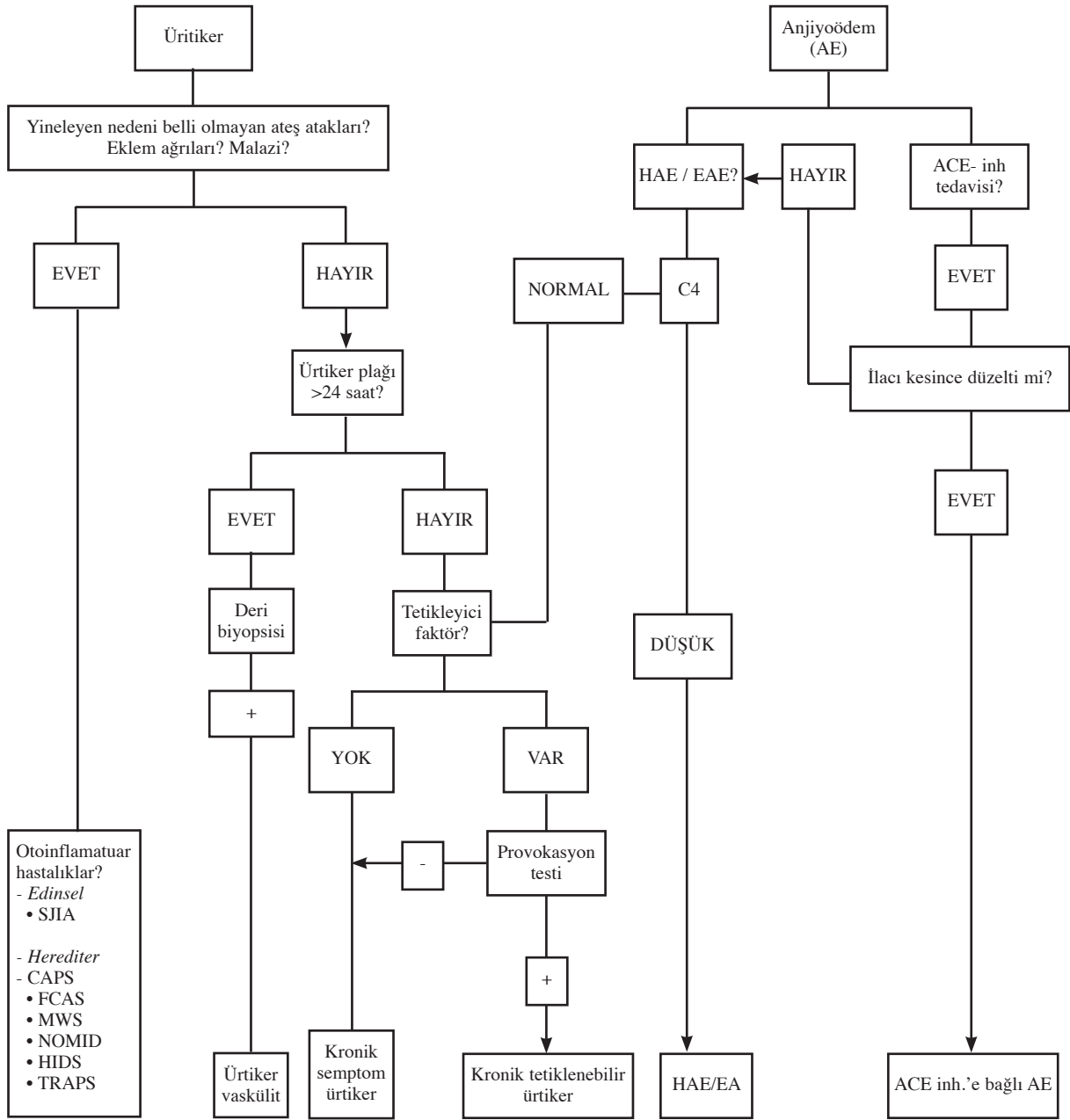
muayene yeterlidir. Değişen büyüklükte eritem ile çevrelenmiş santral kabarıklığa eşlik eden kaşıntılı lezyonlar tipiktir. Kaşıntı geceleri ve stres ile artabilir. Bu lezyonlar 1-24 saat içinde kendiliğinden kaybolur (5). Ürtikere %40-50 vakada anjiyoödem eşlik edebilir (31). Anjiyoödem ise vücudun herhangi bir yerinde görülebilmekle beraber en sık derinin esnek olduğu bölgeleri örneğin göz, dudak, el, ayak ve genital bölgelerde görülür. Ürtikere göre daha geç düzelir; tamamen düzelmeye 72 saate kadar uzayabilir (5). Akut ürtikerde enfeksiyonlar, ilaç kullanımı, aşılar, böcek ısırıkları ve beslenme yükü çok iyi sorgulanmalıdır. Eşlik eden ateş, halsizlik gibi semptomlar enfeksiyonların göstergesi olabilir. Özellikle erken süt çocukluğu döneminde besin alerjileri akılda tutulmalı ve ürtiker anafilaksinin bir parçası olabileceği için ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Çocuklarda kronik ürtiker ve/veya anjiyoödem varlığında ise ayrıntılı öykü alınarak tetikleyici faktör tespit edilmeye çalışılmalıdır (Tablo 4) (5).

