



Soğuk Ürtikeri Olan Hastalarda Buz Testinin Provokasyon Süresini Uzatmanın Tanıya Katkısı

Contribution of Increasing Stimulation Time of the Ice Cube Test to the Diagnosis in Patients with Cold Urticaria

Seçil KEPİL ÖZDEMİR, Selcan ÖZGÜÇLÜ

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Allerji Birimi, Ankara, Türkiye
Department of Immunology and Allergy, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

ÖZ

Amaç: Soğuk ürtikeri nadir görülen bir fiziksel ürtiker alt tipidir. Çalışmada soğuk ürtikerli hastaların özelliklerini, buz testinde provokasyon süresini uzatmanın testin tanısal değeri üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Merkezimizde son üç yıl içinde soğuk ürtikeri tanısı almış 29 hasta retrospektif olarak çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri, hastalık ile ilgili klinik özellikleri ve mevcut test sonuçları toplandı. Tüm olgularda buz testi uygulandı. Merkezimizde standart buz testi sırasında stimülasyon süresi 5 dakika olarak uygulanmaktaydı ve testin negatif bulunması durumunda kademeli olarak önce 10 dakikaya, ardından 20 dakikaya çıkarılmaktaydı. Buz testinde stimülasyon süresinin 20 dakikaya çıkarılmasının testin tanısal değeri üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla kronik ürtikeri olan ancak soğuk ile tetiklenme tariflemeyen 20 hastaya stimülasyon süresi 20 dakika olacak şekilde buz testi uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya soğuk ürtikeri tanısı konan 29 hasta (K/E: 20/9, medyan (min-maks) yaş: 37 (17-57)) alındı. Hastaların hiçbirinde ilişkili olabilecek başka bir hastalık ya da neden saptanmadığından tüm hastalar idiyopatik soğuk ürtikeri olarak sınıflandı. Atopi sıklığı %48.0 bulundu. Üç hastada (%10.3) lokalize soğuk ürtikeri saptandı. Sistemik reaksiyonların sıklığı %48.3 (14/29), anafilaksi sıklığı ise %10.3 (3/29) idi. Hastaların %41.4'ünde (12/29) ek olarak diğer ürtiker formları (en sık kronik spontan ürtiker ve semptomatik dermatografizm) mevcuttu. Buz testinin duyarlılığı stimülasyon süresi 5 dakika olarak uygulandığında %58.6, stimülasyon süresi kademeli olarak 20 dakikaya uzatıldığında %69.0 bulundu. Kontrol olguların hiçbirinde stimülasyon süresi 20 dakika olacak şekilde uygulanan buz testinde pozitiflik saptanmadı.

ABSTRACT

Objective: Cold urticaria is an uncommon type of physical urticaria. We aimed to characterize the features of patients with cold urticaria, and to investigate the effect of increasing stimulation time on the diagnostic value of the ice cube test.

Materials and Methods: Twenty-nine patients diagnosed with cold urticaria in the past three years were retrospectively included. Demographic and clinical data were collected. The ice cube test was performed in all patients. During the standard ice cube test procedure the stimulation time was five minutes, and if the result was negative it was gradually increased to ten and twenty minutes. To investigate the effect of increasing the stimulation time to twenty minutes on the diagnostic value, the test was performed in twenty patients with chronic urticaria in whom cold was not a triggering factor.

Results: Twenty-nine patients (F/M: 20/9, median (min-max) age:37 (17-57)) with cold urticaria were included. No secondary causes were identified. The rate of atopy was 48.0%. Three patients (10.3%) had localised cold urticaria. The frequency of systemic reactions and anaphylaxis was 48.0% and 10.3%, respectively. Twelve patients (41.4%) also had other types of urticaria, most commonly chronic spontaneous urticaria, and symptomatic dermatographism. The sensitivity of the ice cube test was 58.6% when the stimulation time was five minutes and 69.0% when the stimulation time was gradually increased to twenty minutes. None of the controls showed positivity on the ice cube test with a stimulation time of twenty minutes.

Conclusion: Increasing the stimulation time during the ice cube test, when necessary, increases the sensitivity of the test and does not cause false positivity in patients with chronic urticaria in whom cold

Sonuç: Gerekli hastalarda buz testinin stimülasyon süresinin 20 dakikaya uzatılmasının testin duyarlılığını arttırdığı ve soğuk ile tetiklenme öyküsü olmayan kronik ürtiker olgularında yanlış pozitifliğe neden olmadığı gösterilmiştir. Yüksek sistemik reaksiyon riski ve soğuk ürtikerli olguların önemli bir kısmına diğer ürtiker formlarının eşlik etmesi göz önüne alınarak tüm ürtiker olgularında tetikleyici faktörler arasında soğuk maruziyeti sorgulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Buz testi, fiziksel ürtiker, kronik ürtiker, soğuk, soğuk ürtikeri

Geliş Tarihi: 04/06/2017 • **Kabul Tarihi:** 05/08/2017

was not a triggering factor. Considering the high risk of systemic reactions and coexistence of other types of urticaria, cold as a triggering factor should be questioned in all patients with urticaria.

