



Diagnosis dan Tatalaksana Urtikaria

Melisa Siannoto

Dokter Umum di RS Santa Clara, Madiun, Jawa Timur, Indonesia

ABSTRAK

Urtikaria adalah kelainan kulit yang ditandai oleh peninggian kulit mendadak dan/atau disertai angioedema. Urtikaria dapat diklasifikasikan berdasarkan durasi dan faktor pencetus. Diagnostik urtikaria meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, tes diagnostik rutin, dan tes diagnostik lanjutan. Tatalaksana urtikaria meliputi identifikasi serta eliminasi faktor penyebab dan terapi simptomatis. Terapi simptomatis lini pertama adalah antihistamin-H1 generasi kedua (non-sedatif). Prognosis urtikaria akut umumnya baik, sedangkan urtikaria kronis prognosinya bervariasi.

Kata kunci: Angioedema, urtikaria, urtikaria akut, urtikaria kronis

ABSTRACT

Urticaria is skin disease characterized by the sudden appearance of wheals and/or angioedema. Urticaria can be classified based on duration and the presence of inducing factors. Diagnostics consists of history, physical examination, routine diagnostic tests, and extensive diagnostics test. Management consists of identification and elimination of the underlying cause and symptomatic treatment. First line symptomatic treatment is non-sedating H1-antihistamine. The prognosis of acute urticaria is good, while the prognosis of chronic urticaria is variable. **Melisa Siannoto.** **Diagnosis and Management of Urticaria**

Keywords: Acute urticaria, angioedema, chronic urticaria, urticaria

PENDAHULUAN

Urtikaria adalah kelainan kulit yang ditandai dengan peninggian kulit yang timbul mendadak dan/atau disertai angioedema; ukurannya bervariasi, biasanya dikelilingi eritema, terasa gatal atau sensasi terbakar, umumnya menghilang dalam 1-24 jam. Angioedema terjadi akibat edema lapisan dermis bagian bawah dan jaringan subkutan, biasanya lebih dirasakan sebagai sensasi nyeri, dan menghilang setelah 72 jam.¹

Urtikaria dapat diklasifikasikan berdasarkan durasi dan faktor pencetus. Berdasarkan durasi, urtikaria dapat diklasifikasikan menjadi urtikaria akut (<6 minggu) dan urtikaria kronis (>6 minggu).¹ Urtikaria harus dibedakan dengan kondisi atau penyakit lain yang menimbulkan peninggian kulit atau angioedema, seperti tes tusuk kulit, reaksi anafilaksis, sindrom auto-inflamasi, dan *hereditary* angioedema.²

Urtikaria mempunyai dampak cukup signifikan terhadap kualitas hidup penderitanya, meskipun sering dianggap ringan.

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi urtikaria di dunia berkisar antara 0,3-11,3% tergantung populasi yang diteliti.¹ Prevalensi hospitalisasi akibat urtikaria dan angioedema makin meningkat di Australia.³ Hospitalisasi akibat urtikaria 3 kali lebih tinggi pada anak usia 0-4 tahun.³ Peningkatan hospitalisasi akibat urtikaria paling sering dijumpai pada usia 5-34 tahun, sedangkan hospitalisasi akibat angioedema tinggi

pada usia >65 tahun.³ Urtikaria lebih sering ditemukan pada wanita usia 35-60 tahun (usia rata-rata 40 tahun).⁴ Di Indonesia, prevalensi urtikaria belum diketahui pasti. Penelitian di Palembang tahun 2007 pada 3000 remaja usia 14-19 tahun, mendapatkan prevalensi urtikaria sebesar 42,78%.⁵ Sebanyak 8-20% populasi diperkirakan pernah atau akan menderita urtikaria dalam perjalanan hidupnya dan sebanyak 0,1% akan berkembang menjadi

