



Kronik ürtikerli olgularımızın etyolojik değerlendirmesi

Etiological evaluation of our patients with chronic urticaria

Sakine Işık, Zeynep Arıkan Ayyıldız, Şule Çağlayan Sözmen, Fatih Fırıncı,
Pınar Uysal, Özkan Karaman, Nevin Uzuner

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji-İmmunoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Çocukluk çağında sınırlı veri nedeniyle kronik ürtiker (KÜ) etyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışmada kronik ürtiker tanılı çocuklarda muhtemel etyolojik nedenlerin değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011 ile Temmuz 2012 tarihleri arasında KÜ tanısı ile kliniğimizde izlenen 18 yaş altı 67 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Kronik ürtiker tanılı hastalarda otoimmün hastalıklar, maliniteler, infeksiyonlar gibi etyolojik faktörler araştırıldı. Veriler ortalama±standart sapma (SD) ve yüzde (%) olarak belirtildi. İki grup karşılaştırması Mann-Whitney U metodu kullanılarak yapıldı. P<0,05 olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Kronik ürtiker (KÜ) tanısı olan 67 hasta çalışmaya alındı. Erkek/kız oranı:22/45, ortalama semptom başlangıç yaşı 10,2±4,6 (1-17) yıl idi. Hastaların %7'sinde ANA titresi >1/100 saptanmış olup bu hastaların hiçbirinde romatolojik hastalığa ait klinik özellik belirtilmediği öğrenildi. Hastaların %13,7'sinde tiroid otoantikor pozitifliği olup, hepsine tiroidit tanısı konulduğu ve L-Tiroxin tedavisi başlandığı görüldü. Otolog serum deri testi hastaların %48,2 (n=28)'sinde pozitif olarak saptandı.

Sonuç: Çocuklarda infeksiyonlar ve besinler önemli birer KÜ nedeni gibi görünmemektedir. Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da KÜ etyolojisinde otoreaktif süreçler önemli bir yer tutmaktadır. Bu sonuçlar daha önce KÜ tanılı Türk çocuklarda yapılan çalışmalar ile benzer özelliktedir. (Türkderm 2014; 48: 13-6)

Anahtar Kelimeler: Kronik ürtiker, otolog serum testi, antinükleer antikor, tiroidit

Summary

Background and Design: The etiology of chronic urticaria (CU) in childhood remains incompletely understood because of limited data. In this study, we aimed to examine possible etiologies of CU in children.

Materials and Methods: We retrospectively analyzed the medical records of 67 children who attended our clinic and were diagnosed with CU between January 2001 and July 2012. We investigated the etiological factors contributing to chronic urticaria, such as autoimmune disorders, malignancies and infections. Data were presented as mean±standard deviation (SD) and percentage (%). The comparisons between two groups were conducted using the Mann-Whitney U test. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: Sixty-seven children who met the criteria for CU were included in the study. Male/female ratio was 0.5 and the mean age at onset of symptoms was 10.2±4.6 (range: 1-17) years. In 7% of patients, ANA titers were over 1/100. None of the patients had clinical features of a rheumatic disease, 13.7% of the subjects were positive for thyroid autoantibody. All of them were diagnosed with thyroiditis and received L-thyroxine treatment. Autologous serum skin test was positive in 42.8% of the patients (n=28).

Conclusion: In children, infections and foods did not appear to be important causative factors for CU. As in adults, the etiology of CU in children is mainly related to autoreactive processes. This result is similar to that in previous studies done in Turkish children with CU. (Turkderm 2014; 48: 13-6)

Key Words: Chronic urticaria, autologous serum test, antinuclear antibody, thyroiditis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sakine Işık, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji-İmmunoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye GSM: +90 543 403 92 88 E-posta: drsakinekar83@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 04.01.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 19.04.2013