Key words: Chronic urticaria, cold, cold urticaria, ice cube test, physical urticaria

Received: 04/06/2017 • **Accepted:** 05/08/2017

GİRİŞ ve AMAÇ

Soğuk ürtikeri nadir görülen bir fiziksel ürtiker alt tipidir ve soğuk maruziyeti sonrası kutanöz mast hücre aktivasyonu ve proinflamatuvar medyatörlerin salınımına bağlı olarak ürtiker ve/veya anjioödem gelişimi ile karakterizedir (1). Tetikleyici faktör cildin soğuk objeler, soğuk sıvılar ya da soğuk hava ile teması olabilir (2,3). Soğuk ürtikeri en sık genç erişkinleri etkiler. Hastaların %22-50'sinde atopi bildirilmiştir (4,5) ve yaklaşık 1/4'ünde diğer ürtiker formları (kolinerjik ürtiker, kronik idyopatik ürtiker, semptomatik dermografizm gibi) eşlik etmektedir (6). Bazı olgu sunumlarında, arı sokması, çeşitli enfeksiyonlar, infeksiyöz mononükleoz, Helicobacter pylori kolonizasyonu ve aşılama soğuk ürtikeri ile ilişkilendirilmiştir (4,7-9). Ülkemizde Raynaud fenomeni olan hastalarda yapılan bir çalışmada %4.1 oranında soğuk ürtikeri bildirilmiştir (10). Ancak bu durumlar ile soğuk ürtikeri arasındaki nedensel ilişki bilinmemektedir.

Soğuk ürtikerinin en yaygın klinik formu soğuk maruziyeti sonrası temas bölgelerinde gelişen ürtiker ve/veya anjioödemdir. Ancak bir grup hastada sistemik semptomlar ve anafilaksi gelişebilmektedir. Soğuk ürtikerli hastaların su aktivitelerinde bulunması (örneğin; yüzmek) anafilaksi ya da reaksiyon sırasında boğulma sebebiyle ölüm riski taşımaktadır. Soğuk ürtiker semptomlarının hafif lokalize ürtikerden, anjioödem ve anafilaksiye varan değişkenliği ve aynı zamanda tetikleyici faktörlerin de değişken olabilmesi (örneğin; su aktiviteleri, soğuk gıdaların tüketilmesi) bazı olgularda tanıda zorluklara neden olabilmektedir. Ancak dikkatli bir klinik öykü ile ayırt edilebilen varyant soğuk ürtiker formları (atipik soğuk ürtikerleri) da mevcuttur. Bu varyant formlar arasında geç soğuk ürtikeri, soğuga bağımlı dermografizm,

sistemik soğuk ürtikeri, lokalize soğuk ürtikeri, lokalize refleks soğuk ürtikeri yer almaktadır.

Fiziksel ürtikerler arasında soğuk ürtikeri sıklığı %5.2-%33.8 arasında bildirilmiştir ve sıklık coğrafi bölgelere göre değişmekte ve daha soğuk iklimli bölgelerde daha yüksek görünmektedir (11). Soğuk ürtikerinden şüphelenilen hastalarda soğuk stimülasyon testi uygulanmalıdır. Çeşitli soğuk stimülasyon testleri tariflenmiştir, ancak, en yaygın kullanılan test buz testidir. Bu test bir küp buzun cilde standardize olmayan sürelerle uygulanması ve ardından yeniden ısınma süresi sonunda yanıtın değerlendirilmesini içerir. Test bölgesinde ödem ve eritem yanıtının gelişmesi pozitif olarak değerlendirilir. Bu yöntemin duyarlılığı %71.6-90 ve özgüllüğü %100'dür (12-14). Öyküye göre buz testinin modifikasyonu (örneğin; lokalize soğuk ürtikeri tarifleyen hastada semptom görülen bölgede testin tekrarlanması ya da maruziyet süresinin arttırılması) testin duyarlılığını arttırabilir. Ancak, buz testi için en uygun ya da maksimum provokasyon süreleri bilinmemektedir. Biz de ünitemize soğuk ürtikeri şüphesi ile başvuran hastalarda soğuk ürtikerinin farklı klinik formlarda görülebildiğini ve ayrıntılı öyküye göre buz testinin modifikasyonunun soğuk ürtikeri tanısında yararlı olabileceğini gözlemledik. Bu veriler ışığında, bu çalışmada, soğuk ürtikerli hastalarımızın klinik ve laboratuvar özelliklerini, varyant soğuk ürtiker formlarını araştırmayı ve buz testinde provokasyon süresini uzatmanın testin tanısallık değeri üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Merkezimizde 2014-2017 yılları arasında soğuk ürtikeri tanısı almış 29 hasta retrospektif olarak çalışmaya alındı. Tipik soğuk ürtikeri tanısı doğal soğuk maruziyeti sonrası