Tabel 1. Klasifikasi urtikaria berdasarkan ada/tidaknya faktor pencetus¹

Tipe	Subtipe	Definisi
Urtikaria spontan	Urtikaria spontan akut	Tidak ada faktor pencetus, < 6 minggu
	Urtikaria spontan kronis	Tidak ada faktor pencetus, >6 minggu
Urtikaria fisik	Urtikaria kontak dingin	Faktor pencetus: benda yang dingin/udara/cairan/angin
	Urtikaria kontak panas	Faktor pencetus: panas yang terlokalisir
	Urtikaria dermatografik/ <i>Urticaria factitia</i>	Faktor pencetus: tekanan atau goresan mekanis (timbul setelah 1-5 menit)
	Urtikaria solar	Faktor pencetus: sinar UV dan/atau <i>visible light</i>
	<i>Delayed pressure urticaria</i>	Faktor pencetus: tekanan vertikal (timbul setelah 3-12 jam)
	Urtikaria vibrator	Faktor pencetus: getaran
Urtikaria tipe lain	Urtikaria aquagenik	Faktor pencetus: air
	Urtikaria kolinerjik	Faktor pencetus: peningkatan suhu tubuh akibat olahraga atau makanan pedas
	Urtikaria kontak	Faktor pencetus: kontak dengan bahan yang menyebabkan urtikaria
	Urtikaria yang diinduksi olahraga	Faktor pencetus: olahraga



urtikaria kronis spontan.^{1,6} Prevalensi urtikaria kronis lebih kecil dibandingkan urtikaria akut, yaitu 1,8% pada dewasa dan berkisar antara 0,1-0,3% pada anak.⁷ Prevalensi urtikaria kronis pada dewasa berdasarkan durasinya adalah: 6-12 minggu (52,8%), 3-6 bulan (18,5%), 7-12 bulan (9,4%), 1-5 tahun (8,7%), >5 tahun (11,3%).⁴

KLASIFIKASI

Urtikaria dapat diklasifikasikan berdasarkan durasi dan faktor yang menginduksi (*induced vs spontaneus*). Berdasarkan durasi, urtikaria dibedakan menjadi urtikaria akut dan kronis. Urtikaria akut terjadi <6 minggu, apabila >6 minggu disebut sebagai urtikaria kronis. Klasifikasi berdasarkan durasi penting untuk mengetahui patogenesis dan menentukan terapi. Klasifikasi berdasarkan faktor pencetus, dapat dilihat di tabel 1.¹

GEJALA KLINIS¹

Urtikaria ditandai dengan timbulnya peninggian *pad* kulit dan/atau angioedema secara mendadak. Peninggian kulit pada urtikaria harus memenuhi kriteria di bawah ini:

1. Ditemukan edema sentral dengan ukuran bervariasi, dan bisa disertai eritema di sekitarnya
2. Terasa gatal atau kadang-kadang sensasi terbakar
3. Umumnya dapat hilang dalam 1-24 jam, ada yang < 1 jam.

Angioedema ditandai dengan karakteristik berikut:

1. Edema dermis bagian bawah atau jaringan subkutan yang timbul mendadak, dapat berwarna kemerahan ataupun warna lain, sering disertai edema membran mukosa.
2. Lebih sering dirasakan sebagai sensasi nyeri dibandingkan gatal, dapat menghilang setelah 72 jam.



Gambar 1. Urtikaria pada lengan (A), Angioedema pada mata (B).⁸

PATOGENESIS

Urtikaria adalah penyakit yang diperantarai sel *mast*. Sel *mast* yang teraktivasi akan mengeluarkan histamin dan mediator lain

seperti *platelet activating factor* (PAF) dan sitokin. Terlepasnya mediator-mediator ini akan menyebabkan aktivasi saraf sensoris, vasodilatasi, ekstrasvasasi plasma, serta migrasi sel-sel inflamasi lain ke lesi urtikaria. Pada kulit yang terkena, dapat ditemukan berbagai jenis sel inflamasi, antara lain eosinofil dan/atau neutrofil, makrofag, dan sel T.⁹

Banyak teori etiologi urtikaria, sampai sekarang belum ada yang bisa dibuktikan. Beberapa teori antara lain:

1. Faktor psikosomatis
Dulu urtikaria kronis spontan dianggap disebabkan oleh gangguan cemas, ada beberapa data bahwa gangguan cemas akan memperburuk penyakitnya.¹⁰ Saat ini dapat disimpulkan bahwa kelainan mental (seperti depresi dan kecemasan) akan mempengaruhi kualitas hidup pasien, tetapi bukan penyebab urtikaria.¹
2. Alergi makanan tipe 1
Hubungan antara alergi makanan dan urtikaria kronis masih diperdebatkan. Beberapa ahli tidak menganjurkan eliminasi diet pada pasien urtikaria, tetapi sebagian menemukan perbaikan pada 1/3 pasien urtikaria kronis spontan yang melakukan diet eliminasi.¹¹
3. Autoreaktivitas dan autoimun
Degranulasi sel *mast* akan menyebabkan infiltrasi granulosit (neutrofil, eosinofil, dan basofil), sel T, dan monosit yang akan menyebabkan urtikaria.¹² Jika serum pasien diinjeksikan intradermal ke kulit pasien sendiri, dapat ditemukan infiltrasi sel-sel inflamasi yang pada akhirnya menyebabkan urtikaria, disebut autoreaktivitas, yang ditemukan ± pada 30% pasien.¹ Selain autoreaktivitas, dapat juga ditemukan reaksi autoimun. Pada awalnya, hanya ditemukan adanya IgG terhadap subunit α reseptor IgE pada 5-10% pasien, tetapi berangsur-angsur IgG ini makin banyak ditemukan pada 30-40% pasien urtikaria. IgG akan terikat pada IgE reseptor mengaktifasi jalur komplemen klasik (dilepaskannya C5a), basofil, dan sel *mast*. Meskipun demikian, adanya antibodi ini tidak membuktikan hubungan kausalitas.¹
4. Peran IgE
Terapi dengan anti-IgE (omalizumab) memberikan hasil yang baik.¹³ Oleh karena itu, salah satu etiologi urtikaria dianggap berhubungan dengan IgE.¹

DIAGNOSIS

Diagnosis urtikaria meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, tes diagnostik rutin; tes diagnostik lanjutan dilakukan jika perlu.¹¹ Tujuan diagnosis adalah menentukan tipe dan subtipe urtikaria serta mengidentifikasi etiologi.¹

Urtikaria akut lebih sering dijumpai dan biasanya cepat menghilang, tetapi identifikasi etiologi penting untuk mencegah kekambuhan. Etiologi urtikaria akut sebagian besar dapat diketahui melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik menyeluruh, jarang dibutuhkan pemeriksaan penunjang. Pada anak, etiologi yang sering adalah infeksi virus dan infeksi saluran pernapasan akut (ISPA). Makanan dan obat-obatan, seperti antibiotik dan NSAID (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*), dapat sebagai penyebab pada anak ataupun dewasa. Tes diagnostik hanya diindikasikan apabila dicurigai didasari oleh alergi tipe I.¹

Tabel 2. Pertanyaan terkait urtikaria¹⁴

No	Pertanyaan
1.	Onset
2.	Frekuensi dan durasi
3.	Variasi diurnal
4.	Korelasi dengan riwayat perjalanan, liburan, atau akhir minggu
5.	Bentuk, ukuran, dan distribusi lesi
6.	Ada/tidaknya angioedema
7.	Keluhan, misalnya gatal atau nyeri
8.	Riwayat urtikaria atau atopi, riwayat pada keluarga
9.	Riwayat alergi, infeksi, atau penyakit sistemik yang sedang atau pernah diderita
10.	Penyakit psikosomatis atau psikiatri
11.	Operasi implan
12.	Gangguan pencernaan (lambung/usus)
13.	Induksi oleh agen fisik atau aktivitas fisik
14.	Penggunaan obat-obatan (NSAIDs, injeksi, imunisasi, hormon, laksatif, supositoria, tetes telinga atau mata, dan obat herbal)
15.	Korelasi dengan makanan
16.	Korelasi dengan siklus menstruasi
17.	Kebiasaan merokok
18.	Pekerjaan
19.	Hobi
20.	Stres
21.	Kualitas hidup pasien terkait urtikaria dan efek emosional
22.	Riwayat pengobatan dan respons terhadap pengobatan



Urtikaria kronis mempunyai lebih banyak etiologi dan sub tipe, sehingga selain anamnesis dan pemeriksaan fisik menyeluruh, dibutuhkan tes diagnostik rutin; antara lain darah lengkap, fungsi hati, laju endap darah (LED), dan kadar *C-reactive protein* (CRP). Tes diagnostik lanjutan dipertimbangkan pada urtikaria kronis berat dan persisten untuk identifikasi faktor pencetus dan menyingkirkan diagnosis banding.