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



Giriş

Ürtiker toplumun %15-25 kadının hayatında en az bir defa ortaya çıkan bir hastalık olup akut ve kronik olarak ikiye ayrılmaktadır¹. Kronik ürtiker (KÜ) 6 haftadan uzun süre neredeyse hergün ortaya çıkan ürtiker olarak tanımlanır. Kronik ürtikerde plaklar tipik olarak 6-8 saat kalır, 24 saatten önce söner ve herhangi bir kalıcı deri değişikliği bırakmadan kaybolur². Kronik ürtiker çocuklarda erişkinlerden daha az sıklıkta görülmekte olup çocukların %0,1-3 kadarını etkilemektedir³. Çocuklarda KÜ etyolojisinin belirlenme başarısı %21-83 aralığında değişmektedir^{4,5}. Belirlenen etyolojik nedenler arasında kronik infeksiyonlar, parazitozlar, besin alerjileri, maliniteler ve fiziksel faktörler yer almaktadır^{5,9}. Fiziksel ürtikerler, kronik ürtikerin alt grubu olup, soğuk, basınç, titreşim, güneş ışığı gibi fiziksel uyaranlar ile ortaya çıkmaktadır. Kronik ürtiker tanısı öykü ve fizik muayene ile konulmaktadır. Altta yatan sistemik hastalık ya da alerjik etyoloji yok ise laboratuvar testleri genellikle normaldir^{8,10,11}. Bu çalışmada Çocuk Alerji-İmmunoloji Polikliniğine başvuran ve KÜ tanısı alan olguların demografik verilerinin ve etyolojik faktörlerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çocuk Alerji-İmmunoloji Bilim Dalı polikliniğimize 2001 Ocak-2012 Temmuz tarihleri arasında ayaktan başvuran ve yeterli dosya bilgilerine ulaşılabilen, KÜ tanılı 67 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma öncesi hastalardan, dosyalardan bilgi alınacağına dair bilgilendirilmiş onam formu, poliklinik kontrolü başvurusu esnasında alınmış olup, çalışma için ayrıca etik kurul onayı da alınmıştır (Yerel Etik Kurulu izin numarası: 2012/40-10). Öykü, fizik muayene bulguları, tanısız testlere ait bilgiler dosyalardan elde edilmiştir. Laboratuvar testi olarak hemogram, ESH, tam idrar analizi, C3-C4 düzeyi, anti nükleer antikor (ANA), tiroid fonksiyon testleri ve otoantikörleri, total IgE, boğaz ve idrar kültürü, gaytada parazit tetkiki sonuçlarına bakılmıştır. Bütün hastalara deri "prick" testi uygulanmıştır. Bunun için standart alerjen ekstraktları, pozitif kontrol olarak histamin (1 mg/ml), negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanılmış olup, testten 15 dakika sonra yapılan değerlendirmede deride ortalama indurasyon çapı ≥ 3 mm olması pozitif olarak değerlendirilmiştir. Pozitif deri testi ise atopi kanıtı olarak kabul edilmiştir. Hastaların 28 tanesine otolog serum deri testi uygulanmış olup, bu test için 0,05 ml taze-steril serum, 10 mg/ml histamin ve serum fizyolojik solusyonu intradermal olarak uygulandıktan 30 dakika sonra taze serum ile serum fizyolojik arasında $>1,5$ mm indurasyon farkı olması durumunda test pozitif olarak kabul edilmiştir³².

Dosyalardan elde edilen tüm veriler SPSS 16.0 software programına girildikten sonra istatistiksel analiz yapılmış ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan toplam 67 hastanın 45'i kız, 22'si erkek idi. Hastaların ortalama semptom başlangıç yaşı $10,2 \pm 4,6$ (1-17) yıl olarak saptandı. On yedi hastada altta yatan alerjik hastalık mevcuttu. Sırasıyla hastalarda alerjik rinit, astım, atopik dermatit sıklıkları %14,7, %8,8, %1,5 idi. Hastaların %17,6'sında ürtiker tablosuna anjioödem eşlik etmekteydi. Hastaların %26,5'inde atopi saptanmış olup deri testlerinde sırasıyla en