ürtiker ve/veya anjioödem gelişme öyküsü ve buz testinin pozitifliğine dayanarak kondu. Doğal soğuk maruziyeti sonrası ürtiker ve/veya anjioödem gelişme öyküsü belirgin olan ancak buz testi negatif olan olgularda ise atipik soğuk ürtikeri tanısı kondu. Hasta dosyalarından; hastaların demografik verileri, hastalık ile ilgili klinik özellikleri ve soğuk ürtikeri tanısına yönelik mevcut test sonuçları toplandı. Çalışma kurumumuz Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Tüm olgularda soğuk stimülasyon testi olarak buz testi uygulandı. Merkezimizde standart buz testi sırasında stimülasyon süresi 5 dakika olarak uygulanmaktaydı ve testin negatif bulunması durumunda stimülasyon süresi önce 10 dakikaya ve yine negatif bulunması durumunda 20 dakikaya çıkarılmaktaydı. Bu test sırasında ince bir plastik torba içine buz ve az miktarda su kondu, buz ve suyun sıcaklıklarının eşitlenmesi için birkaç dakika beklendi ve torba cilde (genelde volar ön kola) 5 dakika süre ile temas ettirildi. Daha sonra torba uzaklaştırıldı ve yanıt uzaklaşmadan 10 dakika sonra değerlendirildi. Test bölgesinde palpe edilebilen ve açıkça görülebilen bir ödem ve eriteme yanıtının gelişmesi pozitif olarak değerlendirildi. Testin negatif bulunması durumunda stimülasyon süresi 10 dakikaya çıkarıldı ve yanıt yeniden değerlendirildi. Testin yine negatif bulunması durumunda stimülasyon süresi 20 dakikaya çıkarıldı ve yanıt yeniden değerlendirildi. Test tekrarları ilk test bölgesinden en az 5 cm uzaklıkta farklı bir bölgede yapıldı. Test öncesi en az 7 gün süre ile antihistaminik ilaçlara ara verilmişti ve test öncesi son 15 gün içinde sistemik kortikosteroid kullanmış hastamız yoktu. Sadece belirli bir bölgede lokalize semptom tarifleyen olgularda test semptom tariflenen bölgede tekrarlandı. Ayrıca buz testinde stimülasyon süresinin 20 dakikaya çıkarılmasının buz testinin tanısal değeri üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla kronik ürtikeri olan ancak soğuk ile tetiklenme tariflemeyen 20 olguya stimülasyon süresi 20 dakika olacak şekilde volar ön kolda buz testi uygulandı.

Olgular semptomların ağırlığına göre Wanderer ve ark. tarafından önerilen sınıflamaya benzer şekilde üç gruba ayrıldı: tip 1, temas bölgelerinde ürtiker ve/veya anjioödem; tip 2, diğer sistemik semptomların görülmediği yaygın ürtiker ve/veya anjioödem; tip 3, anafilaksi ile uyumlu diğer sistemik reaksiyonlar (4). Wanderer ve ark. tarafından önerilen sınıflamadan farklı olarak tip 3 soğuk ürtiker grubuna sadece hipotansiyonun eşlik ettiği olgular değil tüm anafilaksi olguları dahil edildi.

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogrov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma verilerek, normal dağılmayan değişkenler için ortanca kullanılarak verildi. Kantitatif değişkenlerin karşılaştırılması için, verilerin dağılımının normal olması durumunda Student T testi, aksi halde Mann-Whitney test uygulandı. Kalitatif değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi uygulandı. P-değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların Özellikleri