Anamnesis penting untuk menegakkan diagnosis, meliputi hal-hal seperti pada tabel 2.

Tes dermografisme untuk diagnosis urtikaria dermografik. Tes diagnostik rutin dan lanjutan dapat dilihat pada tabel 3.

Urtikaria, terutama tipe kronis, dapat mengganggu kualitas hidup. Salah satu kriteria penilaian kualitas hidup adalah *Urticaria activity score* (Tabel 4).

TATALAKSANA

Di Indonesia, sampai saat ini belum ada pedoman terapi untuk urtikaria. Sebagian besar institusi menganut pedoman terapi EEACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*)/GA²LEN (*the Global Allergy and Asthma European Network*)/EDF (*the European Dermatology Forum*)/WAO (*World Allergy Organization*) yang diadopsi oleh AADV (*Asian Academy of Dermatology and Venereology*) untuk urtikaria kronis di Asia pada tahun 2010.¹⁵

Tatalaksana urtikaria, baik akut maupun kronis terdiri dari 2 hal utama, yaitu:¹⁶

1. Identifikasi dan eliminasi faktor penyebab atau pencetus
2. Terapi simptomatis

Identifikasi dan Eliminasi Faktor Penyebab/Pencetus

Identifikasi faktor penyebab membutuhkan diagnostik yang menyeluruh dan tepat. Jika didapatkan perbaikan setelah eliminasi faktor diduga penyebab, faktor ini baru bisa disimpulkan sebagai penyebab jika terjadi kekambuhan setelah tes provokasi.¹⁶

Terapi Simptomatis

Tujuan utama terapi adalah menghilangkan keluhan. Panduan terapi menurut EEACI/GA²LEN/EDF/WAO dapat dilihat pada gambar 2.¹⁴

Tabel 3. Tes diagnostik yang direkomendasikan menurut tipe dan sub tipe

Tipe	Subtipe	Tes Diagnostik Rutin	Tes Diagnostik Lanjutan
Urtikaria spontan	Urtikaria spontan akut	Tidak ada	Tidak ada
	Urtikaria spontan kronis	Darah lengkap, LED/CRP	Tes untuk: (i) penyakit infeksi (misalnya <i>Helicobacter pylori</i>); (ii) alergi tipe I; (iii) autoantibodi fungsional; (iv) hormon tiroid & autoantibodi; (v) <i>skin tests</i> termasuk tes fisik; (vi) diet bebas pseudoalergen selama 3 minggu & triptase; (vii) biopsi lesi kulit dan <i>skin test serum autologus</i>
Urtikaria fisik	Urtikaria kontak dingin	Tes provokasi terhadap dingin & tes ambang batas	Darah lengkap, LED atau CRP untuk menyingkirkan penyakit lain, terutama infeksi
	Urtikaria kontak panas	Tes provokasi terhadap panas & tes ambang batas	Tidak ada
	Urtikaria dermografik/ <i>urticaria factitia</i>	Tes dermografisme	Darah lengkap, LED/CRP
	Urtikaria solar	Sinar UV atau <i>visible light</i> dengan panjang gelombang yang berbeda	Bedakan dengan dermatosis akibat cahaya yang lain
	<i>Delayed pressure urticaria</i>	<i>Pressure test</i> (0,2-1,5kg/cm ² selama 10-20 menit)	Tidak ada
Urtikaria tipe lain	Urtikaria aquagenik	Tempelkan kain basah dengan suhu sesuai suhu badan selama 20 menit	Tidak ada
	Urtikaria kolinergik	Olahraga dan provokasi dengan mandi air panas	Tidak ada
	Urtikaria kontak	Uji tusuk atau tempel yang dibaca setelah 20 menit	Tidak ada
	Urtikaria yang diinduksi olahraga	Berdasarkan adanya riwayat olahraga, bisa disertai tidak dengan makan sebelumnya, tetapi tidak setelah mandi air panas	Tidak ada

