

Teoman Erdem

Ürtikerli Hastaya Yaklaşım

An Approach to the Patient of Urticaria

Özet

Ürtiker şiddetli kaşıntılı urtika lezyonları ve/veya anjioödemle seyreden bir hastalıktır. Ürtiker ve anjioödem toplumda %25-%30 oranında görülmektedir. Kronik ürtiker bazen ciddi hastalıklarla birlikte görülebilmesine karşın akut ürtiker kendini sınırlayan geçici bir tablodur. Özellikle semptomlar kronikse ve tedaviye direnç gösteriyorsa ayrıntılı tetkik yapılmalıdır. Hastalığın tedavisindeki en önemli seçenekler; bilinen tetikleyici faktörlerden kaçınmak, uzun etkili ikinci kuşak antihistaminikler, uygun dozda oral steroidler, lökotrien antagonistleri, siklosporin ve omalizumab kullanmaktır.

Anahtar kelimeler: Ürtiker, tanı, tedavi

Abstract

Urticaria is a disease characterised by intensely itchy weals, angio-oedema or both. Urticaria and angioedema occur in up to 25-30 percent of the population. Although serious medical illness can occur concurrently with chronic urticaria, acute urticaria generally is benign and self-limited. A detailed investigation is made, especially if symptoms are chronic or minimally responsive to therapy. The mainstay of therapy for urticaria is avoidance of known triggering agents, judicious use of oral corticosteroids, and treatment with long-acting second-generation antihistamines, leukotriene antagonists, cyclosporine and omalizumab.

Key words: Urticaria, diagnosis, treatment

Giriş

Ürtiker Hipokrat zamanından beri bilinen deri ve mukozaları tutan urtika denilen kaşıntılı papül ve plaklarla seyreden bir hastalıktır. Bu terimin, dokunulduğunda kızarıklık ve kaşıntıya neden olan, ısırgan otu "Urtica ureus" un bir türevi olduğu kabul edilmektedir. Bu makalede ürtikerle ilgili klasik bilgi vermekten ziyade son yıllardaki literatür gözden geçirilerek yeni bilgiler ve halen daha geçerliliğini koruyan klasik bilgilerden bahsedilecektir.

İnsidans

Çok sık görülen bir hastalıktır. Toplumdaki kişilerin %20-%30'unun yaşamları boyunca en az bir kez ürtiker atağı geçirdiği düşünülmektedir. Dermatolojik hastaların %1-%3'ünü oluşturmaktadır. Kronik ürtikerin (KÜ) sıklığı ise %0,5-%1 (Tüm hayat boyunca görülen prevalans) arasındadır (1,4).

Sınıflama

Ürtiker mukozaları tutarsa anjioödem ismini almaktadır (Tablo 1).

Ürtikerin etyoloji, süre ve patogeneze göre çok değişik sınıflamaları olsa da en çok kabul edilen sınıflaması Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu sınıflama konusunda uzman kişilerin katıldığı geniş bir konsensüs ile 2012 yılında oluşturulmuştur (5).

Etyoloji

Ürtikerin etyolojisinde bir çok faktör suçlanmıştır. Akut ürtikerdeki en önemli etyolojik nedenler ilaçlar, gıdalar ve enfeksiyonlardır. Kronik spontan ürtikerde çoğu zaman (%80-%90) etyoloji belli değildir. En önemlisi ayrıntılı bir anamnez almaktır. Tek başına ayrıntılı bir anamnezle etyolojiyi saptama olasılığının %72-%86 olduğu bildirilmiştir. Hastalardan uygun ve ayrıntılı anamnez almak için sorgulama formları oluşturulmalı ve hastaya doldurulmalıdır. Kronik ürtiker etyolojisinde sorumlu olan ve bazen gözden kaçan çok önemli etyolojik nedenler vardır (6,7).