sık akar (%19,3), ot /tahl poleni (%17,6), zeytin ağacı poleni (%8,8) ve hamam böceğine (%2,9) karşı pozitiflik belirlendi. Aile öyküsü (atopi, anjioödem, ürtiker vs. varlığı) hastaların sadece %2,9'unda pozitif olarak saptandı (Tablo 1). Laboratuvar verilerine bakıldığında OSDT 28 hastaya uygulanmış olup 12'sinde (%42,8) pozitif sonuç elde edildi. OSDT pozitif olan hastaların çoğunluğu kız (%72) idi ($p=0,031$). Yüksek ANA ($>1/100$) düzeyi 9/56 (%7) hastada saptandı, ancak bu hastaların hiçbirinde romatolojik hastalık ile uyumlu öykü anamnezi alınmadı. ANA yüksekliği ile cinsiyet arasında korelasyon saptanmadı. OSDT pozitifliği ile ANA pozitifliği arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 2). Elli sekiz hastanın 8'inde (%13,7) anormal tiroid fonksiyonları belirlenmiş olup, bu hastaların hepsinde tiroid ultrasonografisinde tiroitit ile uyumlu bulgu saptandığı ve Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından L-Troksin tedavisi başlandığı görüldü. Anormal tiroid fonksiyonu olan hastaların çoğunluğu kız idi (%65). Beş (n=42) hastada ESH, 3 hastada (n:55) CRP artışı saptandı. Hastaların hiçbirinde besin alerjisi şüphesi bulunmayıp, yine hiçbirinde ilaç kullanımı öyküsü belirtilmedi. Hastaların hiçbirinde ateş, artralji, kilo kaybı, >24 saat süren ve kalıcı deri bulguları gösteren ağrılı ürtikeryal lezyonlar ile giden ürtikeryal vaskülit kliniği saptanmadı. Hiçbir hastaya deri biyopsisi uygulanmadı. Altı hastada fiziksel uyaranlar ile oluşan ürtiker anamnezi alındı. Alınan öyküler sonucunda ikisi kız, 3 hasta buz küp testi pozitifliği nedeniyle soğuk ürtiker, iki erkek hasta su provokasyon testi pozitifliği nedeniyle akuajenik ürtiker ve bir erkek hasta egzersiz provokasyon testi sonucu ile kolinerjik ürtiker tanısı aldı. Altmış yedi hastanın, sadece 38 tanesinin poliklinik takibine düzenli olarak devam ettiği ve bu hastalarında 32'sinin H1 antihistaminik tedavi ile remisyonda olduğu görüldü.

Tartışma

Kronik ürtiker çocukluk çağında seyrek görülmektedir. Çocuklarda bu hastalıkla ilgili sınırlı veri olması nedeniyle etyoloji ile ilgili hükümler sorun olmaya devam etmektedir. Hastaların %30-40 kadarında etyolojik neden bulunmakta ve %60 kadarı idiyopatik olarak nitelendirilmektedir³. Bizim çalışmamızda ise incelenen 67 hastanın %41'inde literatürle uyumlu olarak etyoloji saptanabilmiştir. KÜ'lü çocuklarda yetersiz araştırma yapılması nedeniyle anormal laboratuvar bulgularının nedensel ilişkisi tam olarak ortaya konulamamıştır. Kronik ürtikerli hastalarda altta yatan medikal hastalıklara yönelik geniş çaplı laboratuvar testlerinin faydalarının değerlendirildiği, sistematik bir derlemede toplam 6462 hastanın yer aldığı, 29 çalışma analiz edilmiştir. Potansiyel nedensel hastalıklar sadece hastaların %1,6 kadarında saptanmış olup altta yatan hastalık ile uygulanan test sayısı arasında ilişki saptanamamıştır⁸.