Kronik ürtiker ve anjiyo ödem tanısı için önerilen akış şeması Şekil 2'de verilmiştir (5).

Tablo 4. Sık görülen ürtiker tiplerinde önerilen tanısal testler (5).

Tip	Alt tip	Temel tanı testleri	Detaylı tanısal testler
Spontan ürtiker	Akut spontan ürtiker	Önerilmez	Önerilmez
	Kronik spontan ürtiker	CBC, ESR, CRP	Enfeksiyon hastalıkları için tetkikler (<i>H.pylori</i> gibi) Alerji deri testleri Fiziksel uyarı testleri Tiroid hormonları ve otoantiklorları Psödoalerjensiz diyet ve triptaz Otolog serum testi Lezyonel cilt biyopsisi
İndüklenebilir ürtiker	Soğuk ürtiker	Soğuk provakasyon testleri (buz küp, soğuk su)	CBC, ESR, CRP, Kriyoproteinler
	Geç basınç ürtikeri	Basınç testi	Önerilmez
	Sıcak ürtiker	Sıcak su ile provakasyon testi	Önerilmez
	Solar ürtiker	UV ve diğer dalga boylu ışık	Diğer dermatozlar dışlanmalı
	Semptomatikdermatografizm	Cildin sert cisimle çizilmesi	CBC, ESR, CRP
	Akuajenik ürtiker	Vücut ısısındaki ıslak giysi ile 20 dk. provakasyon	Önerilmez
	Kolinergik ürtiker	Egzersiz veya sıcak banyo ile provakasyon	Önerilmez
	Kontakt ürtikeri	Deri prik/yama testi	Önerilmez