Kronik Ürtiker Gıda ilişkisi

KÜ'li hastaların %2-%3'ünde gıda intoleransı, %1-%5'inde IgE gıda alerjisi, %1-%50

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Teoman Erdem,
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları
Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye,
Tel.: +90 264 255 21 06-6553
E-posta: mterdem@hotmail.com

@Telif Hakkı 2014 Türk Dermatoloji Derneği Makale metnine www.turkdermatolojidergisi.com web sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2014 by Turkish Society of Dermatology - Available on-line at www.turkdermatolojidergisi.com

oranında ise psödoallerjik reaksiyon vardır. IgE aracılıklı gıda allerjisi sıklıkla intermittan ataklar şeklinde gıda alımından sonraki 15 dakika içinde ortaya çıkmakta ve birkaç saat sürmektedir. Bu hastalarda prick test ve spesifik IgE testleri anlamlı olabilir (8).

Psödoallerjik reaksiyonun etyolojisinde gıda katkı maddeler ve doğal gıda içerikleri, özellikle sebze ve gıdalarda bulunan aromatik bileşikler etyolojide önemli rol oynamaktadır. Semptomlar gıda alımından 4 saat sonra ortaya çıkmakta ve klinik belirtiler gıda alımının kesilmesinden 10-14 gün sonra iyileşmeye başlamaktadır. Psödoallerjik reaksiyonu araştırmada allerjik deri ve laboratuvar testlerin bir anlamı yoktur. Psödoallerjenlerin varlığı ancak eliminasyon diyeti ve oral provakasyonla gösterilebilir. Gelişiminde GİS'deki permeabilite artışının etkili olabileceği ve 3-4 haftalık psödoallerjen diyet ile permeabilite bozukluğunun düzeldiği gösterilmiştir (9).

İlaçlar

Hemen hemen her ilaç ürtiker oluşturabilir. En sık karşılaşılanlar antimikrobikler (penisilin, sulfonamidler), analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlar (asetilsalisilik asit, NSAID'ler, opiatlar), ACE inhibitörleri, kan ürünleridir (10-12).

İnfeksiyonlar

Teorik olarak tüm enfeksiyonlar kronik ürtikere yol açabilir. Ancak en çok gözden kaçabilen kronik enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlardır (Faranjit, sinüzit, diş çürükleri, kronik

genital akıntılar, reflü özafajit). Literatürde bu konuda çok sayıda yayın vardır. Burada konuyu vurgulamak amaçlı iki tane literatürden bahsetmek istedim. KÜ 9 hastada sinüzit tespit edilmiş, hastaların hepsinin semptomları sinüzit tedavisini takiben dramatik olarak iyileşmiştir (13). Kırk beş yaşında 5 yıldır birçok değişik tedavilere cevap vermeyen KÜ'sü olan hastada diş apsesi tespit edilmiş. Apse tedavisinden sonra ürtiker kaybolmuş ve daha sonraki birkaç aylık takipte ürtiker tekrarlamamıştır (14).

Otoimmünite

KÜ'lü hastaların %30-%50'sinde FcεR1a ve/veya IgE'ye karşı IgG1 ve IgG3 yapısında fonksiyonel otoantikörler mevcuttur. Tiroid hastalıkları, çölyak, SLE ve RA gibi otoimmün hastalıklarla sık birliktelik göstermektedir. ANA normal popülasyona göre artmış oranda pozitifdir. KÜ'li hastaların %1-%50'sinde otolog serum testi pozitifdir. Otolog serum testinin spesifitesi ve sensitivitesinin %80 olduğu bildirilmiştir. Bazen remisyonadaki hastalarda da pozitif kalabilmektedir. Otolog serum testi normal insanlarda da pozitif olabilmektedir. Yeni yapılan ve konusundaki uzman kişilerden oluşan toplantı sonucunda KÜ'nün otoimmün kaynaklı olduğunu söyleyebilmek için altın standartlar:

1. Bazofil histamin salınım testi veya bazofil aktivite göstergelerinin invitro olarak pozitif olması
2. Pozitif otoreaktivitenin (Pozitif ASST) invivo olarak mast hücre degranülasyonu ve damar geçirgenliği ile ilgili olduğunu göstermek
3. IgG antikorlarının fonksiyonel olarak FcεR1a ve/veya IgE'ye karşı olduğunun gösterilmesi şeklinde olması bildirilmiştir (15).