Tablo 1. Çalışma grubunun karakteristik özellikleri

Parametreler	
Erkek/kız (n)	22/45
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	10,2 4,6 (1-17)
Atopi (n=67)	%26,5
Akar	%19,3
Ot poleni	%17,6
Zeytin ağacı poleni	%8,8
Hamam böceği	%2,9
Astım (n=67)	%8,8
Alerjik rinit (n=67)	%14,7
Atopik dermatit (n=67)	%1,5
Anjioödem (n=67)	%17,6
Aile öyküsü (n=67)	%2,9

Tablo 2. Kronik ürtikerli hastaların anormal laboratuvar sonuçları

Parametreler	Değerlendirilen hasta sayısı, n	Değerlendirilen hasta yüzdesi % (n)
Atopi varlığı	67	26,5 (18)
ANA pozitifliği	56	7 (9)
OSDT pozitifliği	28	42,8 (12)
Düşük C3	54	5,5 (3)
Düşük C4	5	0 (0)
Yüksek CRP	3	5,4 (55)
Yüksek ESH	5	11,9 (42)
Anormal tiroid fonksiyon testi	58	13,7 (8)
Anormal hepatit serolojisi	42	0 (0)
Dışkıda H.Pylori antijen pozitifliği	14	21 (3)
Dışkıda parazit pozitifliği	42	2,3 (1)
Eozinofili (>%4)	67	1,4 (1)
IgE yüksekliği (>100Ku/L)	59	35,5 (21)
Anormal tam idrar analizi	65	7,6 (5)
Pozitif boğaz kültürü	12	50 (6)
Pozitif idrar kültürü	21	19 (4)
Pozitif egzersiz provokasyon testi	1	100 (1)
Pozitif buz küp testi	3	100 (3)
Pozitif su provokasyon testi	2	100 (2)

Yapılan çalışmalarda hastalara atopik hastalık ya da paraziter infeksiyon açısından eozinofili varlığını saptamak için hemogram, otoimmün, infeksiyöz, romatolojik ya da neoplastik hastalıkları değerlendirmek için eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP), otoimmün tiroid hastalıklarını araştırmak için ise tiroid otoantikörleri ve TSH düzeyi analizleri önerilmektedir. Ayırıcı tanıda ürtikeryal vaskülit, ürtikeria pigmentoza, papüler ürtiker, Muckle-Wells sendromu yer almaktadır¹²⁻¹⁵. Kronik ürtiker tanısı alan hastalarımızda literatürle uyumlu olarak kız cinsiyet daha fazla bulunmuştur¹⁶. Ancak bunun aksine daha önce yapılan bazı çalışmalarda kız-erkek sayısının eşit saptandığı da görülmektedir^{4,6}.

Daha önce yapılan çalışmalarda ürtiker ve anjioödem birlikteliği %50 iken³ bizim çalışmamızda hastaların sadece %17,6'sında anjioödem saptanmıştır.

Altta yatan atopik hastalık sıklığı astım açısından genel Türk popülasyonu ile benzer iken (%8,8 vs. %8,5) alerjik rinit (%14,5 vs. %17,5), atopik dermatit (%1,5 vs. %10,8) sıklığı genel popülasyondan daha az sıklıkta bulunmuştur¹⁷. Çalışmada yer alan hiçbir hastada besin alerjisi saptanmamış olup sıklık genel popülasyondan az (%0 vs. %0,16, %0,80) bulunmuştur^{18,19}.

Jirapongsananuruk ve ark.'nın²⁰ 94 KÜ tanılı çocukta yaptığı çalışmada sadece 2 hastada ANA titresi 1/160 üzerinde saptanmış olup, <1/180 ANA titresinin sistemik lupus açısından %100 oranında negatif prediktif değere sahip olduğu McGhee ve ark.²¹ tarafından ileri sürülmüştür. Başka bir çalışmada ise 94 hastanın 2'sinde ANA pozitifliği saptanmış olup, hastaların birinde juvenil romatoid artrit, birinde artralji saptanmıştır⁶. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ANA pozitifliği 13/94 (%13,8) oranında saptanmış olup, 1 tanesinin persistan artraljisi olduğu ve kollajen vasküler hastalıklar açısından takipte olduğu belirtilmiştir²². Bizim çalışmamızda 9/56 hastada >1/100 ANA titresi saptanmış olup hiçbirinde romatolojik hastalık ile uyumlu öykü ve fizik muayene bulgusuna rastlanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda KÜ'lü hastalarda otoimmün tiroid hastalıkları prevalansı %14-29 oranında saptanmıştır^{23,24}. Ancak Jirapongsananuruk ve ark.'nın²⁰ yaptığı çalışmada KÜ'lü hastalarda otoimmün tiroid hastalıklarının sık olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 58 hastanın