Tabel 5. Manajemen urtikaria menurut *guideline* EAACI/GA²LEN/EDF/WAO¹⁰

Subtipe	Terapi	Terapi Alternatif
Urtikaria akut spontan	Antihistamin-H1 non-sedatif	<i>Prednisolone</i> 2x20 mg/hari selama 4 hari
Urtikaria kronis spontan	Antihistamin-H1 non-sedatif	<i>Prednisolone</i> 50 mg/hari selama 3 hari; antihistamin-H2 dosis tunggal selama 5 hari
	Tingkatkan dosis sampai 4x (apabila tidak membaik setelah 2 minggu)	Kombinasi antihistamin H-1 non-sedatif dengan antihistamin-H2 (<i>Cimetidine</i>). Monoterapi: Antidepresan trisiklik (<i>doxepin</i>), Ketotifen, <i>Hydroxychloroquine</i> , <i>Dapsone</i> , <i>Sulfasalazine</i> , <i>Methotrexate</i> , Kortikosteroid Pilihan terapi lain Terapi kombinasi: Antihistamin-H1 non-sedatif dan Stanazolol Antihistamin-H1 non-sedatif dan Zafirhikast Antihistamin-H1 non-sedatif dan Mikofenolat mofetil Antihistamin-H1 non-sedatif dan <i>narrowband UV-B</i> Antihistamin-H1 non-sedatif dan Omalizumab Monoterapi: <i>Oxatomide</i> , Nifedipin, Warfarin, Interferon, Plasmafaresis Imunoglobulin, Injeksi <i>whole blood autologus</i>
Urtikaria fisik	Menghindari stimulus	-
Urtikaria dermografisme simptomatis	Antihistamin-H1 non-sedatif	Ketotifen; <i>narrowband UV-B</i>
<i>Delayed pressure urticaria</i>	Antihistamin-H1 non-sedatif (<i>cetirizine</i>)	Terapi kombinasi: Montelukast dan antihistamin-H1 non-sedatif (Loratadine) Monoterapi: <i>Prednisolone</i> 20-40mg Pilihan terapi lain Terapi kombinasi: Ketotifen dan <i>nimesulide</i> Monoterapi: Klobetasol propionat topikal, <i>Sulfasalazine</i>
Urtikaria dingin	Antihistamin-H1 non-sedatif Tingkatkan dosis sampai 4x lipat	Dicoba dengan <i>penicillin i.m/p.o</i> atau doksisisiklin p.o Induksi toleransi fisik Pilihan terapi lain <i>Cyproheptadine</i> , Ketotifen, Montelukast
Urtikaria solar	Antihistamin-H1 non-sedatif	Induksi toleransi fisik Pilihan terapi lain Plasmafaresis - PUVA, fotofaresis, pertukaran plasma, IVIGs, Omalizumab
Urtikaria kolinergik	Antihistamin-H1 non-sedatif Tingkatkan dosis sampai 4x lipat bila perlu	" <i>Exercise tolerance</i> " Pilihan terapi lain Ketotifen, Danazol Omalizumab



1. Antihistamin¹

Antihistamin-H1 non-sedatif/ generasi kedua (*azelastine, bilastine, cetirizine, desloratadine, ebastine, fexofenadine, levocetirizine, loratadine, mizolastine, dan rupatadine*) memiliki efikasi sangat baik, keamanan tinggi, dan dapat ditoleransi dengan baik, sehingga saat ini digunakan sebagai terapi lini pertama. Apabila keluhan menetap dengan pemberian antihistamin-H1 non-sedatif selama 2 minggu, dosis antihistamin-H1 non-sedatif dapat ditingkatkan sampai 4 kali lipat dosis awal yang diberikan (**Gambar 2**).

Antihistamin generasi pertama sudah jarang digunakan, hanya direkomendasikan sebagai terapi tambahan urtikaria kronis yang tidak terkontrol dengan antihistamin generasi kedua. Antihistamin generasi pertama sebaiknya diberikan dosis tunggal malam hari karena mempunyai efek sedatif.

2. Antagonis H2

Antagonis H2 (*cimetidine*) diberikan dalam kombinasi dengan antagonis H1 pada urtikaria kronis. Meskipun efikasinya rendah, beberapa ahli berpendapat bisa diberikan sebelum terapi lini kedua.¹

3. Antagonis reseptor leukotrien

Bukti efektivitas terapi ini masih terbatas, dan tingkat rekomendasinya rendah. Dari beberapa penelitian, disimpulkan bahwa terapi ini hanya bermanfaat pada urtikaria kronis spontan yang berhubungan dengan aspirin atau *food additives*, tetapi tidak bermanfaat pada urtikaria kronis lain.¹⁶ Terapi ini dapat dicoba pada pasien yang tidak merespons pengobatan antihistamin.

