

PERAN VITAMIN D PADA URTIKARIA

Lifesia Natali Lidjaja¹, Harijono Kariosentono^{1,2*}

1) Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

2) Fakultas Kedokteran Universitas Darussalam Gontor

Article history:

Article history:

Received November 30, 2024

Received in revised form December 5, 2024

Accepted December 13, 2024

KEYWORDS:

Skin,

Preterm infants,

Topical oil

KATA KUNCI:

Kulit,

Bayi preterm,

Minyak topikal

*Corresponding Author:

harijonokariosentono@fk.unida.gontor.ac.id

ABSTRACT

Urticaria (hives) is a skin reaction in the form of a rash, patches or bumps that appear red and itchy. Urticaria is divided into two based on the duration of occurrence, which is acute urticarial (AU) with a duration of <6 weeks and chronic urticaria (CU) with a duration of more than 6 weeks. Acute urticaria is often associated with infection or food or drug intake. Chronic urticaria can occur spontaneously, known as chronic spontaneous urticaria (CSU), when no specific trigger is found. Chronic urticaria can also be associated with systemic disorders or can be induced by obvious stimuli, called chronic induced urticaria (CIndU). Vitamin D is a potential immunomodulator as an alternative therapy for urticaria. The role of vitamin D by modulating the immune system through its active metabolite 1,25(OH)₂D, which is indicated by the presence of vitamin D receptors on T cells, B cells, macrophages, monocytes and dendritic cells. Vitamin D supplementation in patients with CU who were deficient in vitamin D significantly reduced the severity of the disease. In patients with vitamin D deficiency, the dose of administration is 7000-10,000 IU/day (175- 250 mcg/day) or 50,000 IU/week (1250 mcg/week), with a duration of 1-3 months and monitoring of serum vitamin D levels at least 8-12 weeks after the first dose is given. The use of high doses of vitamin D (28000 IU/week) as adjunctive therapy has been shown to reduce the severity of CU symptoms and the dose of allergy medication.

ABSTRAK

Urtikaria (biduran) adalah reaksi pada kulit berupa ruam, bercak atau benjolan yang timbul berwarna merah dan gatal. Urtikaria dibagi menjadi dua berdasarkan durasi terjadinya yaitu urtikaria akut (*acute urticarial/AU*) dengan durasi <6 minggu dan urtikaria kronis (*chronic urticaria/CU*) dengan durasi >6 minggu. Urtikaria akut sering dikaitkan dengan infeksi atau asupan makanan maupun obat. Urtikaria kronis dapat terjadi secara spontan, disebut urtikaria spontan kronis (CSU), bila tidak ditemukan pemicu spesifik. Urtikaria kronis dapat pula berhubungan dengan kelainan sistemik atau dapat diinduksi oleh rangsangan yang jelas, disebut urtikaria kronis yang diinduksi (CIndU). Vitamin D merupakan imunomodulator yang potensial sebagai alternatif terapi urtikaria. Peran vitamin D dengan memodulasi sistem imun melalui metabolit aktifnya 1,25(OH)₂D, yang ditunjukkan dengan adanya reseptor vitamin D pada sel T, sel B, makrofag, sel monosit dan sel dendritik. Suplementasi vitamin D pada pasien dengan CU yang kekurangan vitamin D secara signifikan menurunkan tingkat keparahan penyakit. Pasien dengan defisiensi vitamin D, dosis pemberian adalah 7000-10.000 IU/hari (175- 250 mcg/hari) atau 50.000 IU/minggu (1250 mcg/minggu), dengan durasi 1-3 bulan dan pemantauan kadar vitamin D dalam serum minimal 8-12 minggu setelah dosis pertama diberikan. Penggunaan dosis tinggi vitamin D (28000 IU/minggu) sebagai terapi tambahan memiliki hasil dalam mengurangi keparahan gejala CU dan dosis obat alergi yang dibutuhkan.

INTRODUCTION

Urtikaria merupakan penyakit dimana terjadi edema (bengkak) lokal yang timbul secara mendadak dan menghilang secara perlahan,

berwarna kemerahan dan pucat, meninggi di permukaan serta sekitarnya dikelilingi halo (bulatan).¹ Insiden urtikaria seumur hidup di seluruh dunia diperkirakan lebih tinggi dari 20%.

Pada tahun 2017, prevalensi urtikaria diperkirakan mencapai 86 juta kasus dengan insiden tahunan mencapai 160 juta kasus di seluruh dunia. Setiap subtipe urtikaria memiliki prevalensi sendiri-sendiri pada populasi yang berbeda. Prevalensi urtikaria akut (*acute urticarial/AU*) paling tinggi pada anak usia <5 tahun. Sementara pada urtikaria kronis, terutama urtikaria spontan kronis (*chronic spontaneous urticaria/CSU*) paling banyak terjadi pada wanita berusia >30 tahun. Pasien dengan CSU terjadi pada usia yang lebih tua daripada pasien dengan urtikaria kronis yang diinduksi (*chronic inducible urticaria/CIndU*) dengan usia rata-rata 30-70 tahun berbanding 20-40 tahun dan memiliki usia onset penyakit yang lebih tua yaitu 30-50 tahun berbanding 20-35 tahun. Pada orang dewasa, semua jenis urtikaria lebih banyak terjadi pada wanita daripada pria, kecuali urtikaria kolinergik (*cholinergic urticaria/CholU*), yang lebih menonjol pada orang dewasa pria dan anak-anak.^{2,3}

Menurut *World Allergy Organization* (WAO), urtikaria adalah kondisi umum di dunia yang dalam beberapa tahun mengalami kenaikan jumlah pasien yang dirawat di rumah sakit. Diperkirakan 20% orang mengalami urtikaria akut dalam hidupnya dan 1-3% berkembang menjadi urtikaria kronis.⁴ Semua etnis dapat terkena urtikaria, namun prevalensi urtikaria akut (AU) dan urtikaria kronis (CU) lebih tinggi pada pasien nonkulit putih dalam beberapa penelitian.²

Etiologi urtikaria bersifat sangat heterogen karena melibatkan interaksi yang kompleks antara sinyal pengaktifan sel mast, ketidakseimbangan makrofag *T-helper 1/Thelper-2* (Th1 /Th2) dan cacat pada fungsi T regulator yang semuanya memiliki kemungkinan dan berkontribusi terhadap peradangan sistemik.⁵ Penyebab urtikaria kronis sekitar 70—80% belum diketahui dan disebut sebagai urtikaria spontan kronis (idiopatik). Walaupun sebagian besar belum diketahui, patogenesis urtikaria berhubungan dengan sel mast, basofil dan berbagai sitokin yang salah satunya adalah histamin. Oleh karena itu, obat antihistamin

dan kortikosteroid direkomendasikan sebagai terapi urtikaria. Tatalaksana CU dengan menggunakan terapi yang direkomendasikan hanya bertujuan untuk mencegah dan mengontrol gejala yang muncul. Beberapa tahun ini, para peneliti mulai mencari alternatif terapi CSU. Diketahui bahwa vitamin D merupakan imunomodulator yang potensial sebagai alternatif terapi urtikaria.⁴

Vitamin D berperan dalam sistem imunitas bawaan dan adaptif. Vitamin D merangsang ekspresi antimikroba, menekan maturasi sel dendritik, menurunkan sekresi sitokin proinflamasi, menekan respon inflamasi dengan menghambat sel T, serta menghambat fungsi limfosit B yang mengakibatkan penurunan fungsi imunoglobulin E (IgE). Vitamin D juga berpengaruh pada proliferasi, diferensiasi dan fungsi sel mast.⁴

Banyak penelitian yang mengaitkan penurunan level vitamin D dalam serum dengan berbagai penyakit alergi seperti alergi makanan, rhinitis alergi, asma, dermatitis atopik dan urtikaria. Defisiensi vitamin D dapat mengakibatkan peradangan berlebihan yang mengarah kepada degranulasi serentak sel mast yang berkontribusi dalam patogenesis alergi, salah satunya urtikaria. Oleh karena itu, vitamin D merupakan salah satu faktor yang berkaitan dengan terjadinya urtikaria.⁴ Tujuan dari penulisan tinjauan pustaka ini adalah membahas dan mempelajari lebih lanjut tentang peran vitamin D pada urtikaria.

METODE

Metode penulisan artikel ini menggunakan pendekatan tinjauan literatur dengan menganalisis dan mensintesis informasi dari berbagai sumber ilmiah yang relevan, seperti jurnal penelitian, buku teks, dan artikel ulasan. Data literatur dikumpulkan melalui pencarian di database terpercaya, antara lain ScienceDirect, PubMed, dan NCBI, dengan menggunakan kata kunci "*uticaria*," "*vitamin D*," "*hives*," "*acute urticaria*," dan "*chronic urticaria*."

Literatur yang dipilih dianalisis secara kualitatif untuk mengidentifikasi elemen-elemen utama, seperti urtikaria, vitamin D, biduran, urtikaria akut, dan urtikaria kronis. Hasil literatur disintesis untuk mengidentifikasi temuan utama dan gap penelitian yang dapat dijadikan dasar pengembangan diskusi.