8'inde (%13,7) literatürle benzer oranda otoimmün tiroid hastalığı tespit edilmiş olup bu hastalarda L-Troksin tedavisi sonrası yakınmaların gerilediği gözlenmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 100 kronik ürtikerli hastadan 1 tanesinin Hashimoto tiroiditi tanısı aldığı ve tedavi sonrası remisyona girdiği bildirilmiştir. Bu çalışma sonucunda ayrıca OSDT pozitifliği olan hastaların Konstantinou ve arkadaşlarının²⁵ belirttiği gibi tiroid patolojileri açısından araştırılması gerektiği ifade edilmiştir²².

Son yayınlarda KÜ tanılı olguların %23-40 kadarında yüksek afiniteli IgE reseptörüne karşı IgG yapısında otoantikörler saptanmış^{26,27} olup, ilave olarak %5-9 kadarında da fonksiyonel anti IgE antikörleri saptanmıştır^{27,28}. Bu durum kronik otoimmün ürtiker (KOÜ) olarak ifade edilmektedir. OSDT'nin kronik otoimmün ürtiker tanısında tarama testi olarak kullanılabilmesi bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada OSDT pozitifliği %38 oranında saptanmış olup²⁰ ülkemizde Şahiner ve arkadaşlarının 100 KÜ tanılı hastada yaptıkları çalışmada OSDT pozitifliği %46,7 saptanmıştır²². Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde hastaların %50 kadarında OSDT pozitifliği saptanmıştır.

KÜ ile paraziter infeksiyonlar arasında açık bir ilişki saptanmamış olup sadece küçük vaka serilerinde Blastocystis hominis, Toxocara canis, Giardia lamblia, Strongyloides stercoralis ile KÜ arasında ilişki olduğu ifade edilmiştir^{4,29}. Ancak KÜ'de remisyon açısından dışkıda parazit saptanarak antiparaziter tedavi alan ve dışkıda parazit saptanmayan grup arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür¹⁶. Schuller ve ark.³⁰ infeksiyonların çocuklardaki akut ürtikerin en sık sebebi olduğunu ortaya koymuştur. Harris ve ark. KÜ'lü hastaların %2'sinde, Volonakis ve ark. ise %1,3'ünde infeksiyonlar ile KÜ arasında ilişki saptamıştır^{4,6}. Çalışmamızda da infeksiyonlar (idrar yolu ve üst solunum yolları infeksiyonları, Helicobacter pylori, hepatit, paraziter infeksiyonlar vs.) ile KÜ arasında literatür ile benzer oranda (%2) bir ilişki saptanmıştır. Ancak infeksiyonlar ile KÜ'nün klinik gidişi arasında ilişki saptanmamıştır.

Besinler ve besin katkı maddeleri KÜ'nün nadir sebeplerindendir^{6,16}. Besin alerjisi ile KÜ arasındaki ilişki hikaye ve besinlerle deri "prick" testi yapılarak ortaya konabilir. Volonakis ve ark. yaptığı çalışmada 21 hastadan 6'sında pozitif besin provokasyon testi saptanmıştır⁴. Besin alerjisi saptanan olgularda eliminasyon diyeti ile KÜ'nün remisyona

girdiği gösterilmiştir²⁰. Bizim çalışmamızda hastalarda besin alerjisi ile uyumlu öykü alınmadığı için ek tetkik yapılmamıştır.

Fiziksel uyanlarla ortaya çıkan ürtikerler kronik ürtiker alt grubunda yer almaktadır. Bizim çalışmamızda toplam 6 hastaya fiziksel tetikleyicilerle ortaya çıkan ürtiker tanısı konulmuştur. Fiziksel ürtikerlerin tanısının konulmasında iyi bir anamnez ile beraber spesifik testlerin uygulanması gerekmektedir. Bunun için hastaların alerjilere yönlendirilmesi önem arz etmektedir.