Çalışmaya soğuk ürtikeri tanısı konan 29 hasta (20 kadın (%69), 9 erkek (%31)) alındı. Hastaların medyan yaşı 37 (minimum-maksimum: 17-57) idi. Medyan semptom süresi 12 ay (minimum-maksimum: 0,5 ay -15 yıl) idi. Beş hastada (5/29, %17.2) anjioödem öyküsü mevcuttu (1 hastada izole anjioödem, 4 hastada ürtikere eşlik eden anjioödem). 13 (%44.8) hastada atopik hastalık öyküsü mevcuttu: 12 hastada (%41.4) alerjik rinit, 2 hastada (%6.9) astım. 11 hastada (%37.9) atopik hastalıklar dışında eşlik eden diğer hastalık öyküsü mevcuttu (3 hastada diyabetes mellitus, 2 hastada kalp hastalığı, 1 hastada psikiyatrik hastalık, 1 hastada hipotiroidi, 1 hastada hepatosteatoz, 1 hastada izole immünooglobulin A eksikliği, 1 hastada epilepsi, 1 hastada pernisiyöz anemi) (Tablo I). Hastaların hiçbirinde ailede ürtiker öyküsü yoktu. Hastaların tamamında tam kan sayımı, serum biyokimyası, tam idrar tetkiki, eritrosit sedimentasyon hızı, tiroid stimüle edici hormon düzeyleri çalışılmıştı. Olguların çoğunda hepatit B ve hepatit C serolojisi ve tiroid otoantikör düzeyleri çalışılmıştı (sırasıyla 22/29 ve 21/29 hastada), bazı olgularda ise antinükleer antikör düzeyleri, kriyoglobulin ve C3 ve C4 kompleman düzeyleri (sırasıyla 9/29, 4/29 ve 4/29 hastada) çalışılmıştı. Laboratuvar incelemelerinde iki hastada hafif anemi, 3 hastada hafif lökositüri, 1 hastada tiroid stimüle edici hormon düzeyinde düşüklük ve iki hastada tiroid otoantikörlerinde pozitiflik dışında laboratuvar anormalliyi saptanmadı. Hiçbir hastada ilişkili olabilecek başka bir hastalık ya da neden saptanmadığından tüm hastalar idyopatik soğuk ürtikeri olarak sınıflandı. Genel inhalan panel ile deri prik testleri 25/29 hastada yapılmıştı, atopi sıklığı %48.0 (12/25 hasta) olarak bulundu.

Tüm hastalarda buz testi uygulandı ve 20 hastada (%69.0) buz testi sonucu pozitif. Bu nedenle, 20 hasta (%69.0) tipik soğuk ürtikeri ve 9 hasta (%31.0) atipik soğuk ürtikeri olarak sınıflandı. Dört hasta (%13.8) soğuk maruziyeti ile sadece belirli bölgelerde lokalize semptom tariflemekteydi: 1 hasta soğuk gıda alımı ile boğazda lokalize anjioödem, 1 hasta yüze, 1 hasta ellere ve ayaklara ve 1 hasta ellere soğuk maruziyeti ile lokalize ürtiker. Bu

dört hastadan sadece boğazda lokalize anjioödem tarifleyen hastanın volar ön kolda uygulanan buz testi sonucu pozitif bulundu. Diğer 3 olguda ön kolda uygulanan buz testi sonucu negatif, ancak semptom bölgelerinde buz testi yapıldığında 3 olguda da buz testi pozitif bulundu ve bu olgular lokalize soğuk ürtikeri olarak sınıflandırıldı.

Semptomların ağırlığı 15 hastada (%51.7) tip 1, 11 hastada (%37.9) tip 2 ve 3 hastada (%10.3) tip 3 idi. Sistemik reaksiyonların (tip 2 ve tip 3) toplam sıklığı %48.3 (14/29) saptandı. Anafilaksi (tip 3) ile uyumlu öyküsü olan 3 hastanın tümünde baş dönmesi, bayılacakmış gibi olma ve bilinç bulanıklığı öyküsü, 2'sinde (%66.7) bayılma, 1'inde (%33.3) kusma ve 1'inde (%33.3) solunum sıkıntısı öyküsü mevcuttu. Tip 3 reaksiyonu olan bu 3 hastanın 2'sinde (%66.7) eşlik eden sistemik ürtiker mevcutken, diğer 1 hastada (%33.3) eşlik eden ürtiker olmaksızın bayılma, hipotansiyon ve kusma öyküsü vardı. Tip 3 reaksiyonu olan 3 hastanın hepsinde tetikleyici faktör yüzmekti. Bu 3 hastanın tamamında buz testi pozitif bulundu (2 hastada stimülasyon süresi 5 dakika iken, 1 hastada stimülasyon süresi 10 dakika iken). Sistemik reaksiyonu olan (tip 2 ve tip 3) ve sadece temas bölgelerinde ürtiker ve/veya anjioödem (tip 1) olan hastaların özellikleri Tablo II'de özetlendi. İki grup arasında yaş, cinsiyet, atopik hastalık öyküsü, atopi ve buz testi pozitiflik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo II).