TINJAUAN PUSTAKA

Etiologi dan Klasifikasi Urtikaria

Urtikaria didefinisikan sebagai kelainan kulit yang ditandai oleh edema kulit atau mukosa lokal yang bersifat sementara dengan area kemerahan atau eritema yang disertai sensasi gatal dan umumnya berkurang dalam satu hari.⁶ Urtikaria diakibatkan oleh aktivasi dan degranulasi sel mast kulit, kemudian diikuti oleh pelepasan histamin dan mediator lain yang menyebabkan aktivasi saraf sensorik, vasodilatasi, ekstrasvasasi plasma dan pembentukan jaringan. Proses ini menyebabkan timbulnya tanda dan gejala yang khas dari penyakit ini yaitu kulit bentol (urtika/wheal) dan/atau angioedema.²

Urtikaria dibagi menjadi dua berdasarkan durasi terjadinya yaitu urtikaria akut (AU) dengan durasi <6 minggu dan urtikaria kronis (CU) dengan durasi > 6 minggu. Urtikaria akut sering dikaitkan dengan infeksi atau asupan makanan maupun obat. Urtikaria kronis dapat terjadi secara spontan, disebut urtikaria spontan kronis (CSU), bila tidak ditemukan pemicu spesifik. Urtikaria kronis dapat pula berhubungan dengan kelainan sistemik atau dapat diinduksi oleh rangsangan yang jelas, disebut urtikaria kronis yang diinduksi (CIndU).⁷ Pada urtikaria spontan, tanda dan gejala muncul tanpa dipicu dan memang tidak ada pemicu yang pasti meskipun telah diketahui bahwa stres, infeksi dan faktor pemicu lainnya dapat meningkatkan aktivitas penyakit pada beberapa pasien. Pada CIndU, tanda dan gejala disebabkan oleh sub tipe pemicu yang spesifik dan pasti, misalnya disebabkan oleh dingin yang disebut urtikaria dingin (*ColdU*). Urtikaria spontan lebih sering terjadi dibandingkan urtikaria yang diinduksi dan

keduanya dapat terjadi bersamaan pada pasien yang sama.²

Berbagai faktor terjadinya urtikaria termasuk iritasi fisik, alergen udara, makanan dan bahan tambahan makanan, alergen kontak, obat-obatan serta patogen infeksius telah ditemukan menjadi faktor risiko kejadian pada urtikaria, namun faktor kunci yang mempengaruhi remisi jangka panjang urtikaria saat ini masih belum jelas. Saat ini, alat klinis kuantitatif dan kualitatif digunakan untuk mengukur tingkat keparahan manifestasi klinis. Pengukuran tersebut, termasuk skor aktivitas urtikaria (*Urticaria Activity Score/UAS*), skor keparahan urtikaria (*Urticaria Severity Score/USS*), kuesioner kualitas hidup angioedema (*Angioedema Quality of Life questionnaire AEQoL*), kuesioner kualitas hidup urtikaria kronis (*Chronic Urticaria Quality of Life questionnaire/CU-QoL*) baik dalam penelitian observasional maupun klinis, telah berkontribusi untuk mendefinisikan efek urtikaria dengan lebih baik.⁵

Patofisiologi Urtikaria

Sel mast kulit memiliki peran sentral dalam patogenesis urtikaria dan ditemukan di dermis papiler bagian atas, dermis dalam dan subkutis dengan sebagian besar berada di sekitar pembuluh darah kulit dan saraf sensorik. Aktivasi ini akan menimbulkan degranulasi sehingga menimbulkan reaksi seperti pruritus (gatal) dan/atau angioedema.⁸ Urtikaria dibedakan menjadi 3 macam yakni urtikaria akut, urtikaria spontan kronis, dan urtikaria k kronis yang diinduksi. Perbandingan macam-macam urtikaria dapat dilihat pada **Tabel 1**.

A. Urtikaria Akut (*Acute Urticarial AU*)

Patogenesis AU masih belum diketahui dengan jelas. Urtikaria spontan akut, biduran dan/atau angioedema pada pasien dengan anafilaksis telah dijelaskan sebagai akibat dari reaksi hipersensitivitas tipe I terhadap makanan, obat-obatan dan alergen lainnya. Hipersensitivitas tipe I, juga dikenal sebagai reaksi yang dimediasi

oleh IgE langsung, menggambarkan interaksi antara eksoalergen dan kompleks antibodi IgE yang sudah ada sebelumnya yang terikat pada reseptor afinitas tinggi untuk imunoglobulin / Fc-epsilon-RI (FccRI) pada sel mast dan basofil yang mengarah pada aktivasi dan degranulasi sel. Urtikaria yang diinduksi obat antiinflamasi **non** steroid (OAINS) dan/atau angioedema diperantarai oleh IgE atau diperantarai oleh sel T atau karena penghambatan farmakologis siklooksigenase 1 (COX1) dan peningkatan kadar sisteinil leukotrien. Urtikaria kontak akut dapat terjadi sebagai respons terhadap kontak langsung dengan alergen yang telah mengalami sensitisasi sebelumnya dan zat urtikariogenik tanpa sensitisasi sebelumnya, misalnya setelah menyentuh tanaman.^{2,9,10}

B. Urtikaria Spontan Kronis (*Chronic spontaneous urticarial/CSU*)

Penyebab dan patogenesis CSU belum diketahui dengan jelas. Pelepasan histamin serta aktivasi komplemen diduga penyebab CSU. Berbagai sitokin yang terlibat pada urtikaria juga diyakini sebagai patogenesis CSU diantaranya *Interleukin* (IL)-4, IL-10, IL-17, IL-23 dan *transforming growth factor beta* (TGF- β).⁴

Penelitian oleh Degirmenci dkk dalam Izzah dkk (2021) menyampaikan bahwa CSU berkaitan dengan disregulasi respon imunitas yang menyebabkan ketidakseimbangan sitokin. Hal tersebut dibuktikan dengan penurunan kadar IL-4, IL-17, IL-23 dan IL-10 secara signifikan. Penurunan IL-4 pada pasien CSU mungkin mengindikasikan adanya penurunan fungsi sel Th1 dan sel Th2.⁴

Interleukin 10 merupakan sitokin anti-inflamasi yang diproduksi oleh sel T regulator (Treg) yang berfungsi menekan respon imun, mengontrol inflamasi yang dimediasi oleh Th2 dengan menghambat fungsi sel. Terdapat sitokin yang memperkuat sel Treg, yaitu TGF-P. *Transforming growth factor beta* (TGF-(3) berperan sebagai sitokin anti-inflamasi dengan cara menghambat kerja sel mast, menekan ekspresi

FccRI dan IgE pada permukaan sel mast dan menghambat pengeluaran mediator dari sel mast. Penurunan IL-10 dan TGF-13 mendukung dugaan adanya defek pada sel Treg pasien. Karakteristik dan peran sel Treg pada pasien CSU belum dapat dipastikan. Pasien kemungkinan memiliki abnormalitas pada sel Treg.⁴

Interleukin 17 merupakan sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan oleh sel Th17. Fungsi dari sel Th17 dipertahankan oleh IL-23. Interleukin 23 juga berperan untuk mengaktifkan respon inflamasi awal dengan cara menginduksi produksi IL-17 secara langsung. Penurunan kadar IL-17 dan IL-23 pada pasien CSU menunjukkan bahwa respon imun yang diperantarai Th17 tidak terlalu berperan pada patogenesis CSU. Namun, beberapa penelitian lainnya menyampaikan bahwa IL-17 terlibat dalam pasien dengan CSU.⁴ Patogenesis CSU sangat kompleks dan belum bisa dijelaskan dengan baik. Perubahan sitokin mungkin berperan pada patogenesis CSU. Penurunan IL-4, IL-10 dan TGF-P menunjukkan bahwa terdapat penurunan fungsi sel Th 1, Th2 dan Treg pada pasien dan memperkuat dugaan mengenai disregulasi imunitas yang berperan pada patogenesis CSU. Peningkatan IL-17 dan IL-23 menunjukkan adanya inflamasi yang terus terjadi pada pasien CSU, meskipun hal ini masih kontroversial dan membutuhkan penelitian lebih lanjut.⁴

C. Urtikaria Kronis yang Diinduksi (*Chronic Inducible Urticaria/CIndU*)

Sebagian besar patogenesis pada CIndU masih belum diketahui. Aktivasi sel mast yang dimediasi oleh IgE autoalergik dapat ditemukan pada dermatografik simtomatik, ColdU, urtikaria solar dan ChoIU. Autoantibodi IgE dapat diproduksi oleh protein yang diturunkan dari kulit yang dilepaskan pada saat stimulasi misalnya oleh dingin. Pada urtikaria solar, telah ditemukan perubahan molekuler kromofor oleh radiasi elektromagnetik matahari dan pengikatannya pada IgE yang terikat pada permukaan pada sel mast

yang mengarah pada aktivasi. Pada CholU, blokade saluran kelenjar keringat dapat menyebabkan refluks keringat dan kebocoran ke dalam dermis yang menginduksi gejala-gejala CholU karena produksi antigen keringat. Immunoglobulin E spesifik terhadap *Malassezia globosa* sebagai antigen keringat (MGL_1304) diidentifikasi dalam serum beberapa pasien dengan CholU.² Mekanisme lain yang ditemukan dalam CholU adalah

berkurangnya ekspresi reseptor kolinergik M3 (CHRM3) pada sel epitel kelenjar keringat ektrin yang mengarah pada pelepasan asetilkolin dengan degranulasi yang diperantarai oleh asetilkolin pada sel mast yang berdekatan. Pada pasien dengan *heat urticaria/urtikaria* panas, beberapa kasus reaksi positif pada pengujian intradermal dengan serum autologus yang dipanaskan mungkin mengandung IgE terdenaturasi dan komplemen yang tidak aktif.²