Kronik Ürtiker Malignite İlişkisi

Ürtikeryal vaskülit malignite ile ilişkili olabilir ancak güncel rehberler kronik ürtikerde malignite araştırmasına gerek olmadığını bildirmektedirler (12).

Tetkik yapalım mı?

Akut ürtikerde gerek yoktur. KÜ'de sadece sedimentasyon, tam kan sayımı, CRP, tam idrar, tiroid fonksiyon testlerinin yapılmasını ayrıntılı kan tetkikleri ve alerji testlerine gerek olmadığı bildirilmektedir (5,13). Ayrıntılı tetkikler hastanın anamnezine göre yapılmalıdır. Provakasyon testlerinin yapılması hem hasta hem de hekim için zor olduğundan gerçekten gerekli durumlarda yapılmalıdır. Şüpheli durumlarda ve uygulayabilecek uygun hastalar varlığında eliminasyon diyeti yapılabilir. Biyopsi yapmaya çoğu zaman gerek duyulmaz. Fakat bazen çok faydalı bilgiler verebilir. Histopatolojik incelemede lökositoklastik vaskülit varlığında ürtikeryal vaskülit ve otoinflamatuvar sendromlar; nötrofil hakimiyetinde nötrofilik dermatozlar; eozinofil hakimiyetinde otoimmün orijinli ürtiker düşünülmelidir (12).

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda özellikle herediter anjioödem ve otoinflamatuvar hastalıklar atlanmamalıdır. Herediter anjioödem tanısının hastalığın başlangıcından itibaren ortalama 5 sene içinde konulduğunu ve bu hastaların akut batın şüphesiyle ameliyat

Tablo 1. Ürtiker anjioödem farkları

Ürtiker	Anjioödem
Üst dermis	Derin dermis, subkutan ve submukozal doku
Keskin sınırlı, eritemli plaklar	Sınırları belirgin olmayan deri renginde kabarıklıklar
Kaşıntı, yanma	Ağrı, uyuşukluk, batma hissi
1-24 saat	>24 saat

Tablo 2. Ürtikerin sınıflandırması

Akut Ürtiker	
Akut Spontan Ürtiker	
Kronik Ürtiker	
Kronik Spontan Ürtiker: Etyolojide herhangi bir neden bulunamıyor	İndüklenebilir Ürtiker 1. Fiziksel Ürtikerler -Semptomatik dermografizm ¹ -Soğukla indüklenen ürtiker ² -Basınç ürtikeri ³ -Solar ürtiker -Sıcakla indüklenen ürtiker ⁴ -Vibrasyonla indüklenen anjioödem
2. Kolinerjik ürtiker	
3. Akvajenik ürtiker	
4. Kontakt ürtiker	
Daha önce ürtikerya faktitia veya dermografik ürtiker ¹ , soğukla temas ürtikeri ² , gecikmiş basınç ürtikeri ³ , sıcakla temas ürtikeri ⁴ olarak sınıflandırıldı.	

edildiğini unutmamak gerekir. Otoinflamatuar sendromlar kronik ve önemli tablolar olup çok nadir görünmesine rağmen bazen ürtiker zannedip kolayca atlanabilmektedir. O açıdan aşağıdaki bulguların varlığında hasta mutlaka otoinflamatuar sendromlar açısından değerlendirilmelidir (12,16) (Tablo 3).

Kronik Ürtiker'in Seyri

Hastalığın ortalama süresi 2-5 yıldır. Hastaların %30-%50'sinde 1 yıl içinde spontan remisyona ulaşmakta %20'sinde ise 5 yıldan uzun sürmektedir (12).