Yirmi dokuz hastanın 12'sinde (%41.4) ek olarak diğer ürtiker formları mevcuttu: 7 hastada (%24.1) kronik spontan ürtiker, 7 hastada (%24.1) semptomatik dermatografizm, 1 hastada (%3.4) kolinerjik ürtiker, 1 hastada solar ürtiker (%3.4) ve 1 hastada (%3.4) nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlara bağlı ürtiker.

Tablo I. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Tüm hastalar (n=29)
Yaş, medyan (min. – maks.)	37 (17-57)
Cinsiyet (K/E), n (%)	20 (%69) / 9 (%31)
Semptom süresi, medyan (min.-maks.)	12 ay (0,5 ay -15 yıl)
Eşlik eden atopik hastalık, n (%)	13 (%44.8)
Allerjik rinit	12 (%41.4)
Astım	2 (%6.9)
Eşlik eden diğer hastalık, n (%)	11 (%37.9)
Diyabetes Mellitus	3 (%10.3)
Kalp Hastalığı	2 (%6.9)
Psikiyatrik hastalık	1 (%3.4)
Hipotiroidi	1 (%3.4)
Hepatosteatoz	1 (%3.4)
İzole immünoglobulin A eksikliği	1 (%3.4)
Epilepsi	1 (%3.4)
Pernisiyöz anemi	1 (%3.4)
Buz testi sonucu, n (%)	
Pozitif	20 (%69.0)
Negatif	9 (%31.0)
Semptomların ağırlığı*, n (%)	
Tip 1	15 (%51.7)
Tip 2	11 (%37.9)
Tip 3	3 (%10.3)

Tip 1, Temas bölgelerinde ürtiker ve/veya anjioödem; tip 2, diğer sistemik semptomların görülmediği yaygın ürtiker ve/veya anjioödem; tip 3, anafilaksi ile uyumlu diğer sistemik reaksiyonlar (4).

Tablo II. Sistemik reaksiyonu olan ve sadece temas bölgelerinde ürtiker ve/veya anjioödem olan soğuk ürtikerli hastaların özellikleri

	Temas bölgelerinde ürtiker (n=15)	Sistemik reaksiyon (n=14)	P değeri
Yaş, medyan (min-maks)	40 (17-54)	37 (19-57)	0.637
Kadın / Erkek, n (%)	12 (%80) / 3 (%20)	8 (%57.1) / 6 (%42.9)	0.245
Atopik hastalık öyküsü, n (%)	5 (%33.3)	8 (%57.1)	0.198
Atopi, n	4	8	0.158
Buz testi sonucu, n (%)			
Pozitif	10 (%66.7)	10 (%71.4)	
5 dakikalık buz testi pozitif	8 (%53.3)	9 (%64.3)	1.000
10 dakikalık buz testi pozitif	0	1 (%7.1)	
20 dakikalık buz testi pozitif	2 (%13.3)	0	
Negatif	5 (%33.3)	4 (%28.6)	

Buz Testi Süresinin Uzatılmasının Testin Tanısal Değeri Üzerindeki Etkisi

Stimülasyon süresi 5 dakika olarak uygulandığında buz testi sonucu 17/29 hastada (%58.6) pozitifken, stimülasyon süresinin 10 dakikaya uzatılması sonucunda 1 hastada daha pozitiflik saptandı, stimülasyon süresinin 20 dakikaya uzatılması sonucunda ise iki hastada daha pozitif sonuç elde edildi. Bu nedenle stimülasyon süresinin 10 dakikaya çıkarılması durumunda buz testinin duyarlılığı %58.6'dan %62.1'e yükselirken, stimülasyon süresinin 20 dakikaya çıkarılması durumunda testin duyarlılığı %69.0 olarak saptandı. Buz testinde stimülasyon süresinin 20 dakikaya çıkarılmasının buz testinin özgüllüğü üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla kronik ürtikeri olan ancak soğuk ile tetiklenme tariflemeyen 20 olguya (medyan (minimum-maksimum) yaş:37 (18-60); kadın/erkek:16/4) stimülasyon süresi 20 dakika olacak şekilde volar ön kolda buz testi uygulandı. Kontrol olguların hiçbirinde buz testinde pozitiflik saptanmadı. Soğuk ürtiker hastaları ve kontrol grubunda buz testi uygulamaları sırasında herhangi bir lokal ya da sistemik yan etki izlenmedi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, soğuk ürtikerli olgularımızın %69'unda buz testi pozitifliği saptandı. Buz testi uygulaması sırasında stimülasyon süresinin 5 dakika olması durumunda testin duyarlılığı %58.6 iken, buz testinin stimülasyon süresinin 20 dakikaya çıkarılması durumunda duyarlılığın %69.0'a çıktığı ve stimülasyon süresinin 20 dakikaya çıkarılmasının özgüllükte bir azalmaya neden olmadığı bulundu. Soğuk ürtikeri tanısının doğrulanması için en yaygın kullanılan ve en basit yöntem buz testidir. Ancak, buz testi için en uygun ya da maksimum provokasyon süreleri net değildir. Literatürde çeşitli çalışmalarda farklı maksimum provokasyon süreleri kullanılmıştır. Stimülasyon süresinin 5 dakika olması durumunda buz testinin duyarlılığı %71.6-%72.0 olarak bildirilmiştir (4,12). Stimülasyon süresinin 10 dakika olması durumunda buz testinin duyarlılığı %80.0-%83.6 bulunmuştur (4,15). Çalışmamızda, stimülasyon süresi 20 dakikaya kadar uzatılmış olmasına rağmen buz testinin duyarlılığı önceki çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur. Bu farklılığın sebebi çalışmamızdaki hasta sayısının nispeten daha düşük olması olabilir. Otuz çocuk soğuk ürtikerli hastanın değerlendirildiği ve buz testinin stimülasyon süresinin bazı hastalarda 10 dakikaya kadar uzatıldığı bir başka çalışmada buz testinin duyarlılığı, bizim çalışmamızla benzer şekilde, %58.6 saptanmıştır (5).