Tabel 1. Perbandingan macam-macam urtikaria²

Parameter	AU	CSU	CIndU
Durasi (minggu)	≤6	>6	>6
Prevalensi (%)	≤14	0,02 - 2,7	0,05 - 1,5
Rasio remisi 1 tahun (%)	~60-90	10 - 80	0 - 49
Dominansi jenis kelamin	Perempuan	Perempuan	Perempuan;Laki-laki pada CholU
Usia onsets	Semua usia, paling sering pada anak usia < 5 tahun	Anak: 6 – 9 tahun Dewasa: 30 – 50 tahun	Anak: 4-12 tahun Dewasa: 2-35 tahun CholU: 10-30 tahun
Etiologi	Idiopatik, infeksi, obat-obatan, makanan, gigitan serangga, alergen inhalan, faktor fisik	Idiopatik, autoimun, jarang disebabkan karena infeksi, kanker, hipotiroid, hipertroid, penyakit reumatik, <i>hipersensitivitas tipe 1</i>	Pemicu sub tipe-spesifik seperti dingin, panas, tekanan, ultraviolet dan cahaya tampak, getaran, air, keringat, alergen kontak
Faktor risiko	Kepadatan	Penyakit tiroid autoimun	Tidak diketahui, kemungkinan faktor lingkungan seperti suhu atau iklim
Pemicu	yang tinggi, riwayat penyakit alergi pada diri sendiri maupun orangtua Beragam	Tidak pasti, tidak spesifik, contohnya stres, OAINS atau makanan	Pasti, spesifik
Patogenesis	Tidak diketahui, reaksi alergi, inhibisi COX 1	Autoimun, infiltrasi sel, aktivasi sistem koagulasi dan komplemen	Beragam tergantung sub tipe, imunologi maupun non-imunologi
Frekuensi gejala	Biasanya setiap hari atau setelah paparan faktor penyebab	Harian atau hampir setiap hari atau intermiten	Ketika ada pemicu
Komorbidity//penyakit komorbid yang sering terjadi	Infeksi	CIndU, penyakit autoimun, terutama tiroiditis, gangguan kesehatan mental	CSU, penyakit alergi
Tes skrining dasar	Tidak ada	<i>Diff-count</i> darah, LED, CRP, IgG anti-TPO dan IgE	Tes provokasi

Keterangan tabel: CholU: *cholinergic urticaria*, CIndU: *chronic inducible urticaria*, COX1: *cyclooxygenase 1*, CRP: *C-reactive protein*, CSU: *chronic spontaneous urticaria*, CU: *chronic urticaria*, DPU: *delayed pressure urticaria*, LED: laju endap darah, TPO : tiroid peroksidase, OAINS: obat anti inflamasi non steroid.

Angioedema getaran hereditas (*hereditary vibratory angioedema*) dapat muncul sebagai varian

dominan autosomal karena mutasi *gain-of-function* pada adhesi *G-protein-coupled receptor* E2 (ADGRE2) yang terletak di sel mast, yang dapat mengurangi interaksi penghambatan antara subunit α dan subunit β reseptor ini yang menyebabkan kepekaan sel mast terhadap degranulasi yang diinduksi oleh getaran.²

Urtikaria tekanan tertunda (*delayed pressure urticaria/DPU*) diperkirakan terjadi melalui mekanisme non-imunologis dengan keterlibatan banyak mediator pro-inflamasi selain histamin, misalnya IL-1, IL-6, IL-3 dan *tumor necrosis factor* (TNF). Berbeda dengan CIndU lainnya, DPU menunjukkan infiltrasi leukosit yang substansial pada dermis yang mungkin disebabkan oleh stimulus pemicu yang berkelanjutan.² Urtikaria kontak dapat diklasifikasikan sebagai reaksi imunologis (reaksi yang dimediasi oleh IgE atau sel T) dan reaksi non-imunologis. Hipotesis lain menjelaskan patogenesis urtikaria aquagenik termasuk sintesis zat degranulasi sel mast karena interaksi antara air dan komponen di dalam atau pada kulit atau sebum, perubahan tekanan osmotik di sekitar folikel rambut dan peningkatan difusi pasif air, adanya antigen yang larut dalam air di epidermis dan mekanisme independen histamin.²

Diagnosis Urtikaria

A. Anamnesis

Anamnesis secara menyeluruh dan komprehensif dilakukan untuk menegakkan diagnosis serta mengetahui tentang faktor penyebab atau faktor risiko yang memperberat kejadian urtikaria. Sangat penting untuk mendapatkan anamnesis yang rinci dari pasien urtikaria untuk mengetahui etiologi. Pasien harus ditanya tentang waktu timbulnya, perkembangan, lokalisasi lesi, keluhan sistemik, asupan makanan, stres dan penggunaan obat secara teratur atau sesekali. Pemeriksaan laboratorium rutin dan tes alergi pada AU tidak diperlukan. Dalam sebuah pedoman yang diterbitkan di Amerika Serikat, telah dilaporkan bahwa jika tidak ada bukti yang

mendukung diagnosis, maka tidak perlu dilakukan pemeriksaan laboratorium. Hanya 25% kasus AU yang menjadi kronis seiring berjalannya waktu.¹¹

Pada 80% anak-anak, urtikaria akut adalah hasil dari infeksi dengan penyebab paling sering karena virus, sedangkan pada remaja, makanan dan obat-obatan memainkan peran yang lebih signifikan. Di antara makanan, produk susu memainkan peran yang lebih umum pada anak-anak yang lebih muda, sedangkan pada anak-anak yang lebih tua biasanya yaitu kacang-kacangan, makanan laut, buah beri dan biji-bijian.¹²

Temuan pemeriksaan klinis untuk urtikaria bervariasi tergantung pada sub tipe urtikaria. Hal ini berguna untuk mempersempit diagnosis klinis berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik sebelum dilakukan pemeriksaan laboratorium. Pada beberapa jenis urtikaria fisik seperti urtikaria dermatografi tertunda dan urtikaria dingin tertunda bentol-bentol dapat terjadi beberapa jam setelah rangsangan tetapi tidak berlangsung lama.⁶

B. Pemeriksaan Fisik

Plak urtikaria memiliki tiga karakteristik, yaitu kemerahan, bengkak/edem dan gatal. Urtikaria terkadang disertai dengan sensasi seperti terbakar. Lesi dapat terjadi di area tubuh mana saja dan sembuh dalam waktu sekitar 2-3 jam tanpa meninggalkan bekas. Pemulihan spontan ini terkadang dapat berlangsung hingga 1 hari.

Pada angioedema, terutama di area seperti kelopak mata dan mukosa bibir, terjadi pembengkakan kulit yang timbul secara tiba-tiba. Rasa sakit dan sensasi terbakar mungkin menjadi yang paling mendominasi daripada pruritus. Lesi akan sembuh secara spontan dalam waktu sekitar 72 jam. Dermografisme adalah eritema dan edema yang terjadi sekitar 10-20 menit setelah trauma mekanis pada kulit. Meskipun dapat ditemukan pada hampir separuh populasi, jika daerah ini terasa gatal, maka entitas ini disebut urtikaria dermatografi. Kondisi ini terlihat pada sekitar 4% masyarakat.¹¹

1. Urtikaria Akut

Urtikaria akut dapat sembuh sendiri dan tidak memerlukan tes diagnostik rutin atau ekstensif kecuali jika dibutuhkan dengan riwayat pasien, contohnya pada pasien dengan riwayat alergi makanan tipe 1 atau hipersensitivitas terhadap obat. Gejala urtikaria akan muncul segera setelah kontak dengan alergen yang bersangkutan. Tes alergi dilakukan untuk menghindari paparan berulang terhadap faktor penyebab yang relevan.²

Infeksi pada saluran pernapasan atas dianggap sebagai komorbiditas yang paling umum dan faktor etiologi pada urtikaria spontan akut. Prevalensi etiologi infeksi menurun seiring bertambahnya usia pasien. Reaksi dapat dipicu oleh obat-obatan, kebanyakan OAINS dan antibiotik, serta alergen inhalasi (serbuk sari, tungau, debu), makanan, stres, sengatan hymenoptera dan faktor fisik. Penyebab AU lebih sering terdeteksi pada pasien berusia 0-6 tahun dibandingkan dengan pasien berusia 7-18 tahun. Makanan dan infeksi lebih sering menyebabkan AU pada anak usia <13 tahun dibandingkan dengan anak usia 13-18 tahun.²

2. Urtikaria Spontan Kronis

Sebagian besar pasien dengan CSU datang dengan biduran/bentol (57%), biduran dan angioedema (37%) atau hanya angioedema (6%). Tanda dan gejalanya dapat terjadi sepanjang hari, tetapi umumnya sore dan malam hari. Gejala nokturnal dikaitkan dengan endotipe autoimun. Biduran dapat terjadi dimana saja, terutama terjadi di lengan dan tungkai. Angioedema sering muncul di wajah terutama di bibir dan kelopak mata. Pasien dengan CSU berat, sering menunjukkan gejala biduran dan angioedema hampir setiap hari atau intermiten dan berulang.

Penyebab eksaserbasi CSU yaitu stres, makanan, obat-obatan (terutama OAINS) atau infeksi. Eksaserbasi CSU terjadi dalam beberapa menit atau jam setelah penggunaan inhibitor COX1 (inhibitor COX2 selektif biasanya dapat ditoleransi) dan dapat dikonfirmasi dengan pengujian

provokasi obat oral. Pedoman urtikaria yaitu menerapkan 7C : mengesampingkan diagnosis banding (*Confirm*), mencari penanda urtikaria autoimun (*Cause*), mengidentifikasi pemicu yang potensial (*Cofactors*); memeriksa autoimunitas, gangguan kesehatan mental, dan komorbiditas lainnya, mengidentifikasi masalah tidur, tekanan, kesehatan seksual dan kinerja sosial (*Consequences*), menilai biomarker atau prediktor potensial respons pengobatan (*Component*) dan memantau aktivitas, dampak, kontrol CSU (*Course*).²

Tes dasar yang digunakan berupa hitung darah diferensial dan laju endap darah (LED), serta pengukuran IgG anti-TPO dan kadar IgE serum total pasien dengan CSU. Peningkatan kadar IgG anti-TPO menunjukkan tiroiditis autoimun yang terjadi bersamaan.²

Chronic Inducible Urticaria (CIndU) adalah komorbiditas yang sering terjadi pada CSU. Beberapa jenis CIndU dapat terjadi secara bersamaan pada pasien dengan CSU. Penyakit autoimun terdapat pada 28% pasien dengan CSU, yang paling sering adalah penyakit tiroid autoimun (25%), sebagian besar tiroiditis Hashimoto dengan atau tanpa hipotiroidisme, vitiligo, rematoid arthritis, gastritis autoimun dan diabetes melitus (1-2%). Infeksi bakteri termasuk *Helicobacter pylori* dan infeksi bakteri fokal, misalnya infeksi gigi, telah dilaporkan pada hingga 77% pasien dengan CSU.²