Yaşam Kalitesi

KÜ yaşam kalitesini oldukça etkileyen bir hastalıktır. Kronik ürtikerin yaşam kalitesini etkileme oranı koroner kalp hastalıkları ile aynı bulunmuştur.

Ürtiker Aktivite Skoru

Hastaların değerlendirilmesi, tedavi takibi ve bilimsel çalışmalarda kullanılmaktadır.

7 gün boyunca ölçülen skorun ortalaması alınarak (0-6) arası bir değer olarak belirlenmektedir (17).

Ürtiker aktivite skoru		
Skor	Kabarıklık (Wheal)	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20 wheal / 24 saat)	Hafif (Var ama sıkıntı yaratmıyor)
2	Orta (20-50 wheal / 24 saat)	Orta (Sıkıntı yaratıyor ama günlük aktivite ya da uykuyu etkilemiyor)
3	Ağır (>50 wheal / 24 saat yada geniş birleşmiş wheal alanları)	Ağır (Normal günlük aktivite ya da uykuyu bozacak kadar şiddetli kaşıntı)

Tedavi

Hastalığın tedavisinde 3 temel hedef vardır. Hastalığı artıran ve tetikleyen faktörlerden kaçınılması, mast hücrelerinden mediyatör salınımının önlenmesi ve mast hücre mediyatörlerinin hedef dokularının tedavisidir. Hastanın bir dermatoallerji polikliniğinde takip ve tedavi edilmesi, hastanın bir takip dosyanın tutulması çok daha iyi olacaktır. Genel önlemler hastalığın tedavisinde çok önemlidir (Tablo 4) (18).

Akut Ürtiker

Akut Ürtiker tedavisi Tablo 5'te gösterilmiştir.

Kronik Ürtiker Tedavisi

Kronik Ürtiker tedavisinde bir çok yaklaşım ve öneri vardır. 2012 yılında Berlin'de düzenlenen konusunda uzman kişilerin katılımı ile belirlenen ve 2014'de geniş bir konsensusla kabul edilen tedavi rehberi aşağıda gösterilmiştir (Tablo 6) (5,17).

Antihistaminikler

Ürtiker tedavisinde birinci seçenek ve en çok kullanılan ilaçlardır. Ürtikerli hastaların %50-%95'inde etkilidir. Yeni kuşak antihistaminikler uzun tedavi edici etkiye sahip olup kardiyotoksisite ve kolinerjik yan etkileri yoktur. Sedatif etkileri minimaldir ve antiinflamatuar etkileri de vardır.

Antihistamininin dozunu arttırmak KÜ sık kullanılan bir uygulama olsa da bu konuda kaliteli çalışma yoktur. Sadece uzman görüşlerine dayanmaktadır. Ancak diğer ilaçlarla kıyaslandığında yüksek doz antihistaminikler etkili ve daha güvenilirdir. Son tedavi protokollerinde geçmese de halen daha klasik antihistaminiklerinde kullanılabileceğini söyleyenler vardır (20,21).

Sistemik Kortikosteroidler

Güncel rehberlerde akut ürtikerde ve KÜ akut atakta kısa süreli tavsiye edilmekle birlikte antihistaminiklere dirençli KÜ'de 20-25 mg/günaşırı veya 10-12,5 mg/gün başlanıp tedaviye cevap alındığında doz haftada 1 mg azaltılarak 3 ay devam şeklinde protokol de önerilmektedir (22).

Lökotrien Antagonistleri

Kronik ürtiker patogenezinde lökotrienlerin rolü vardır. Tek başına veya antihistaminiklerle kombine kullanıma bağlı %20-%50 oranında etkili olduğu bildirilmektedir. Genellikle asetilsalisilik asit, NSAİİ ve psödoalerjenlere bağlı ürtiker olgularında daha etkilidir. Fakat son yıllardaki görüşe göre antihistaminiklere dirençli kronik ürtikerde tedaviye lökotrien antagonistlerinin eklenmesi genellikle başarısız olmaktadır (22,23).