CBC: Tam kan sayımı, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein

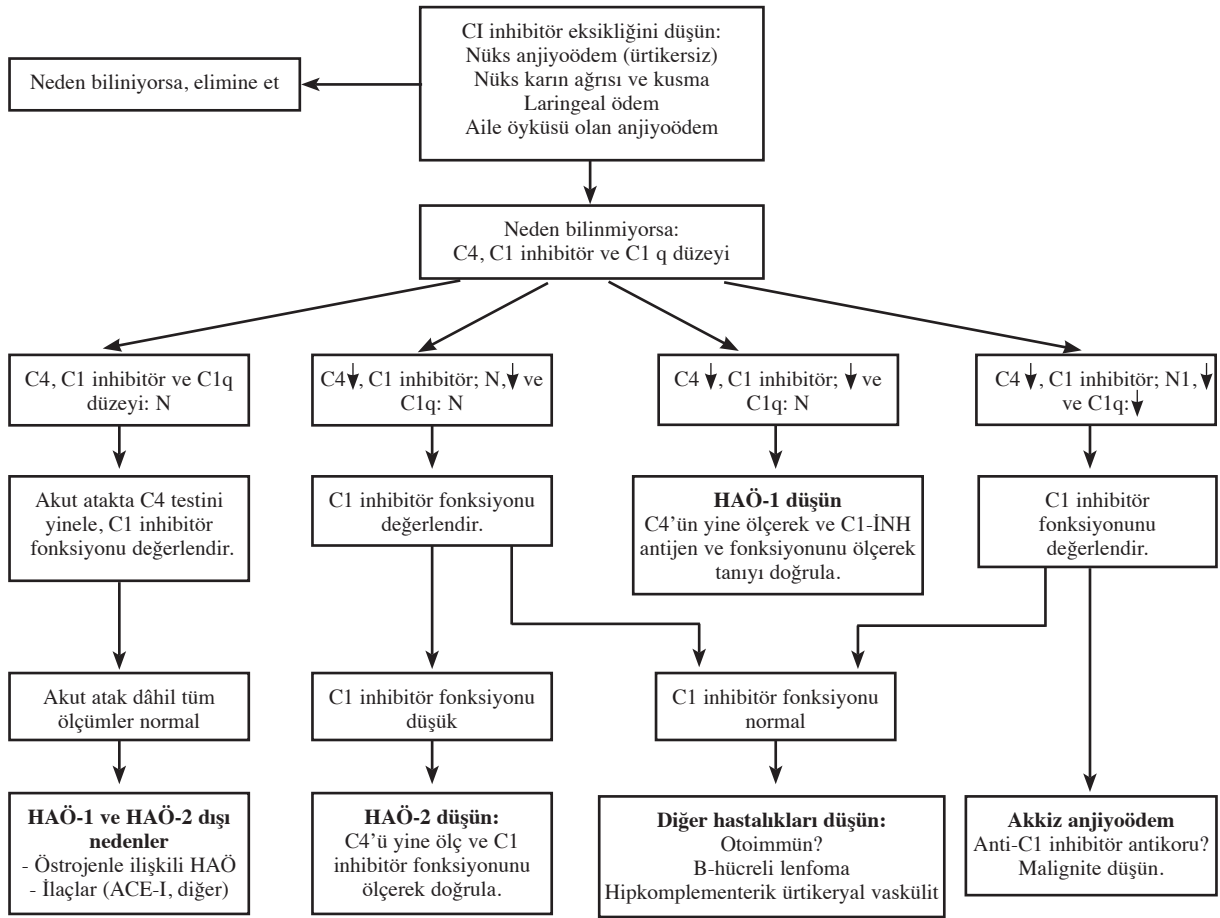


Şekil 2. Kronik ürtiker-anjiyoödem tanısı için akış şeması (5 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)

sJIA: sistemik başlangıçlı juvenilidyopatikartrit; CAPS: kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar; FCAS: Ailevi soğuk otoinflamatuvar sendromlar; MWS: Muckle-Wells sendromu; NOMID: Neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık; HIDS: Hiper-IgD sendromu; TRAPS: Tümör nekroz alfa ilişkili periyodik sendrom; HAE: Herediter anjiyoödem; EAE: Edinsel anjiyoödem; ACE-inh: Angiotensinconvertingenzime inhibitörü)

Anjiyoödem ürtiker eşlik etmiyorsa, herediter anjiyoödem (HEA) açısından kesinlikle aile öyküsü ve başlangıç yaşı sorgulanmalıdır. Ancak aile öyküsünün olmamasının tanıyı dışlamayacağı hatırlanmalıdır. HEA'li hastalarda hem atak sırasında hem de ataklar arasında kompleman C4 düzeyi düşüktür. Bu

nedenle iyi bir tarama testidir. Ender olarak ataklar arasında C4 normal olabilir. Kuşku duyulan tüm hastalarda C1-INH düzeyi ve C1-INH fonksiyonu bakılmalıdır. Klinik olarak C1 inhibitör eksikliğinden şüphe edilirse, serumda C4 ve C1-inhibitör proteinlerinin Şekil 3'teki algoritmaya uyularak taramasının



Şekil 3. Anjiyoödemde tanısal yaklaşım (32-35).

yapılması önerilir (32-35).