3. Urtikaria Kronis yang Diinduksi

Biduran pada pasien dengan CIndU berdurasi lebih pendek (1 jam) dibandingkan dengan pasien dengan CSU (hingga 24 jam). Lesi biasanya terjadi terbatas pada area kulit yang terpapar rangsangan pemicu, reaksi sistemik termasuk anafilaksis dapat terjadi sehingga adrenalin harus diberikan pada pasien yang berisiko tinggi. Pasien dengan CIndU atau CSU dan CIndU menunjukkan peningkatan eksaserbasi penyakit dua kali lipat selama kehamilan. Perubahan aktivitas penyakit selama kehamilan mungkin terkait dengan perubahan paparan pemicu atau perubahan hormonal dan imunologis yang mendorong aktivasi sel mast.²

Area edema yang terbatas, meninggi, biasanya pruritus dan mengelupas yang melibatkan bagian superfisial dermis dikenal sebagai bentol/urtika. Bentol /urtika mungkin tampak sebagian besar kemerahan tetapi bisa juga keputihan, terutama ketika edema signifikan. Edema yang meluas ke dalam dermis dalam atau lapisan subkutan dan submukosa dikenal sebagai angioedema.⁶

Urtikaria dan angioedema dapat terjadi di lokasi mana pun secara bersamaan atau sendiri-sendiri. Angioedema umumnya memengaruhi wajah terutama kelopak mata dan bibir atau sebagian ekstremitas dan dapat berlangsung selama beberapa hari. Angioedema secara umum sering mempengaruhi bagian wajah seperti bibir, pipi dan periorbital, tetapi angioedema juga dapat mempengaruhi lidah, faring atau laring. Lesi individu dari urtikaria muncul secara tiba-tiba, jarang bertahan lebih lama dari 24 hingga 36 jam dan dapat terus berulang. Sebagian besar biduran, tetapi bukan angioedema, sangat parah dan bersifat pruritus. Ukuran, bentuk dan warna bentol/urtika cukup bervariasi. Bentol-bentol pada kelopak mata dan bibir dan yang ada di dermis dalam pada DPU mungkin sulit dibedakan dari angioedema.

Subtipe urtikaria tertentu memiliki morfologi yang khas. Urtikaria spontan (akut dan kronis) mungkin melibatkan bentol besar, kecil, seperti bunga atau berbentuk lingkaran dan biasanya heterogen.⁶ Heterogenitas bengkak/edem dalam ukuran dan bentuk merupakan salah satu karakteristik urtikaria spontan. Pada kasus urtikaria spontan yang parah, bentolbentol dapat menyertai purpura yang berlangsung selama beberapa hari. Dalam kasus seperti itu, vaskulitis urtikaria harus disingkirkan. Pada sebagian besar kasus urtikaria fisik, bentol berkembang secara difus di dalam area yang terkena, tetapi bentol pada urtikaria kolinergik, adrenergik dan aquagenik biasanya kecil (<5 mm) dan menyebar di area kulit yang terprovokasi.⁶

Selama serangan urtikaria, pasien sering merasa tidak nyaman pada perut dan usus. Infeksi pada saluran pencernaan dapat menyebabkan urtikaria dan sebaliknya. Edema faring dapat terlihat pada angioedema terutama angioedema yang diinduksi oleh bradikinin. Beberapa jenis urtikaria terutama yang dapat diinduksi seperti urtikaria alergi dan urtikaria kolinergik dapat berkembang menjadi anafilaksis. Kasus urtikaria fisik yang parah juga dapat mencakup gejala sistemik seperti sakit kepala, pusing, pingsan, mengi dan mual.⁶

Pemeriksaan Penunjang

Tidak ada pemeriksaan laboratorium rutin yang diperlukan atau direkomendasikan untuk urtikaria spontan akut. Jika riwayat pasien menunjukkan adanya mekanisme alergi, tes tusuk kulit dan pengukuran IgE spesifik antigen direkomendasikan.

Pemeriksaan darah lengkap, LED, atau protein C-reaktif (CRP) direkomendasikan untuk CSU. Pemeriksaan lanjutan meliputi pemeriksaan *Helicobacter pylori*, alergi tipe I, autoantibodi dan hormon tiroid dapat dilakukan. Penting untuk dicatat bahwa deteksi gangguan tertentu mungkin tidak selalu mengarah pada perbaikan gejala urtikaria. Biomarker darah yang potensial pada CSU untuk membedakan pasien dan partisipan kontrol adalah D-dimer, CRP, matriks metaloproteinase-9, volume trombosit rata-rata (*mean platelet volume/MPV*), faktor VIIa, fragmen protrombin 1+2 (PF1+2), TNF, dehidroepiandrosteron sulfat dan vitamin D. Biomarker yang merefleksikan tingkat keparahan penyakit pada CSU adalah FDP, D-dimer, F1+2, CRP, IL-6 dan MPV.⁶

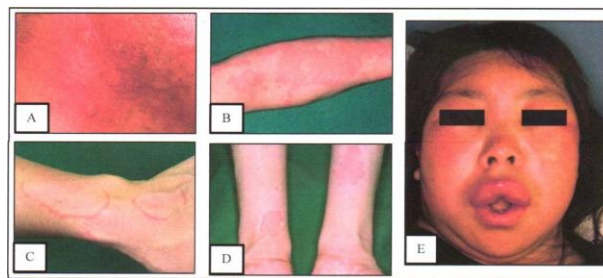
Beberapa faktor penyakit dan kondisi telah dilaporkan sebagai penyebab urtikaria. Sebuah tinjauan sistematis terhadap pemeriksaan laboratorium untuk urtikaria kronis menunjukkan bahwa jumlah diagnosis yang teridentifikasi bervariasi dari 1% hingga 84% dan tidak terkait

dengan jumlah tes laboratorium yang dilakukan. Oleh karena itu, pemeriksaan ekstensif tidak disarankan untuk skrining rutin terhadap penyebab urtikaria kecuali jika pasien memiliki riwayat medis lain. Tes diagnostik yang direkomendasikan sesuai dengan masing-masing sub tipe urtikaria dirangkum dalam **Tabel 3**.⁶

C. Diagnosis Banding

Setiap episode biduran idiopatik akut yang baru muncul yang terlihat di layanan primer, layanan gawat darurat atau unit gawat darurat, dengan atau tanpa angioedema, harus diberi kode

urtikaria. Jika pasien mengalami biduran lebih dari 42 hari, dengan atau tanpa angioedema, maka biduran tersebut harus dikodekan sebagai urtikaria kronis. Jika terdapat angioedema yang tidak gatal, maka harus diberi kode angioedema. Kapan pun terdapat angioedema yang tidak gatal dan riwayat konsumsi inhibitor (*angiotensin-converting enzyme*) ACE yang masih berlangsung, maka dapat dipertimbangkan bahwa inhibitor ACE adalah dugaan penyebabnya. Inhibitor ACE harus segera dihentikan dan kejadian tersebut dikodekan sebagai efek samping inhibitor ACE.¹³



Gambar 1. Presentasi klinis (A) urtikaria akut, (B) urtikaria spontan kronis, (C) CSU dengan bentuk lingkaran, (D) CSU dengan bentuk bunga dan (E) angioedema hereditas⁶

Tabel 2. Karakteristik *wheals* yang terlihat pada subtype urtikaria⁶

	Tipe urtikaria spontan (polimorfik)	Tipe annular, lesi prupurik	Tipe kolinergik (kecil (<5) mm dan menyebar)	Jenis linear	Tipe area terprovokasi lokal	Jenis mukosal
Urtikaria spontan	+++	++				Tidak ada hingga ++ ^a
Alergi tipe f yang dimediasi dan disebabkan oleh obat, sehingga menginduksi terjadinya urtikaria	++				++	Tidak ada hingga ++ ^a
Dingin, matahari, panas, tekanan kuat/dalam					+++	Tidak ada hingga ± ^c
Dermografisme simptomatik (urtikaria mekanis)				+++	++	Tidak ada hingga ± ^c
Kolinergik, aquagenik, dan urtikaria adrenergik			+++		Tidak ada hingga ++ ^a	Tidak ada hingga + ^b
Angioderm						+++

Keterangan : a. Spektrum dari tidak ada hingga ++; b. Spektrum dari tidak ada hingga +; c. Spektrum dari tidak ada hingga ±

Tabel 3. Tes diagnostik yang direkomendasikan pada sub tipe urtikaria yang sering terjadi

Tipe	Subtipe	Tes diagnostik rutin (Direkomendasikan)	Program diagnostik yang diperluas ^a (berdasarkan riwayat) untuk mengidentifikasi penyebab yang mendasari atau faktor pemicu dan untuk mengesampingkan kemungkinan diferensial diagnosis jika diindikasikan
Urtikaria spontan	Urtikaria spontan CSU	Tidak ada Hitung darah diferensial, LED dan/atau CRP	Tidak ada ^b Menghindari pemicu yang dicurigai (misalnya, obat-obatan); melakukan tes diagnostik untuk (tanpa urutan pilihan): (i) penyakit infeksi (misalnya, <i>Helicobacter pylori</i>); (ii) auto-antibodi fungsional (misalnya, tes serum kulit autologus); (iii) kelainan kelenjar tiroid (hormon tiroid dan auto-antibodi); (iv) alergi (tes kulit dan/atau tes penghindaran alergen, misalnya, diet penghindaran); (v) CIndU yang menyertai, (vi) penyakit sistemik yang parah (misalnya, <i>tryptase</i>); (vii) lainnya (misalnya, biopsi kulit lesi)
Urtikaria yang dapat diinduksi	Urtikaria dingin	Provokasi dingin dan uji ambang batas ^c	Hitung darah lengkap dan LED atau CRP, singkirkan penyakit lain, infeksi
	Urtikaria tekanan tertunda (<i>Delayed pressure urticaria</i>)	Uji tekanan dan uji ambang batas ^c	Tidak ada
	Urtikaria panas (<i>Heat urticaria</i>)	Uji provokasi dan ambang batas ^c	Tidak ada
	Urtikaria matahari (<i>Solar urticaria</i>)	Sinar UV dan sinar tampak dengan panjang gelombang yang berbeda dan uji ambang batas ^c	Singkirkan dermatosis lain yang disebabkan oleh cahaya
	Dermografisme simptomatik (<i>Symptomatic dermographism</i>)	Dapatkan dermatografi dan uji ambang batas ^c	Hitung darah diferensial, LED atau CRP
	Angioedema getaran (<i>Vibratory angioedema</i>)	Uji dengan getaran, misalnya pusaran atau <i>mixer</i>	Tidak ada
	Urtikaria aquagenik	Pengujian provokasi	Tidak ada
	Urtikaria kolinergik	Pengujian provokasi	Tidak ada
	Urtikaria kontak	Pengujian provokasi	Tidak ada

Keterangan : a. Tergantung pada penyebab yang dicurigai; b. Kecuali jika sangat disarankan oleh riwayat pasien, misalnya alergi; c. Semua tes dilakukan dengan pemicu potensial yang berbeda untuk menentukan ambang batas.