Visitsuntorn ve ark.nın çocuklarda yaptığı bir çalışmada, stimülasyon süresinin 20 dakika olması durumunda buz testinin 6 sağlıklı kontrol ve 6 atopik kontrolde yanlış pozitifliğe neden olmadığı saptanırken, soğuk ile tetiklenme öyküsü olmayan 6 kronik ürtikerli hastanın 2'sinde yanlış pozitiflik saptanmıştır (16). Bizim çalışmamızda ise, kronik ürtikeri olan ancak soğuk ile tetiklenme tariflemeyen 20 olguya stimülasyon süresi 20 dakika olacak şekilde buz testi uygulandı, bu olguların hiçbirinde yanlış pozitiflik saptanmadı. Sonuçlar arasındaki bu farklılık, buz testi sonucunun yorumlanması ile ilgili olabilir. Visitsuntorn ve ark.nın çalışmasında kızarıklık ve çok hafif ödem de pozitif olarak değerlendirilmişken, bizim çalışmamızda test bölgesinde palpe edilebilen ve açıkça görülebilen bir ödem ve eritem yanıtının gelişmesi pozitif olarak değerlendirildi.

Soğuk ürtikerli hastalarda soğuk maruziyeti sonrasında en az bir kez sistemik reaksiyon görülme sıklığı %66.2 - %76.7 arasında bildirilmiştir (4,5,12,15). Soğuk ürtikerli hastalarda soğuk maruziyetine bağlı anafilaksi görülme sıklığı ise %18.9 - %38.0 arasında saptanmıştır (4,5,12,15). Bizim çalışmamızda soğuk ürtikerli olgularda sistemik reaksiyon ve anafilaksi sıklığı sırasıyla %48.3 ve %10.3 olarak bulundu. Anafilaksi olgularının tümünde tetikleyici unsur yüzmekti. Bu sonuç, literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları ile uyumludur (4,5,12) ve su aktiviteleri sırasında geniş vücut yüzeylerinin soğuğa maruz kalması ile açıklanabilir.

Sadece soğuk ile tetiklenen ürtiker öyküsü olan ve buz testinin pozitif olduğu olgularda soğuk ürtikeri tanısı genellikle kolayken, eşlik eden diğer ürtiker formlarının bulunduğu ya da ürtiker olmaksızın anafilaksi ya da izole anjiödem gözlenen ve sadece bazı bölgelerde lokalize semptom tarifleyen hastalarda tanıda zorluk yaşanabilir. Hastalarımızın %41.4'ünde soğuk ürtikerine eşlik eden diğer ürtiker formları (en sık kronik spontan ürtiker ve semptomatik dermografizm) görülürken, 4/29 (%13.8) hasta sadece belirli bölgelere (1 olguda boğaz, 1 olguda yüz bölgesi, 1 olguda eller ve 1 olguda eller ve ayaklar) soğuk teması ile lokalize semptom tariflemektedir. Bu hastalardan boğazda semptom tarifleyen hasta dışındaki üç hastada ön kolda uygulanan standart buz testi sonucu negatifti, ancak semptom bölgelerinde buz testi yapıldığında 3 olguda da pozitif sonuç bulundu ve bu olgular lokalize soğuk ürtikeri olarak sınıflandırıldı. Atipik soğuk ürtiker formları içinde yer alan lokalize soğuk ürtikeri, nadir görülen bir soğuk ürtiker alt tipidir ve soğuk maruziyeti sonrasında sadece sınırlı bir cilt alanını etkileyen ve sadece bu bölgelere