4. Kortikosteroid

Kortikosteroid digunakan hanya pada urtikaria akut atau eksaserbasi akut urtikaria kronis.¹⁴ Belum ada konsensus yang mengatur pemberian kortikosteroid, disarankan dalam dosis terendah yang memberikan efek dalam periode singkat.¹⁸ Salah satu kortikosteroid yang disarankan adalah prednison 15 mg/hari, diturunkan 1 mg setiap minggu.¹

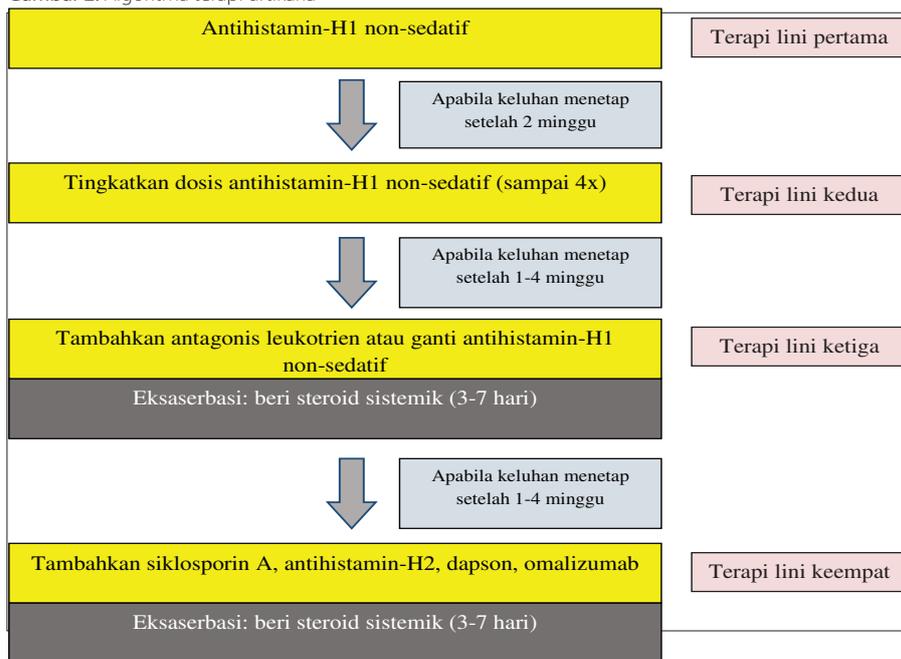
5. Agen anti-inflamasi

Meskipun bukti efikasinya masih terbatas, terapi ini dapat dipertimbangkan karena harganya terjangkau dan efek sampingnya minimal, antara lain menggunakan

Tabel 4. *Urticaria activity score*¹⁴

Skor	Urtika	Gatal
0	Tidak ada	Tidak ada
1	Ringan (<20 urtika/24 jam)	Ringan (ada rasa gatal tetapi tidak mengganggu)
2	Sedang (20-50 urtika/24 jam)	Sedang (rasa gatal yang mengganggu, tetapi tidak mempengaruhi tidur atau aktivitas sehari-hari)
3	Berat (>50 urtika/24 jam atau urtika yang berkonfluens pada 1 area luas)	Berat (rasa gatal yang hebat, mengganggu dan mempengaruhi tidur atau aktivitas sehari-hari)

Gambar 2. Algoritma terapi urtikaria¹⁵



dapson, *sulfasalazine*, hidroksiklorokuin, dan kolkisin.¹

6. Imunosupresan

Imunosupresan yang saat ini digunakan adalah *inhibitor* kalsineurin (siklosporin). Imunosupresan lain (azatioprin, metotreksat, siklofosfamid, dan mikofenolat mofetil) dapat dipertimbangkan untuk urtikaria kronis yang tidak merespons antihistamin generasi pertama.¹

7. Agen biologis

Obat baru yang sekarang mulai digunakan adalah omalizumab. Omalizumab dianggap bisa menjadi obat pilihan beberapa tahun lagi, tetapi mahal dan efek samping jangka panjang masih belum diketahui.¹