Diagnosis urtikaria tidak sulit dalam banyak kasus jika lesi yang muncul secara tiba-tiba dan menghilang sementara dikonfirmasi oleh riwayat pasien dan pengamatan klinis. Penyakit yang dapat menunjukkan gejala yang mirip dengan urtikaria dan angioedema tercantum dalam **Tabel 4**.

Penyakit yang termasuk biduran atau angioedema harus dibedakan dengan adanya gejala non urtikaria, sebagian besar gejala ekstrasutaneus/gejala yang menyebabkan organ lain, seperti demam dan artralgia.⁶

Tabel 4. Diagnosis banding pada urtikaria²

No.	Diagnosis Banding
1. <i>Wheal-like eruption</i>	- Gigitan serangga - Eritema multiforme - Eritema nodosum - Erupsi obat - <i>Adult-onset still disease</i> - Dermatitis <i>shiitake</i> (menyerupai urtikaria dermatografi) - Mastositis kulit makulopapular (urtikaria pigmentosa) - Vaskulitis urtikaria - Sindrom periodik terkait kriopirin - Sindrom <i>Schnitzler</i> - Erupsi polimorfik pada kehamilan
2. <i>Angioedema-like eruption</i>	- Gigitan serangga - Selulitis - Erisipelas - Angioedema episodik dengan eosinofilia - Angioedema yang dimediasi oleh bradikinin (misalnya, HAE) - Sindrom <i>Well</i> - <i>Cheilitis granulomatosa</i> - Blefaritis <i>granulomatosa</i>

Tata Laksana Urtikaria

Pedoman pengobatan internasional merekomendasikan pendekatan pengobatan bertahap dalam pengobatan urtikaria. Pengobatan farmakologis lini pertama untuk urtikaria akut dan kronis adalah antihistamin H1 generasi ke-2. Pada pasien yang tidak merespons terhadap dosis standar, meningkatkan dosis antihistamin hingga 4 kali lipat terbukti efektif dan aman.¹⁴

Pada anak-anak, antihistamin oral juga efektif untuk mengatasi gejala urtikaria. Agen generasi pertama, seperti difenhidramin hidroklorida (hingga 5 mg/kg/hari dalam 4 dosis terbagi) atau hidroksizin hidroklorida (hingga 2 mg/kg/hari dalam 3-4 dosis terbagi) adalah yang paling umum digunakan.

Jika terjadi sedasi atau agen generasi pertama tidak efektif, antihistamin generasi kedua seperti setirisin dan loratadin atau generasi ketiga misalnya desloratadin, feksofenadin maupun levosetirisin dapat diberikan dengan tetap mengutamakan agen generasi pertama untuk waktu tidur.¹⁵

A. Tata Laksana Urtikaria Akut

Pengobatan awal pada urtikaria spontan akut ditujukan untuk mengendalikan gejala, memperbaiki rasa gatal dan mengurangi jumlah dan ukuran bentol/urtika. Pengobatan yang biasanya digunakan yaitu antihistamin. Pedoman saat ini merekomendasikan antihistamin H1 non sedasi modern seperti bilastin, setirisin, desloratadin, ebastin, feksofenadin, levosetirisin, loratadin dan rupatadin sebagai obat lini pertama untuk pengobatan urtikaria akut. Tidak ada rekomendasi yang berlaku secara umum mengenai jangka waktu pemberian antihistamin H1 pada urtikaria spontan akut.¹⁶

Biasanya pengobatan selama beberapa hari dianjurkan sampai gejala hilang, akan tetapi beberapa pasien akan memerlukan dosis yang lebih tinggi dari dosis standar bahkan pada urtikaria spontan akut.¹⁶ Selain antihistamin, glukokortikoid juga dapat diberikan selama beberapa hari. Pada kasus pemberian antihistamin dengan dosis ulang hingga empat kali lipat namun masih tidak adekuat, maka glukokortikoid sistemik dapat digunakan dalam jangka pendek yaitu kurang dari

10 hari. Dosisnya tidak boleh melebihi 1 mg prednisolon/kgBB/hari.

Terapi antihistamin H1 tetap harus dilanjutkan secara bersamaan. Jika gejala tidak kambuh lagi setelah penghentian glukokortikoid, antihistamin juga dapat dihentikan setelah beberapa hari.¹⁷ Terapi pada urtikaria akut spontan dapat dilihat pada **Gambar 2**. Dalam situasi refrakter atau sulit diatasi, pemberian glukokortikoid intravena mungkin diperlukan atau dapat pula dengan antihistamin H1 generasi pertama yang tersedia untuk pemberian parenteral seperti difenhidramin. Harus diingat bahwa antihistamin generasi pertama ini dapat melewati sawar darah otak sehingga dapat memunculkan efek sedatif. Selain itu juga dapat terjadi efek antikolinergik seperti mulut kering, konstipasi, kesulitan berkemih dan potensi provokasi glaukoma sudut sempit.¹⁸

B. Tata Laksana Urtikaria Kronis

Pada pasien dengan urtikaria kronis yang gejalanya tidak dapat dikendalikan meskipun telah diobati dengan antihistamin dosis standar dan dosis tinggi dapat dipertimbangkan untuk menambahkan omalizumab dengan dosis 300 mg per 4 minggu ke dalam pengobatan. Pasien yang tidak responsif terhadap terapi omalizumab dosis standar dapat diobati dengan omalizumab dosis tinggi hingga 600 mg setiap 2 minggu, baik dengan meningkatkan dosis empat mingguan atau memperpendek interval dosis.¹⁴

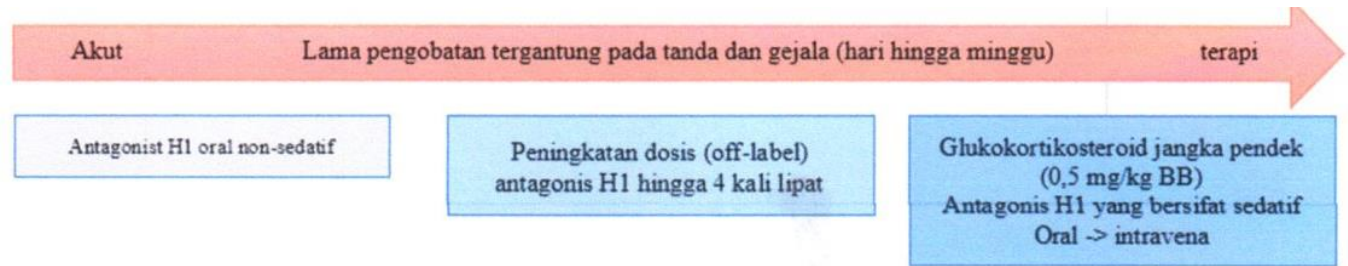
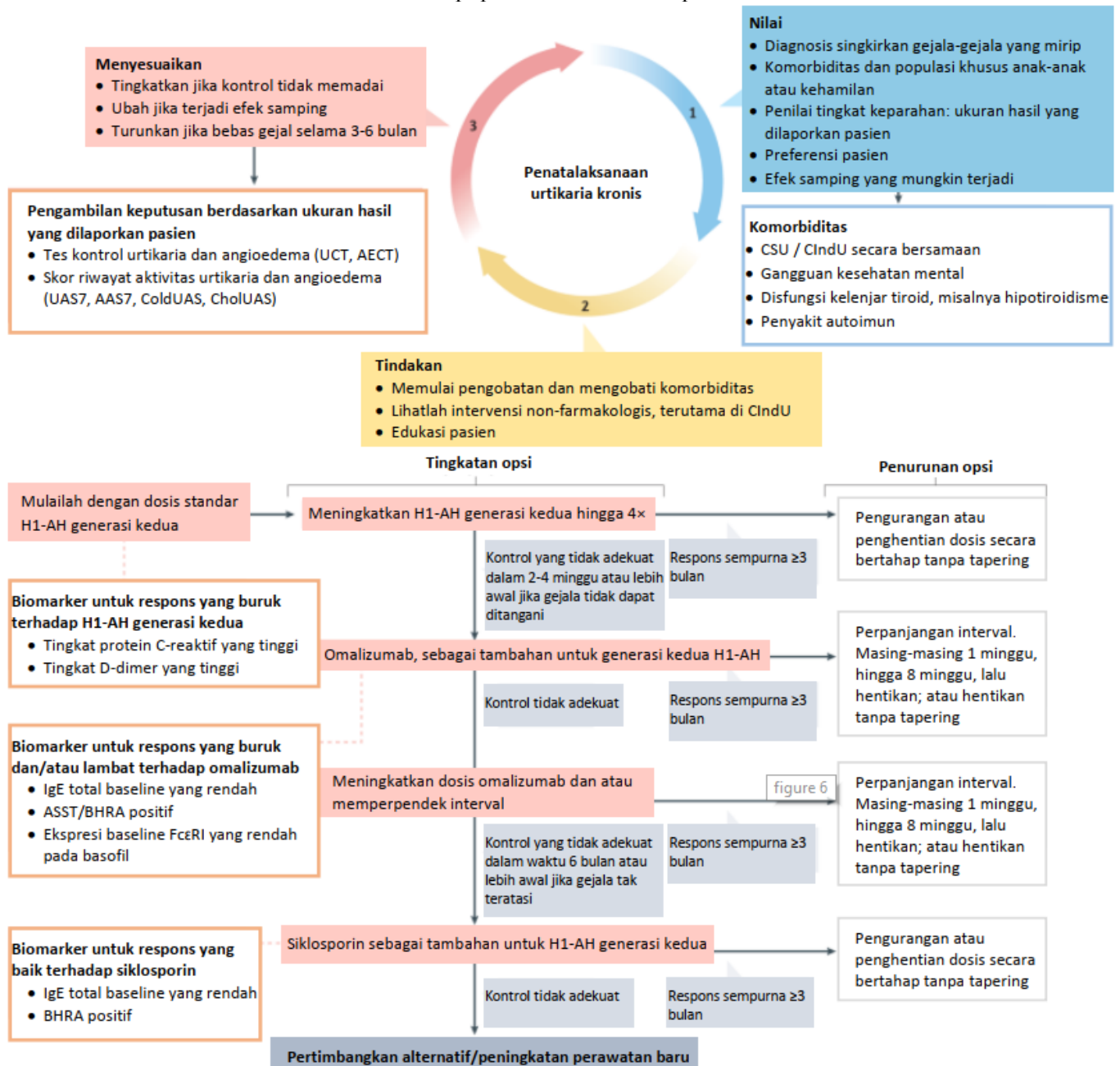
Pada CSU yang tidak responsif terhadap antihistamin H1, omalizumab telah terbukti berkhasiat sebagai terapi tambahan lini kedua. Omalizumab merupakan antibodi monoklonal dengan afinitas tinggi untuk IgE bebas. Obat ini diberikan sebagai injeksi subkutan dengan rejimen dosis standar adalah 300 mg setiap 4 minggu. Siklosporin direkomendasikan sebagai agen lini ketiga untuk CSU yang tetap refrakter terhadap kombinasi H1-antihistamin dan omalizumab. CSU merupakan indikasi *off-label* dan dosis serta durasi