soğuk teması sonrasında gelişen ürtiker ve/veya anjioödem olarak tanımlanır (17). Bu nedenle, bu olgularda buz testi sadece semptom bölgelerinde uygulandığında pozitif bulunmaktadır. Literatürde lokalize soğuk ürtikeri olguları olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir, olguların çoğu yüz ve boyun bölgesinde lokalizedir, ancak allerjen spesifik immünoterapi uygulanan bölgeler, allerjen deri testi uygulanan bölgeler ve larinkste de bildirilmiştir (17-20). Lokalize soğuk ürtikerinin nedeni bilinmemektedir, ancak, mast hücrelerinde lokalize bir anormallik, nöronal bir yanıt ya da latent soğuk duyarlılığı olan ciltte lokal doku hasarı sonucunda oluşabileceği düşünülmüştür (18,20).

Hastalarımızın %31'inde buz testi negatif bulundu ve bu olgular atipik soğuk ürtikeri olarak sınıflandı. Diğer serilerde atipik soğuk ürtikeri sıklığı %16.4-%41.4 arasında bildirilmiştir (4,5,12,15). Wanderer ve ark.nın çalışmasında bu olgularda da sistemik reaksiyon riskinin yüksek olduğu gözlenmiştir (4). Bizim çalışmamızda, atipik soğuk ürtikerli olgularda sistemik reaksiyon sıklığı %44.4 ve tipik soğuk ürtikerli olgularda sistemik reaksiyon sıklığı %50.0 saptandı. Sistemik reaksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında demografik özellikler ve hastalık özellikleri ve buz testi pozitiflik oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. Tipik soğuk ürtikerli olgularda olduğu gibi atipik soğuk ürtikerli olguların da sistemik reaksiyon riski konusunda bilgilendirilmesi ve gerekli hastaların epinefrin oto-enjektörü taşıması önemlidir.

Buz testi soğuk ürtikeri tanısında en yaygın kullanılan testtir ve özel bir donanım gerektirmemesi nedeniyle avantajlıdır. Ancak, buz testi, ürtiker gelişiminde eşik sıcaklıkların belirlenmesi için standardize değildir ve bazen test bölgelerinde soğuk hasarına neden olabilir (14). Daha standardize ve güvenli bir soğuk stimülasyon testi yönteminin geliştirilmesi ve soğuk ürtikerli hastalarda eşik sıcaklıkların tespiti ve izlenmesi için TempTest® (Peltier etkisine dayalı elektronik araç) adı verilen bir cihaz geliştirilmiştir (14). TempTest® cildin belirli sıcaklıklara maruziyeti ile stimülasyon sıcaklıkları ve süreleri için eşik değerlerin belirlenmesine olanak sağlamaktadır (11). Bu testlerin negatif olması durumunda alternatif test yöntemleri gerekli olabilir, örneğin 5-10°C'lik soğuk suda bir kol 10 dakika kadar bekletilebilir (21). Soğuk su banyosu gibi yöntemler ise daha geniş vücut yüzeylerini soğuğa maruz bırakması ve sistemik reaksiyonları uyurabilmesi nedeniyle tarama testi olarak önerilmemektedir.

Soğuk ürtikerli olgularda atopi sıklığı incelendiğinde, bazı çalışmalarda atopi sıklığı genel popülasyonla benzer bulunurken (8), bazı çalışmalarda ise daha yüksek oranlar bildirilmiştir (15,22,23). Bu çalışmada, soğuk ürtikerli hastalarda genel inhalan panel ile deri prik testleri sonuçlarına göre atopi sıklığı %48 olarak saptandı.

Bazı çalışmalarda serum kriyoproteinlerine ikincil gelişen soğuk ürtikeri olguları bildirilmiştir (24). Bu nedenle, altta yatan bir neden olarak kriyoglobulineminin dışlanması için kriyoglobulin düzeyleri ölçülebilir (25). Kriyoglobulineminin temel klinik belirtisi purpuradır ve hastalar genellikle kutanöz ve sistemik vaskülit belirtileri ve diğer organ tutulumları ile belirti verir (26). Kriyoglobulinemi olgularının %3'ünde soğuk ürtikeri bildirilmiştir (26). Çalışmamızda dört hastada kriyoglobulin düzeyleri çalışıldı, hiçbir hastada pozitiflik saptanmadı.