PROGNOSIS

Prognosis urtikaria akut umumnya baik, bisa hilang dalam 24 jam. Urtikaria akut hampir tidak pernah menimbulkan kematian, kecuali bila disertai angioedema saluran napas bagian atas. Pada anak-anak, 20-30% urtikaria akut akan berkembang menjadi urtikaria kronis dan

angka hospitalisasi meningkat 3 kali lipat pada usia 0-4 tahun.^{1,3} Prognosis urtikaria kronis lebih bervariasi. Sebanyak 30-50% remisi spontan, 20% dalam 5 tahun, dan 20% akan menetap setelah 5 tahun.¹

SIMPULAN

Urtikaria adalah kelainan kulit yang banyak dijumpai, jarang berbahaya, umumnya menghilang sendiri. Urtikaria berdasarkan durasi dibedakan menjadi urtikaria akut (<6 minggu) dan urtikaria kronis (>6 minggu). Berdasarkan ada/tidaknya faktor pencetus, dibedakan menjadi urtikaria spontan, urtikaria yang disebabkan agen fisik, dan urtikaria tipe lain.

Diagnostik meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, tes diagnostik rutin, dan tes diagnostik lanjutan apabila diperlukan. Tatalaksana meliputi identifikasi serta eliminasi faktor penyebab dan terapi simptomatis. Prognosis urtikaria akut pada umumnya baik, sedangkan urtikaria kronis prognosinya bervariasi.



DAFTAR PUSTAKA

1. Borges MS, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: A worldwide perspective. *WAO Journal* [Internet]. 2012 [cited 2016 May 13];5:125-47. Available from: <http://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1097/WOX.0b013e3182758d6c>
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2013 [cited 2016 May 13]. Available from: <http://www.ga2len.net/PDF/Guideline.pdf>
3. Poulos LM, Waters AM, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):878-84.
4. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2004;14(3):214-20.
5. Tjekyan S. Prevalensi urtikaria di kota Palembang tahun 2007 (the prevalence of urticaria in Palembang 2007). *Jurnal Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin* 2012;20(1):1-6
6. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:664-72
7. Greenberger PA. Chronic urticaria: New management options. *WAO Journal* [Internet]. 2014 [cited 2016 May 13];7:31. Available from: <http://www.waojournal.org/content/7/1/31>
8. Kaplan AP. Urticaria and angioedema: Synopsis [Internet]. 2014 [cited 2016 December 1]. Available from: http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/urticaria/urticariasyopsis.php
9. Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy*. 2011;66(8):1107-13. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02570.x.
10. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Umet clinical needs in chronic spontaneous urticaria: A Galen task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-30. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x.
11. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen diet on chronic spontaneous urticaria: A prospective trial. *Allergy*. 2010;65(1):78-83. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02130.x.
12. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP. Th1/Th2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: Comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:694-700
13. Eckman JA, Sterba PM, Kelly D, Alexander V, Liu MC, Bochner BS, et al. Effects of omalizumab on basophil and mast cell responses using an intranasal cat allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:889-95
14. Zuberbier T. A summary of the new international EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guidelines in urticaria. *WAO Journal* [Internet]. 2012 [cited 2016 May 13]; 1-5. Available from: http://download.springer.com/static/pdf/420/art%253A10.1186%252F1939-4551-5-S1-S1.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fwaojournal.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2F1939-4551-5-S1-S1&token2=exp=1463108162~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F420%2Fart%25253A10.1186%25252F1939-4551-5-S1-S1.pdf*~hmac=382c55a89d7b5c892d12b6e8bddf710691e01464b19b0d61eb1dd99151d0bca6
15. Asian Academy of Dermatology and Venerology. AADV asian consensus guideline for management of chronic urticaria: Special Proceedings from the 19th RCD [Internet]. 2010 Oct. Available from: http://asianderm.org/download/AADV_booklet01.pdf
16. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: Management of urticaria. *Allergy* [Internet]. 2009 [cited 2016 May 14];64:1427-43. Available from: www.ga2len.net/464D9d01.pdf
17. Reimers A, Pichler C, Helbling A, Pichler WJ, Yawalkar N. Zafirlukast has no beneficial effects in the treatment of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1763-8
18. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: A retrospective analysis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2010;20:386-90