siklosporin harus diminimalkan untuk menghindari efek samping seperti nefrotoksitas dan hipertensi. Siklosporin memiliki rasio risiko/manfaat yang jauh lebih baik dibandingkan dengan steroid. Siklosporin telah dilaporkan bermanfaat dalam banyak penelitian. Pada beberapa penelitian, dosis siklosporin yang digunakan adalah antara 4-5 mg/kgBB, sedangkan dosis rendah (2-3 mg/kgBB) diberikan pada penelitian lainnya. Pada umumnya siklosporin diberikan hingga 3 bulan.^{19,20}

Perbedaan utama dalam pengobatan antara CSU dan CIndU adalah bahwa pengobatan CIndU dapat sesuai kebutuhan, yaitu apabila jika pasien mengetahui pemicunya maka dapat meminum antihistamin H1 sekitar dua jam sebelum terpapar bahan yang dapat memicu terjadinya urtikaria.¹⁹ Pasien CSU perlu diedukasi bahwa pada penyakit ini umumnya disebabkan oleh masalah mekanistik internal yang mengakibatkan aktivasi sel mast dan/atau basofil yang abnormal dan bukan karena penyebab eksternal seperti sensitisasi alergen atau makanan. Selain itu perlu juga diedukasi bahwa pengujian kulit atau serologis terhadap aeroalergen atau makanan biasanya tidak tepat, kecuali jika memang terdapat riwayat yang menunjukkan adanya rinitis alergik/asma atau alergi makanan yang menyertai.²¹ Algoritma penatalaksanaan urtikaria kronis terdapat pada **Gambar 3**.

C. Tata Laksana Non-Farmakologis

Diet telah digunakan selama bertahun-tahun untuk mengatasi urtikaria, namun manfaatnya sulit untuk dipastikan karena kurangnya penelitian (kecuali adanya provokasi oral) dan riwayat alami urtikaria kronis yang sulit untuk disembuhkan. Meminimalkan salisilat makanan dan bahan tambahan makanan (termasuk pewarna, pengawet, penstabil, anti-oksidan dan penambah rasa) yang dimasukkan ke dalam diet rendah alergen semu yang telah populer di Eropa selama lebih dari 20 tahun. Baru-baru ini diet rendah histamin telah dipromosikan berdasarkan penelitian terbuka.

Gambar 2. Terapi pada urtikaria akut spontan¹⁸Gambar 3. Algoritma penatalaksana urtikaria kronis²

Sebuah tinjauan sistematis terhadap publikasi tentang diet pada urtikaria kronis membagi diet menjadi tiga kelompok utama: pseudoalergen rendah, rendah histamin dan menghindari ikan, yang menginduksi remisi total. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa ada bukti manfaat diet pada pasien CSU yang bergejala saja, akan tetapi tingkat bukti masih rendah untuk manfaat diet sistematis pada CSU dan uji coba diet terkontrol double-blind juga masih kurang.^{22,23}

Perlu diketahui pula bahwasannya stres psikologis pada CSU ternyata bertindak sebagai faktor pendukung memburuknya gejala penyakit sekaligus merupakan konsekuensi dari perjalanan penyakit. Hal ini menyebabkan munculnya lingkaran setan yang sulit diputus. Oleh karena itu, diharapkan dapat dilakukan perawatan holistik dengan memberikan kombinasi perawatan terapi psikologis dan farmakologis tradisional sebagai bagian permanen dari perawatan pada CSU.²⁴

VITAMIN D

Peran vitamin D sebagai hormon telah dikonfirmasi dalam berbagai proses fisiologis dan patofisiologis yang berkaitan dengan berbagai organ dan sistem tubuh manusia. Vitamin D adalah hormon yang diperoleh melalui konsumsi makanan dan produksi kulit. Sumber utama vitamin D adalah sintesis kulit. Kontribusi dari sumber makanan kurang menonjol karena makanan yang mengandung vitamin D umumnya tidak menjadi bagian sehari-hari dari sebagian besar pola makan.^{25,26}

Vitamin D diberi label sebagai "vitamin sinar matahari" karena diproduksi di kulit saat terkena paparan sinar matahari. Radiasi ultraviolet B (UVB) dengan panjang gelombang 290 hingga 315 nm mengubah 7-dehidrokolesterol di kulit menjadi previtamin D. Previtamin D ini mengalami isomerisasi panas dan diubah menjadi vitamin D. Vitamin D dari kulit dan makanan dimetabolisme di dalam hati menjadi 25-hidroksivitamin D (25 OH D) dan 25-hidroksi vitamin D berguna dalam menilai status vitamin D. 25-hidroksi vitamin D

diubah oleh enzim 25-hidroksi vitamin D-1 alfa-hidroksilase (CYP27B1) di dalam ginjal menjadi bentuk yang aktif secara biologis yaitu 1,25-dihidroksi vitamin D (1,25 (OH)₂D). Produksi 1,25-dihidroksi vitamin D di ginjal berada di bawah pengaturan kadar paratiroid, kalsium dan fosfor. 1,25-dihidroksi vitamin D kemudian berikatan dengan reseptor vitamin D (VDR) yaitu reseptor hormon yang terdapat pada inti di dalam sel. Selanjutnya transkripsi gen terjadi melalui pengikatan vitamin D pada reseptornya yang menghasilkan aktivasi gen tertentu dan penekanan gen lainnya.²⁶

Sejauh ini terdapat 7 tipe vitamin D yang telah ditemukan. Dari 7 tipe tersebut, hanya D1, D2 dan D3 yang penting dalam kehidupan sehari-hari. Tipe vitamin D yaitu vitamin D1 yang merupakan senyawa yang mengandung lumisterol dan kalsiferol dengan perbandingan 1:1; Vitamin D2 yaitu ergokalsiferol diperoleh dari ergosterol; Vitamin D3 kolekalsiferol dan diperoleh dari 7-dehidrokolesterol.²⁷

Hormon vitamin D sangat penting dalam dermatologi, tidak hanya karena hormon ini disintesis di kulit, tetapi juga karena berbagai fungsinya yang tercermin dalam perannya pada berbagai penyakit seperti psoriasis, dermatitis atopik, iktiosis kongenital, jerawat, hidradenitis supuratif, vitiligo, lupus eritematosus sistemik (SLE), erupsi polimorfik ringan, alopesia areata, melanoma dan kanker kulit nonmelanoma.²⁸

Kulit bukan hanya sebagai sumber vitamin D pada tubuh, tetapi juga menjadi organ target biologis dari bentuk aktif vitamin D. Vitamin D memiliki berbagai fungsi, mulai dari mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi keratinosit hingga proses imunologi di kulit. Vitamin D mengatur diferensiasi keratinosit melalui stimulasi terhadap VDR. Proses ini membutuhkan ikatan antara VDR dengan koaktivator mayor yaitu *vitamin D receptor-interacting protein* (DRIP) dan *steroid receptor-coactivator* (SRC).