Siklosporin

Tedavi protokollerinde son basamakta yer alan bir ajandır. Son yıllarda yapılmış bir çalışmada; 120 kronik ürtikerli hastaya 3 mg/kg dozunda siklosporin başlanmış. Yüzde 17 hasta yan etkilere bağlı ilk 2 hafta içinde tedaviyi bırakmışlar. 3 ay boyunca

Tablo 3. Otoinflamatuar sendromların tanısında ipuçları

Otoinflamatuar Sendromların Bulguları
Ürtikeryal veya makülopapüler döküntü
Döküntüler 24 saatten uzun
Kaşıntı belirgin değil
Hastalar genellikle 20 yaşından küçük
Ateş, eklem ağrısı gibi sistemik semptomlar
Histopatolojide nötrofiller hakim
Amiloid birikimine eğilimli

Tablo 4. Ürtiker tedavisinde genel önlemler

Ürtiker Tedavisinde Genel Önlemler
Hasta eğitimi ve iyi bir diyalog
Stres ve fiziksel eksersizden kaçınma
Sıcak ortamlardan kaçınma
Yeterli uyku
Aşırı yorgunluktan kaçınma
Dar ve sıkı giysiler giymeme
Alkol, ACE inhibitörleri, aspirin ve diğer NSAİİ'den kaçınma

tedaviyi tolere eden hastaların %65'inde büyük oranda, %20 hastada da anlamlı derecede iyileşme elde edilmiş. Yirmi hastada düşük doz (1-2 mg/kg) siklosporin önemli bir yan etki oluşmaksızın uzun yıllar boyunca (5-10 yıl) kullanılmış (24).

Bir başka çalışmada 100 kronik ürtikerli hastaya 25 ay siklosporin verilmiş. Hastalara 1 mg/kg siklosporin başlanmış ve dozu her 2-4 haftada bir 25-50 mg artırmışlar. Remisyon ortalama 20,5 haftada başlamış. Cevap alınan hastalarda doz takip eden 6 ay içinde azaltılmış, 1-2 ay tedaviye cevap vermeyen hastalarda ise tedavi sonlandırılmış. Hastaların %78'inde ortalama 1,63 mg/kg dozla anlamlı derecede remisyon elde edilmiş. Yüzde 35 oranında yan etki görülürken %6 oranında yan etkiye bağlı tedavi sonlandırılmış. Siklosporinle tedavi edilen hastalarda tansiyon ve böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir (25).

Omaluzimab

Omaluzimab Ig E'nin Fc kısmını yüksek oranda bloke eden bir rekambinant insan monoklanol antikordur. Tedaviye dirençli kronik ürtiker tedavi basamaklarının son aşamasındaki etkili ilaçlardan birisidir. Yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda hastaların %70'inde semptomları ortadan kaldırmaktadır. Etkisi 1-2 hafta içinde başlamakta ve hastaların %50'sinden fazlasında yaşam kalitesi düzelmektedir. Aylık dozlar halinde uygulanması önemli bir avantajdır. Yan etki profili plasebodan farklı bulunmamış. En sık gözlenen yan etkiler ishal, nazofaranjit, üst solunum yolu enfeksiyonları ve baş ağrısıdır. Omalizumab yeni kullanıma girmiş olduğundan etkinlik ve yan etki profilini tam olarak anlamak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (26-28).

Heliobakter Pylori Eradikasyonu

Heliobakter pylori ile KÜ ilişkisi eskiden beri bildirilmektedir. Yeni yapılan metaanalitik çalışmalarda hem iyileştirici hem de hastalığı tetikleyici etkisi olduğu bildirilmiştir (29,30).

Tablo 5. Akut ürtiker tedavisi (19).