Ender olarak hem C1-INH düzeyinin hem de C1-INH fonksiyonunun normal olduğu kadın hastalarda Tip-3 HEA olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu grubun bir kısmında FXII mutasyonu bulunabilir (36).

Ancak her şeye rağmen, nedeni belirlemek olası olmayabilir. Bu grup hastalar isminden de anlaşılacağı gibi idiyopatik anjiyoödem tanısı alırlar. Ülkemizde yapılan ve izole anjiyoödemli hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, idiyopatik anjiyoödem tüm olguların %51'ini oluşturmuştur (37).

Fiziksel etkenler ile tetiklenen kronik ürtikerde öyküsü varsa provakasyon testleri yapılabilir. Provakasyon testlerinden 48 saat önce antihistaminik tedaviler kesilmelidir. Fiziksel ürtiker tiplerinin tanısını koymak için yapılması önerilen testler Tablo 4'te verilmiştir (5).

Kronik spontan ürtikerde yapılan tüm tetkiklere rağmen, alta yatan etioloji belirlenemez. İlk basamak testler olarak tam kan sayımı (CBC), eozinofil sayısı, akut faz reaktanları, tam idrar tetkiki, karaciğer fonksiyon testleri ve atopik durumu kabaca değerlendirmek için serum total Ig E istenebilir. Günlük yakınmaları olan hastalarda gıda katkı maddeleri gibi psödo alerjenler sorgulanabilir; şüpheli bir durum varsa 2-3 haftalık diyet önerilebilir.

İkinci basamakta ise ayrıntılı biyokimyasal testler, tiroid hormonları, tiroid otoantikorları, anti nükleer antikor, hepatit serolojisi, *H.pylori*, kompleman analizi (C3, C4), vaskülit kuşkusu varsa deri biyopsisi ve otoimmün kronik ürtiker düşünülüyorsa otolog serum deri testi, bazofil histamin salınım testi, ELİSA ve Western blot testi istenebilir (38). Otolog serum deri testinin duyarlılığı diğer yöntemlere göre düşük, ancak doğru uygulandığında işlevsel otoantikorları

belirleme açısından negatif tahmin değeri oldukça yüksek bir testtir. Ayrıca uygulaması kolay ve ucuzdur⁽³⁹⁾.

Tedavi

Tedavi başarısındaki en önemli nokta, tanının doğru konulmasıdır. Bu nedenle tanı sabırla ve tam bir sistematik değerlendirme ile konulmalıdır. Akut ürtikerde tedavi semptomattır. Birçok vakada oral antihistamin tedavi yeterli olsa da acil başvurularda parenteral antihistamin ve/veya sistemik kortikosteroid kombinasyonu kullanılır⁽³¹⁾. Ağır vakalar dışında sistemik kortikosteroidler yeğlenmemelidir. Aileler akut ürtiker konusunda bilgilendirilmeli ve kaygıları azaltılmalıdır.

Akut anjiyoödem hava yolunda ise mutlaka acil tedavi edilmelidir. Oksijen verilmeli, gerekirse entübasyon yapılmalı ya da trakeostomi açılmalıdır. Sistemik yakınmalar da eşlik ediyorsa anaflaksi gibi değerlendirilip adrenalin intramuskuler (IM) (0.01 mg/kg 1:1000) yapılmalıdır ve gerekirse 10 dk. aralıkla yinelenmelidir. Laringeal ödemi olan tüm hastalar en az 6 saat gözlem altında tutulmalıdır. Öncelikle ilaç, besin, alkol, egzersiz, sıcak, soğuk gibi tetikleyiciler biliniyorsa uzaklaştırılmalıdır. Gerekirse difenilhidramin IM/Intravenöz (IV) ve kortikosteroid (IM/IV) yapılabilir⁽³⁾. Anjiyoödem enfeksiyöz nedenlere bağlı gelişmiş ise enfeksiyon tedavi edilmelidir.