Keratinosit juga mampu merespon bentuk aktif dari vitamin D3, bersama dengan kalsium sebagai regulator pada diferensiasi epidermis. Kalsium berada di epidermis dengan kadar paling rendah di stratum basalis dan paling tinggi di stratum granulosum. Bentuk aktif dari vitamin D3 akan meningkatkan ekspresi involukrin, transglutaminase, lorikrin dan filagrin yang memungkinkan terjadinya diferensiasi keratinosit yang diinduksi oleh kalsium.²⁷

Vitamin D Pada Urtikaria

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa vitamin D seperti vitamin D3 (Vit D3) memiliki peran penting dalam penyakit kulit, hal ini dikarenakan dapat memodulasi protein struktural pada lapisan dermis yang mengalami kornifikasi dan mempengaruhi penyakit yang berhubungan dengan *skin barrier* seperti dermatitis atopik. Vitamin D meningkatkan jumlah dan aktivitas imunosupresif sel T regulator (Treg) saat menempati fungsi sel T normal dan bertindak sebagai faktor pelindung dalam alergi dengan menghambat produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-12, dan *Interferon0 gamma* (IFN- γ). Vitamin D meningkatkan produksi sitokin tolerogenik seperti IL-10 dan TGF-P oleh Tregs, sel dendritik dan juga mempengaruhi proliferasi, kelangsungan hidup, diferensiasi dan fungsi sel mast. Kadar vitamin D serum (25-hidroksi vitamin D atau 25(OH)D) cenderung lebih rendah di musim dingin dan mempengaruhi perubahan musim dari musim dingin ke musim semi dengan kejadian urtikaria akut (AU). Selain itu, perbaikan gejala urtikaria telah dilaporkan setelah suplementasi vitamin D. Nasiri Kalmarzi dkk pada tahun 2020 menyimpulkan bahwa perubahan gen atau protein yang mempengaruhi jalur vitamin D dapat mengubah risiko CU.⁵

Pada penelitian yang dilakukan oleh Li dkk tahun 2021 menyampaikan defisiensi 25(OH)D serum dikaitkan dengan peningkatan prevalensi urtikaria dibandingkan dengan populasi umum.

Tsai dkk pada tahun 2018 dan Wang pada tahun 2018 juga menyampaikan bahwa kadar serum vitamin D yang lebih rendah terjadi pada pasien urtikaria. Prevalensi defisiensi vitamin D yang lebih tinggi dan kadar vitamin D serum yang lebih rendah hanya ditemukan pada pasien dengan CU tetapi tidak pada pasien dengan AU. Menurut penelitian sebelumnya, paparan sinar matahari merupakan sumber penting dari kebutuhan manusia untuk produksi vitamin D di kulit. Ultraviolet B (UVB) dapat diserap dan diubah menjadi pra-vitamin D3 di kulit oleh fungsi 7-dehidrokolesterol, yang dapat dipengaruhi oleh banyak faktor seperti musim, garis lintang, waktu dan sebagainya.^{5,29,30}

Dalam mekanisme biologi, Ariaee dkk pada tahun 2017 menemukan bahwa pengobatan vitamin D dikaitkan dengan penurunan regulasi IL-10, TGF- β 3, FOXP3 dan IL-17 pada jenis sel mast. Meskipun ini tidak signifikan secara statistik, ada bukti yang mengungkapkan bahwa ketidakseimbangan subset sel Th17/Treg dilaporkan terlibat dalam patogenesis CSU dan memiliki peran fungsional dalam meredakan penyakit. Peradangan kulit dapat diredakan dengan keseimbangan populasi sel Th17/Treg. Vitamin D juga dapat menghambat migrasi sel dendritik dan menurunkan produksi IL-6, IL-12, IL-23, protein C-reaktif, TNF- α dan IgE. Selain itu, bentuk aktif vitamin D dapat menurunkan ekspresi gen Th1 serta meningkatkan ekspresi gen Th2, yang mengarah pada respons Th2 dan peningkatan produksi IL-4, IL-5 dan IL-10. Semua tindakan ini secara masuk akal dapat berkontribusi pada peran vitamin D dalam urtikaria. Hansen dkk tahun 2019 menunjukkan bahwa di antara populasi Denmark secara umum, kebanyakan orang memiliki vitamin D yang relatif cukup pada musim panas atau musim gugur, tetapi mereka lebih rentan terhadap kekurangan vitamin D pada musim dingin atau awal musim semi.⁵

Temuan Li dkk tahun 2021 mendukung bahwa populasi urtikaria terutama pasien urtikaria

kronis dewasa mungkin berisiko tinggi terkait dengan serum 25- *hydroxycholecalciferol*/25(OH)D yang lebih rendah. Vitamin D, sebagai agen imunomodulator dan anti-inflamasi, dapat bermanfaat bagi urtikaria kronis. Suplementasi vitamin D tampaknya dapat mengurangi keparahan urtikaria dan meningkatkan kualitas hidup.⁵

Menurut Tsai dkk tahun 2018, respon autoimun berkontribusi terhadap kejadian urtikaria kronis. Kekurangan vitamin D dikaitkan dengan berbagai penyakit autoimun antara lain penyakit alergi seperti dermatitis atopik. Jalur vitamin D mempengaruhi respons alergi dan autoimun. 25-Hidroksi vitamin D3 diubah oleh sel mast menjadi metabolit yang menekan aktivasi sel mast yang dimediasi oleh IgE. Vitamin D meningkatkan sel Treg, yang berkontribusi pada penekanan respon pro alergi dan autoimun. 1,25-dihidroksi vitamin D telah dilaporkan menekan sitokin sekresi Th1 sehingga menghambat Th1 yang dimediasi penyakit autoimun. 1,25-dihidroksi vitamin D juga menekan sel Th17, pemicu penting dari penyakit autoimun.³⁰

a. Peran Vitamin D pada Urtikaria Akut

Pada penelitian yang dilakukan oleh Tsai dkk tahun 2018 menunjukkan bahwa kadar vitamin D lebih rendah pada pasien dengan urtikaria akut tetapi tidak signifikan, sedangkan pada urtikaria kronis menunjukkan tingkat vitamin D lebih rendah dan signifikan.³⁰

b. Peran Vitamin D pada Urtikaria Kronis

Peran vitamin D dengan memodulasi sistem imun melalui metabolit aktifnya 1,25(OH)2D, yang ditunjukkan dengan adanya reseptor vitamin D pada sel T, sel B, makrofag, sel monosit dan sel dendritik. Selain itu regulasi sistem imun melalui 1,25(OH)2D juga didasarkan atas kemampuan sel imun tersebut untuk mengekspresikan enzim yang memproduksi 1,25(OH)2D. Fungsi 1,25(OH)2D di antaranya menghambat pematangan sel dendritik dengan menginduksi penurunan ekspresi

kostimulator *cluster of differentiation* (CD) 40, CD80 dan CD86, meningkatkan produksi IL-10 serta menghambat produksi IL-12 dan IL-23 yang merupakan sitokin yang berperan dalam diferensiasi Th1 dan Th17. Dengan menekan maturasi sel dendritik dan meningkatkan ekspresi IL-10, 1,25(OH)2D memiliki efek anti-inflamasi melalui supresi pada perkembangan sel Th1 dan menginduksi perkembangan sel Treg. Peran vitamin D sebagai imunomodulator dapat ditunjukkan dengan adanya penurunan konsentrasi sitokin pro-inflamasi setelah suplementasi vitamin D dalam jangka waktu tertentu. Vitamin D berperan dalam memodulasi sistem imun yang menjadi bagian dari patogenesis urtikaria spontan kronis meskipun mekanisme pastinya belum diketahui.⁴

Terkait dengan dosis dan durasi pemberian vitamin D pada urtikaria, belum ada konsensus mengenai pemberian vitamin D pada pasien sehingga sulit untuk menetapkan dosis dan durasi pemberian. Pertimbangan dosis dan durasi pemberian vitamin D pada urtikaria spontan kronis didasari oleh kadar vitamin D yang secara signifikan lebih rendah pada pasien. Sesuai dengan rekomendasi pengobatan vitamin D bagi pasien dengan defisiensi vitamin D, dosis pemberian adalah 7000-10.000 IU/hari (175-250 mcg/hari) atau 50.000 IU/minggu (1250 mcg/minggu), dengan durasi 1-3 bulan dan pemantauan kadar vitamin D dalam serum minimal 8-12 minggu setelah dosis pertama diberikan.⁴

c. Vitamin D Sebagai Terapi Ajuvan

Pada CSU, penurunan kadar vitamin D lebih sering ditemukan pada pasien dengan urtikaria dibandingkan dengan yang sehat dan terapi penggantian telah ditemukan untuk mengurangi keparahan dan durasi urtikaria.³¹ Pemberian vitamin D sebagai terapi kombinasi menunjukkan perbaikan gejala yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian vitamin D sebagai monoterapi. Walaupun vitamin D yang diberi kepada pasien

secara monoterapi dan terapi kombinasi jumlahnya sama, tetapi ada perbedaan signifikan pada kadar 25(OH)D dalam serum pasien. Kelompok yang diberikan vitamin D sebagai pengobatan tunggal menunjukkan kadar vitamin D dalam serum yang lebih tinggi dibanding kelompok yang mendapat vitamin D sebagai terapi kombinasi. Kelompok yang diberikan vitamin D sebagai pengobatan tunggal menunjukkan kadar vitamin D dalam serum yang lebih tinggi dibanding kelompok yang mendapat vitamin D sebagai terapi kombinasi.⁴

d. Hubungan Keparahan Gejala Urtikaria dan Perbaikan Kualitas Hidup dengan Suplementasi Vitamin D

Vitamin D memainkan peran penting dalam sistem kekebalan tubuh. Vitamin D mengaktifkan sistem imunitas bawaan dan adaptif. Kekurangan vitamin D terkait dengan banyak penyakit autoimun dan alergi penyakit dan ada banyak penelitian telah dilakukan untuk menyelidiki hubungan vitamin D dengan penyakit tertentu seperti dermatitis atopik dan psoriasis. Vitamin D dianggap memiliki efek imunomodulator sehingga diduga berkaitan dengan beberapa penyakit alergi dan autoimun termasuk urtikaria kronis. Terdapat laporan kadar vitamin D yang rendah pada pasien urtikaria kronis dan suplementasi vitamin D terbukti memperbaiki gejala urtikaria kronis yang dinilai dengan kuesioner yang sudah tervalidasi *Urticaria activity score 7 (UAS7)*.^{32,33}