Akut Ürtiker Tedavisi
Oral H1 antihistaminik (3 hafta)
Şiddetliyse: 3-5 gün 20-50 mg/gün prednizolon eklenir
Çok Şiddetli Olgu + Anjiödem:
- Adrenalin (i.m. deltoide): ilk uygulanmalı
- Kortikosteroid (IV)
- H1 antihistaminik (IV, tansiyon düşükse IM)
- Anaflaksi açısından değerlendirilmeli

Tablo 6. KÜ tedavi rehberi

İkinci kuşak H1 antihistaminikler
↓
2 hafta sonra semptomlar sebat ediyorsa
↓
İkinci kuşak H1 antihistaminik dozunu 4 kate çıkar
↓
1-4 hafta sonra semptomlar sebat ediyorsa
↓
Omaluzimab, siklosporin-A veya lökotrien antagonistleri ekle
Akut ataklar sırasında kısa süreli sistemik kortikosteroid verilebilir

Psödoalerjen Diyet

Kronik ürtiker tedavisinde psödoalerjik diyetin %27-%95 oranında etkili olduğu gösterilmiştir. Hastalara diyet konusunda zorlayıcı olmamalı istekli hastalara önerilmelidir (31).

Ultraviyole Tedavisi

PUVA ve darbant UVB'nin etkili olduğu ve etki yönünden aralarında fark olmadığı gösterilmiştir (32). Aydoğan ve ark.'nın çalışmalarında antihistaminige dirençli kronik ürtikerli hastaların %45'i tam, %22'si anlamlı derecede, %31'i ise orta derecede dar bant UVB tedavisiye cevap vermiştir (33).

Plazmaferez ve IVIG

Otoimmünite ile ilişkili ürtikerde faydalı olabilir. Bu konudaki çalışmalar azdır.

Otolog Tam Kan veya Serum Tedavisi

Kocatürk ve arkadaşları 88 kronik ürtikerli hastaya haftalık otolog kan veya serum injekte etmişler. Her iki grupta da plaseboya göre anlamlı derecede iyileşme olmuş. Bu konuda yeni çalışmalar ihtiyaç vardır (34).

D Vitamini

D vitamininin immün sistem üzerinde etkileri vardır. Antihistaminige dirençli kronik ürtikerli bir hastaya D vitamini yetmezliği için D vitamini başlanmış, hastanın ürtikeryal lezyonları sönmüş (35).

Sonuç

Ürtiker hastanın yaşam kalitesini etkileyen önemli bir hastalıktır. KÜ'li hastalar iyi bir hasta-doktor iletişimi ile takip edilmelidir. Ürtiker tedavisinde ümit verici yeni ilaçlar olsa da şu andaki tedavi seçenekleri daha çok semptomatik etkilidir. Tedavi planlanırken tek bir protokole bağlı kalmayıp, hasta endekslı tedavi yaklaşımları en akılcı gözükmektedir. Ürtiker tedavisinde ümit verici yeni ilaçlar olsa da şu andaki tedavi seçenekleri daha çok semptomatik etkilidir. Tedavi planlanırken tek bir protokole bağlı kalmayıp, hasta endekslı tedavi yaklaşımları en akılcı gözükmektedir.

Kaynaklar

- Kaplan A. Urticaria and angioedema. In: Adkinson NFJ, Buss WW, Bochner BS, et al, editors. Middleton's allergy principles and practice. 6th ed. Philadelphia (PA): Mosby, 2003:1537-58.
- Frigas E, Park MA. Acute urticaria and Angioedema. Am J Clin Dermatol 2009;10:239-50.
- Greaves M. Chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2000;105:664-72.
- Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. J Investig Allergol Clin Immunol 2004;14:214-20.
- Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revision to the international guidelines on diagnosis and therapy on chronic urticaria. Journal of the German Society of Dermatology 2013;1110:971-7.
- Harris A, Twarog FJ, Geha RS. Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology. Ann Allergy 1983;51:161-5.
- Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. J Dermatol 2007;34:294-301.
- Zuberbier T. The role of allergens and pseudoallergens in urticaria. J Investig Dermatol Symp Proc 2001;6:132-4.