Anjiyoödem ürtiker eşlik ediyorsa histamin ilişkili anjiyoödemdir ve antihistaminik tedaviye genelde çok iyi yanıt verir. Öncelikle non-sedatif antihistaminikler (H-1 reseptör blokörleri) yeğlenmelidir. Yanıt alınamayan vakalarda gerekirse non-sedatif antihistaminik dozu artırılabilir ya da sedatif etkili antihistaminikler eklenebilir. Gerekirse lökotreonin-antagonistleri eklenebilir⁽³⁾.

Kronik ürtiker tedavisinde ilk olarak tetikleyici faktörler ve altta yatan nedenler belirlenmeli ve eliminasyon uygulanmalıdır. Gıda katkı maddelerinden uzak durulması alevlenmeleri önleyebilir. Aşırı egzersiz, terleme, sıcak banyo, soğuk hava, güneş, sıkı giysiler ve stres alevlenmelere yol açabilir.

İkinci basamakta ise çocuğun yaşam kalitesini artırmak için ve semptomları kontrol altına almak için semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Semptomatik tedavide basamaklı tedavi yaklaşımı önerilmektedir (Şekil 2)⁽¹⁾.

Hereditör anjiyoödem ise; antihistaminik tedaviye kesinlikle yanıtıdır. Atak tedavisinde C1 inhibitör plazma konsantresi, Bradikinin reseptör antagonisti (icatibant) ve plazma kallikrein inhibitörü (ecallantide) kullanılabilir. Ancak ülkemizde yalnızca C1 inhibitör plazma konsantresi (CinryzR) bulunmaktadır. Cetor, akut tedavide 500-1000 Unite (10-20 u/kg) oda ısısına getirildikten sonra yavaş infüzyon şeklinde (1 ml/dk.) kullanılır ve 30-60 dk. içinde düzelme başlar. Acil başvurularda HAE düşünüldüğünde C1 inhibitörü (Cinryz®) sağlanamadığında eksik olan C1 inhibitörü yerine koymak üzere taze donmuş plazma (TDP) verilebilir⁽³⁹⁾.

SONUÇ

Sonuç olarak, ürtiker ve anjiyoödem hastalarında akut ve kronik ayrımı kesinlikle yapılmalı; hem tanısal yaklaşım hem de tedavi buna uygun olarak belirlenmelidir. Akut ürtiker ve anjiyoödem anafilaksinin parçası olabileceği unutulmamalı ve kesinlikle sistemik muayene yapılmalıdır. Kronik vakalar ise ilk değerlendirmeden sonra konusunda deneyimli merkezlere takip edilmek üzere yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Khan DA, Dreyfus D, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. Practice Parameter. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:1270-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.036>
2. Saini SS. Urticaria and angioedema. Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hehir RE (eds.) Middleton's Allergy Principles and Practice. Elsevier Saunders, Philadelphia, (2014) s. 575-88.
3. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. J Am Acad Dermatol. 2005;53:373-88. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.09.032>
4. Greaves MW. Chronic urticaria in childhood. Allergy. 2000;55:309-20.