Sonuç

Çalışmamızda hastaların %23'ünde herhangi bir laboratuvar anormallik saptanmadığı gözlemlendi. Hastaların 12/28 (%42,8)'inde OSDT pozitif saptanmış ancak KOÜ ile diğer otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkinin belirlenmesi için hastaların uzun süreli izlemine gereksinim olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda literatürle benzer şekilde besinler ve infeksiyonlar ile KÜ arasında sıkı bir ilişki saptanmazken, otoimmün tiroid hastalıkları ve ANA pozitifliği KÜ'lü hastalarda nispeten sık saptanmıştır (sırasıyla %13,7, %7). Bu nedenle KÜ'lü hastaların özellikle romatolojik açıdan ve otoimmün tiroid hastalıkları açısından değerlendirilmesi, otoimmün reaktiviteyi göstermek adına hastalara OSDT uygulanması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Kanwar AJ, Greaves MW: Approach to the patient with chronic urticaria. *Hosp Pract (Minneapolis)* 1996;31:175-189.
2. Boguniewicz M: Chronic urticaria in children. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26(1):13-7.
3. Kaplan AP: Clinical practice. chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002; 346: 175-9.
4. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J: Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992 jul;69:161-5.
5. Ghosh S, Kanwar A, Kaur S: Urticaria in children. *Pediatr Dermatol* 1993;10: 107-10.
6. Harris A, Twarog FJ, Geha RS: Chronic urticaria in childhood. natural course and etiology. *Ann Allergy* 1983; 51: 161-5.
7. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al: Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1307-13
8. 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.
9. Dreskin SC, Andrews KY: The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:408-12
10. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al: BSACI guidelines for management of chronic urticaria and angio-edema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:631-50
11. Jacobson KW, Branch LB, Nelson HS: Laboratory tests in chronic urticaria. *JAMA* 1980;243:1644-6.
12. Martini A, Ravelli A, Albani S, et al: Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome with severe systemic manifestations. *J Pediatr* 1994; 124:742-4.
13. Brockow K: Urticaria pigmentosa. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:287-316.
14. Howard R, Frieden IJ: Papular urticaria in children. *Pediatr Dermatol* 1996;13:246-9.
15. Muckle TJ: The Muckle-Wells syndrome. *Br J Dermatol* 1979;100:87-92.
16. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, et al: Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007; 34: 294-301.
17. Kurt E, Metintas S, Basyigit I et al: Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. *Eur Respir J* 2009;33(4):724-33.
18. Mustafayev R, Civelek E, Orhan F, et al: Similar prevalence, different spectrum: IgE-mediated food allergy among Turkish adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013; 41:387-96.
19. Orhan F, Karakas T, Cakir M, et al: Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clin Exp Allergy* 2009 ;39 (7):1027-35.
20. Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangachareonkit P, et al: Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: a prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(3):508-14.
21. McGhee JL, Kickingbird LM, Jarvis JN: Clinical utility of antinuclear antibody tests in children. *BMC Pediatr* 2004; 4: 13.
22. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, et al: Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156: 224-30.
23. Leznoff A, Sussman GL: Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 84: 66-71.
24. Cebeci F, Tanrikut A, Topcu E, et al: Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 402-5.
25. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M et al: CE: EAACI/GA(2) LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1256-68.
26. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, et al: Serum IgG autoantibodies directed against the a chain of Fc_γRI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients?. *J Clin Invest* 1995; 96: 2606-12.
27. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, et al: Classification of anti-FcεpsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 492-9.
28. Niimi N, Francis DM, Kermani F, et al: Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1001-6.
29. Demirci M, Yildirim M, Aridogan BC, et al: Tissue parasites in patients with chronic urticaria. *J Dermatol* 2003; 30: 777-81.
30. Schuller DE: Acute urticaria in children: causes and an aggressive diagnostic approach. *Postgrad Med.* 1982; 72: 179-185.