Sonuç olarak, bu çalışmada gerekli hastalarda buz testinin stimülasyon süresinin 20 dakikaya uzatılmasının testin duyarlılığını arttırdığı ve soğuk ile tetiklenme öyküsü olmayan kronik ürtiker olgularında yanlış pozitifliğe neden olmadığı gösterilmiştir. 5 dakika stimülasyon süresi ile yapılan buz testinin negatif olması durumunda stimülasyon süresi kademeli olarak 20 dakikaya kadar uzatılabilir. Yüksek sistemik reaksiyon ve anafilaksi riski ve soğuk ürtikerli olguların önemli bir kısmına diğer ürtiker formlarının eşlik etmesi göz önüne alınarak tüm kronik ürtiker olgularında tetikleyici faktörler arasında soğuk maruziyeti sorgulanmalıdır. Atipik soğuk ürtikeri olguları arasında lokalize soğuk ürtikeri olgularının saptanması için semptom bölgeleri sorgulanmalı ve gerekli olgularda semptom bölgelerinde buz testleri tekrarlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Şenbaba E, Çatal F, Topal E. Nadir bir fiziksel ürtiker nedeni: Soğuk ürtikeri. *Turkish J Pediatr Dis* 2014;3:159-61.
2. Hochstadter EF, Ben-Shoshan M. Cold-induced urticaria: Challenges in diagnosis and management. *BMJ Case Rep* 2013;2013. pii: bcr2013010441
3. Martinez-Escala ME, Curto-Barredo L, Carnero L, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Temperature thresholds in assessment of the clinical course of acquired cold contact urticaria: A prospective observational one-year study. *Acta Derm Venereol* 2015;95:278-82.

4. Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, Farr RS. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: Recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:417-23.
5. Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider LC. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics* 2004; 113:e313-7.
6. Möller A, Henning M, Zuberbier T, Czarnetzki-Henz BM. Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria. *Hautarzt* 1996;47:510-4.
7. Kutlu A, Aydin E, Goker K, Karabacak E, Ozturk S. Cold-induced urticaria with systemic reactions after hymenoptera sting lasting for 10 years. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:283-4.
8. Doeglas HMG, Rijntjen WJ, Schroder FP, Schirm J. Cold urticaria and virus infections: A clinical and serological study in 39 patients. *Br J Dermatol* 1986;114:311-8.
9. Kranke B, Mayr-Kanhauser S, Aberer W. *Helicobacter pylori* in acquired cold urticaria. *Contact Dermatitis* 2001;44:57-8.
10. Erdoğan T, Akdoğan A, Demir AU, Karakaya G, Kalyoncu AF. Raynaud fenomeni olan hastalarda allerjik hastalıkların sıklığı. *Asthma Allergy Immunol* 2016;14:157-63.
11. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira dos Santos R, et al. Acquired cold urticaria: Clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:241-5.
12. Deza G, Brasileiro A, Bertolin-Corilla M, Curto-Barredo L, Pujol RM, Gimenez-Arnaud AM. Acquired cold urticaria: Clinical features, particular phenotypes and disease course in a tertiary care center cohort. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:918-24.
13. Neittaanmaki H. Cold urticaria: Clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:636-44.
14. Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, Magerl M, Jung J, Maurer M. Peltier effect-based temperature challenge: An improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1224-5.
15. Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, Gregoriou S, Theoharides T, Kalogeromitros D. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: A 10-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1405-11.
16. Visitsuntorn N, Tuchinda M, Arunyanark N, Kerdsomnuk S. Ice cube test in children with cold urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1992;10:111-5.
17. Ducommun J, Morel V, Ribl C, Hauser C. Localized cold-induced urticaria associated with specific immunotherapy for tree pollen allergy. *Allergy* 2008; 63:789-90.
18. Patel R, Wolff A. Localized facial cold urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:79-80.
19. Maddox DE. Regional expression of cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:682.
20. Garcia F, Blanco J, Perez R, Alonso L, Marcos M, Carretero P, et al. Localized cold urticaria associated with immunotherapy. *Allergy* 1998;53:110-1.
21. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 2016;71:780-802.
22. Santaolalla Montoya M, Martinez Molero MI, Santaolalla San Juana F, Baeza ML, Alonso Lebrero E, Zapatero Remon L. Cold urticaria: Review of 12 cases. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002;30:259-62.
23. Buss YL, Sticherling M. Cold urticaria; disease course and outcome – an investigation of 85 patients before and after therapy. *Br J Dermatol* 2005;153:440-1.
24. Claudy A. Cold urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001;6:141-2.
25. Hide M, Hiragun M, Hiragun T. Diagnostic tests for urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014;34:53-72.
26. Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, Tucci FA, Racanelli V. The cryoglobulins: An overview. *Eur J Clin Invest* 2001;31:628-38.