- <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00116.x>
5. 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. <https://doi.org/10.1111/all.12313>
 6. Greaves MW, Lawlor F. Angioedema: manifestations and management. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:155-65. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(91\)70183-3](https://doi.org/10.1016/0190-9622(91)70183-3)
 7. Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craing T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1491-15. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.03.034>
 8. Gaig P, Olona M, Mu-oz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14:214-20.
 9. Kjaer HF, Eller E, Host A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of allergic diseases in an unselected group of 6-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:737-45. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00733.x>
 10. Henz BM, Zuberbier T. New developments and perspectives. *Hautarzt*. 2000;51:302-8. <https://doi.org/10.1007/s001050051039>
 11. Bas M, Adams V, Suvorova T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. Non allergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy*. 2007;62:842-56. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01427.x>
 12. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008;359:1027-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMcP0803977>
 13. Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, Raap U. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol*. 2013;93:500-8. <https://doi.org/10.2340/00015555-1573>
 14. Mortureux P, Léauté-Labrèze C, Legrain-Lifermann, V, Lamireau T, Sarlangue J, Taïeb A. Acute urticaria in infancy and early childhood. A prospective study. *Arch Dermatol*. 1998;134:319-23. <https://doi.org/10.1001/archderm.134.3.319>
 15. 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. <https://doi.org/10.1111/j.0736-8046.2004.21202.x>
 16. Ricci G, Giannetti A, Belotti T, Dondi A, Bendandi B, Cipriani F, et al. Allergy is not the main trigger of urticaria in children referred to the emergency room. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:1347-8. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03634.x>
 17. Düzova A, Adalioglu G. Ürtiker ve anjiyoödem. *Katkı Pediatri Dergisi (Astma ve Alerjik Hastalıklar)*. 1997;18:789-99.
 18. Volonakis M, Katsaru-Katsari A, Stratigos J. Aetiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy*. 1992;69:61-5.
 19. Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, Barberi, S., Dascola, CP, Agostinis F, et al. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2013;93:268-72. <https://doi.org/10.2340/00015555-1511>
 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. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00912.x>
 21. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, et al. Chronic urticaria: Etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156:224-30. <https://doi.org/10.1159/000322349>
 22. Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2009;5:10. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-5-10>
 23. Miyagawa S, Takahashi Y, Nagai A, Yamamoto Y, Nakagawa A, Hori K, et al. Angioedema in neonate with IgG antibodies to parvovirus B19 following intrauterine parvovirus B19 infection. *Br J Dermatol*. 2000;143:428-30. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03676.x>
 24. Weidenbach H, Beckh KH, Lerch MM, Adler G. Precipitation of hereditary angioedema by infectious mononucleosis. *Lancet* 1993;342:934-5. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91985-U](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91985-U)
 25. Rais M, Unzeitig J, Grant JA. Refractory exacerbations of hereditary angioedema with associated *Helicobacter pylori* infection. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:713-4. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70249-6](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70249-6)
 26. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Mageri M, et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol*. 2006;154:294-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06976.x>
 27. Leznoff A, Josse R, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol*. 1983;119:636-40.

- <https://doi.org/10.1001/archderm.1983.01650320010007>
28. Turktas I, Gokcora N, Demirsoy S, Cakir N, Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol.* 1997;36:187-90.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1997.00187.x>
29. Kiliç G, Guler N, Suleyman A, Tamay Z. Chronic urticaria and autoimmunity in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:837-42.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.00986.x>
30. Hergüner S, Kiliç G, Karakoç S, Tamay Z, Tüzün U, Güler N. Levels of depression, anxiety and behavioural problems and frequency of psychiatric disorders in children with chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 2011;164:1342-7.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10138.x>
31. Lin YR, Liu TH, Wu TK, Chang YJ, Chou CC, Wu, HP. Predictive factors of the duration of a first-attack acute urticaria in children *Am J Emerg Med.* 2011;29:883-9.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2010.04.004>
32. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P; Neo-I-30 Study Group. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:705-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.04.078>
33. Tarzi MD, Hickey A, Förster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does exclude hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol.* 2007;149:513-6.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03438.x>
34. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3):629-37.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.06.043>
35. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;6(1):24.
<https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-24>
36. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity including hereditary angioedema with coagulation factor XII gene mutations. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26:709-24.
<https://doi.org/10.1016/j.iac.2006.09.003>
37. Ertoy Karagol HI, Yilmaz O, Bakirtas A, Topal E, Demirsoy MS, Turktas I. Angioedema without urticaria in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013 Nov;24(7):685-90.
<https://doi.org/10.1111/pai.12118>
38. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:1147-54.
<https://doi.org/10.1067/mai.2000.110471>
39. Gülbahar O, Gelincik A, Sin A, Güleç M, Yılmaz M et al. Hereditör anjiyoödem derleme. *Asthma Allergy Immunol.* 2010;8:125-38.