9. Bülbül Başkan E. Kronik İdiyopatik Ürtikerde Tanısal Yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2012;5:1-10.
10. Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, et al. Aetiological Factors Associated with Chronic Urticaria in Children:A Systematic Review. Acta Derm Venereol 2013;93:268-72.
11. Muller BA. Urticaria and Angioedema:A Practical Approach. Am Fam Physician 2004;69:1123-8.
12. Saini S. Chronic urticaria: Clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis, and natural history. www.uptodate.com. Feb 2014.
13. Watson RD, Gershwin ME. Acquired angioedema associated with sinusitis. J Investig Allergol Clin Immunol 2000;10:129-34.
14. Sonoda T, Anan T, Ono K, Yanagisawa S. Chronic urticaria associated with dental infection. Br J Dermatol 2001;145:516-8.
15. Konstantinou GN, Asero R, M. Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. Allergy 2013;68:27-36.
16. Maurer M, Magerl M, Metz M, et al. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. Allergy 2013;68:816-9.
17. Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 2014;69:1-29.
18. Utaş S. Kronik İdiyopatik Ürtikerde Tedavi Prensipleri. Tur kiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2012;5:11-5.
19. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol 2014;133:1270-7.
20. Ferrer M, Sastre J, Jáuregui I. Effect of Antihistamine Up-Dosing in Chronic Urticaria.J Investig Allergol Clin Immunol 2011;21:34-9.
21. Ortonne JP. Urticaria and its subtypes: The role of second-generation antihistamines. European Journal of Internal Medicine 2012;23:26-30.
22. Kaplan AP. Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. Allergy Asthma Immunol Res 2012;4:326-31.
23. Kosnik M, Subic T. Add-on montelukast in antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. Respiratory Medicine 2011;105:84-8.
24. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. Allergy 2010;65:1478-82.
25. Hollander SM, Joo SS, Wedner HJ. Factors that predict the success of cyclosporine treatment for chronic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;107:523-8.
26. Erdem T. Omalizumab. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2014;7:102-7
27. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. N Engl J Med 2013;7;368: 924-35.
28. Nam YH, Kim JH, Jin HJ, et al. Effects of Omalizumab Treatment in Patients With Refractory Chronic Urticaria. Allergy Asthma Immunol Res 2012;4:357-61.
29. Magen E, Mishal J. Possible benefit from treatment of Helicobacter pylori in antihistamine-resistant chronic urticaria. Clin Exp Dermatol 2013;38:7-12.
30. Magen E, Schlesinger M, Hadari I. Chronic Urticaria can be Triggered by Eradication of Helicobacter pylori. Helicobacter 2013;18:83-7.
31. Akoglu G, Atakan N, Cakır B, Kalayci O, Hayran M. Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. Arch Dermatol Res 2012;304:257-62.
32. Aydogan K, Karadogan SK, Tunalı Ş, Saricaoglu H. Narrowband ultraviolet B (311 nm, TL01) phototherapy in chronic ordinary urticaria International Journal of Dermatology 2012;51:98-103.
33. Khafagy NH, Salem SA, Ghaly EG. Comparative study of systemic psoralen and ultraviolet A and narrowband ultraviolet B in treatment of chronic urticaria. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2013;29:12-7.
34. Kocatürk E, Aktaş S, Türkoğlu Z, et al. Autologous whole blood and autologous serum injections are equally effective as placebo injections in reducing disease activity in patients with chronic spontaneous urticaria: a placebo controlled, randomized, single-blind study. J Dermatolog Treat 2012;23:465-71.
35. Sindher SB, Jariwala S, Gilbert J, Rosenstreich D. Resolution of chronic urticaria coincident with vitamin D supplementation. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;109:359-60.