Dalam beberapa studi menyampaikan terdapat dampak positif dari pemberian suplementasi vitamin D pada pasien urtikaria spontan kronis yang ditandai dengan perbaikan gejala yang signifikan. Hasil dari penelitian, pasien dengan suplementasi vitamin D mengalami peningkatan kualitas hidup. Ariaee dkk pada tahun 2017 pada studinya menjelaskan bahwa terjadi penurunan signifikan pada tingkat keparahan urtikaria yang dinilai dengan *Urticaria Severity Score (USS)* sebelum dan sesudah intervensi dengan vitamin D. Vitamin D sebagai terapi adjuvan bermanfaat mengurangi tingkat keparahan gejala

dan memperbaiki kualitas hidup pasien tanpa adanya efek samping.⁴

Berkebalikan dengan penelitian Ariaee dkk tahun 2017, studi yang dilakukan oleh Mudavath dkk tahun 2019 mengungkapkan pada pasien dengan CU memiliki kadar vitamin D yang lebih rendah bila dibandingkan dengan kontrol. Namun, kadar vitamin D serum ini tidak memiliki korelasi dengan tingkat keparahan penyakit (UAS) pada pasien CU.³⁴

Yuan dkk pada tahun 2019 menyampaikan pada tahun 2010, penelitian Thorp dan rekannya menggambarkan penurunan kadar vitamin D secara signifikan pada 25 pasien dengan urtikaria kronis dibandingkan dengan kontrol. Rorie dkk dalam Yuan dkk pada tahun 2019 juga menyampaikan pasien yang menerima vitamin D melaporkan lebih sedikit lama hari dengan gatal-gatal, lebih sedikit keterlibatan area permukaan tubuh, kualitas tidur yang lebih baik dan peningkatan pruritus.

Mekanisme yang tepat di mana vitamin D memperbaiki gejala urtikaria kronis masih belum jelas, meskipun vitamin D memiliki sifat imunoregulasi dan reseptornya telah diidentifikasi pada sel T, sel B, neutrofil, makrofag, dan sel dendritik. Vitamin D menginduksi produksi IL-10 yang lebih besar, meningkatkan sel pengatur T CD4+ dan dapat memperlambat diferensiasi sel mast.³⁵

Pada gangguan autoimun seperti sclerosis multipel dan reumatoid arthritis, kadar vitamin D yang lebih rendah dikaitkan dengan aktivitas penyakit yang lebih tinggi. Vitamin D mungkin juga memiliki efek perlindungan pada kondisi kulit alergi. Antagonis H1 generasi kedua atau generasi ketiga (hingga empat kali sehari) tetap menjadi pengobatan lini pertama untuk urtikaria kronis, dengan pertimbangan omalizumab dan siklosporin untuk pasien yang lebih sulit diobati.³⁵

Penelitian Mony dkk pada tahun 2020 menunjukkan suplementasi vitamin D pada pasien dengan CU yang kekurangan vitamin D secara

signifikan menurunkan tingkat keparahan penyakit yang mungkin dimediasi melalui pengurangan inflamasi sistemik.³⁶ Penelitian Nabavizadeh tahun 2023 menyampaikan bahwa penggunaan dosis tinggi vitamin D (28000 IU/minggu) sebagai terapi tambahan memiliki hasil dalam mengurangi keparahan gejala CU dan dosis obat alergi yang dibutuhkan. Literatur lain juga menunjukkan bahwa diet yang bebas dari alergen dan makanan yang melepaskan histamin dapat mengurangi urtikaria. Suplemen seperti lemak, vitamin D, zat besi dan flavonoid juga telah diteliti dan dapat mengurangi gejala pada urtikaria.^{37,38}

e. Prognosis

Penelitian Bal dkk tahun 2021 menunjukkan bahwa hampir sepertiga dari anakanak dengan CIndU sembuh dalam waktu 5 tahun dan dermatografi simtomatik memiliki prognosis terbaik. Urtikaria kolinergik adalah jenis CIndU dengan prognosis terburuk, dominasi laki-laki, dan kadar tryptase serum awal tertinggi.³⁹ Urtikaria akut memiliki prognosis yang baik karena penyebabnya dapat dikenali dan dicegah. Untuk mengobati urtikaria kronis, dokter dan pasien harus bekerja sama untuk mengungkap penyebabnya dan memilih pengobatan terbaik.⁴⁰

Kekurangan vitamin D sering ditemukan pada pasien dengan dermatitis atopik, urtikaria kronis dan dermatitis kontak dengan frekuensi paling sering yaitu pada kelompok dermatitis kontak iritan dan paling jarang pada kelompok dermatitis kontak alergi. Pada subjek yang disuplementasi dengan vitamin D, kadarnya meningkat secara signifikan dan setelah suplementasi lebih sering terjadi perbaikan kondisi klinis dibandingkan pada kelompok yang tidak diobati. Suplementasi vitamin D pada pasien dengan defisiensi vitamin D yang menonjol mungkin berguna dan sangat penting untuk meningkatkan prognosis penyakit.⁴¹

KESIMPULAN

Urtikaria merupakan reaksi pada kulit yang timbul akibat aktivasi dan degranulasi sel mast

kulit yang diikuti oleh pelepasan histamin dan mediator lain sehingga menyebabkan aktivasi saraf sensorik, vasodilatasi, ekstrasvasasi plasma dan perekrutan sel. Proses tersebut menyebabkan timbulnya tanda dan gejala yang khas dari penyakit ini yaitu kulit berbentol-bentol (gatal-gatal) dan/atau angioedema. Vitamin D sangat penting dalam dermatologi karena berbagai fungsinya yang tercermin dalam perannya pada berbagai penyakit yaitu berperan dalam sistem imunitas bawaan dan adaptif.

Vitamin D meningkatkan sel Treg, yang berkontribusi pada penekanan respon pro alergi dan autoimun. Vitamin D merangsang ekspresi antimikroba, menekan maturasi sel dendritik, menurunkan sekresi sitokin proinflamasi, menekan respon inflamasi dengan menghambat sel T, menghambat fungsi limfosit B sehingga menurunkan fungsi IgE, serta berpengaruh pada proliferasi, diferensiasi dan fungsi sel mast. Penemuan adanya VDRs pada berbagai sel imun bisa dijadikan landasan bahwa vitamin D mempengaruhi jalur patogenesis urtikaria.

Berbagai studi menyampaikan adanya dampak positif dari pemberian suplementasi vitamin D pada pasien urtikaria yang ditandai dengan perbaikan gejala yang signifikan. Akan tetapi, mengenai pertimbangan dosis dan durasi pemberian vitamin D pada urtikaria sendiri sebenarnya didasari oleh kadar vitamin D yang umumnya secara signifikan lebih rendah pada pasien urtikaria.

Belum ada konsensus yang menjelaskan terkait pemberian dosis vitamin D pada urtikaria. Akan tetapi, sesuai dengan rekomendasi pengobatan vitamin D bagi pasien dengan defisiensi vitamin D, dosis pemberian adalah 7000-10.000 IU/hari (175- 250 mcg/hari) atau 50.000 IU/minggu (1250 mcg/minggu), dengan durasi 1-3 bulan dan pemantauan kadar vitamin D dalam serum minimal 8-12 minggu setelah dosis pertama diberikan. Pada penelitian lain juga menjelaskan, penggunaan dosis tinggi vitamin D (28000

IU/minggu) sebagai terapi tambahan memiliki hasil dalam mengurangi keparahan gejala CU dan dosis obat alergi yang dibutuhkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perempuan Usia 39 Tahun : Laporan Kasus. *J Med Prof.* 2020;2(2):102-106. <https://jurnal.fk.untad.ac.id/index.php/medpro/article/view/358/201>
2. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Prim.* 2022;8(1). doi:10.1038/S41572-022-00389-Z
3. Hoeger PH., Kinsler V, Yan AC. Harper's textbook of pediatric dermatology : in two volumes. Published online 2020.
4. Nurul I. Pengaruh Suplementasi Oral Vitamin D terhadap Penurunan Keparahan Gejala pada Urtikaria Spontan Kronis: Sebuah Tinjauan Naratif. Published online March 23, 2021.
5. Li Y, Cao Z, Guo J, Li Q, Su J. Effects of serum vitamin d levels and vitamin d supplementation on urticaria: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(9):4911. doi:10.3390/IJERPH18094911/S1
6. Kang S, Amagai M, Bruckner A, et al. *Fitzpatrick's Dermatology, 9e* | AccessMedicine | McGraw Hill Medical. (Kang S, Amagai M, Bruckner A, et al., eds.). McGraw-Hill Education; 2019. <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2570>
7. Schettini N, Corazza M, Schenetti C, Pacetti L, Borghi A. Urticaria: A Narrative Overview of Differential Diagnosis. *Biomedicines.* 2023;11(4). doi:10.3390/BIMEDICINES11041096
8. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev.* 2018;282(1):232-247. doi:10.1111/IMR.12632
9. Techasatian L, Phungoen P, Chaiyarit J, Uppala R. Etiological and predictive factors of pediatric urticaria in an emergency context. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):1-6. doi:10.1186/S12887-021-02553-Y/TABLES/3
10. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2020;75(3):561-575. doi:10.1111/ALL.14032
11. MA K, N A. Diagnosis and treatment of urticaria in primary care. *North Clin Istanbul.* 2019;6(1). doi:10.14744/NCI.2018.75010
12. Paller AS, Mancini AJ. *Paller and Mancini - Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology - 6th Edition.* Elsevier; 2021. <https://shop.elsevier.com/books/paller-and-mancini-hurwitz-clinical-pediatric-dermatology/paller/978-0-323-54988-2#full-description>
13. Macy E. Practical Management of New-Onset Urticaria and Angioedema Presenting in Primary Care, Urgent Care, and the Emergency Department. *Perm J.* 2021;25(4). doi:10.7812/TPP/21.058
14. Salman A, Porras NM, Gimenez-Arnau AM. Acute and Chronic Urticaria Diagnosis and Management Taking into Account Their Differences. *Curr Treat Options Allergy.* 2023;10(2):130-147. doi:10.1007/S40521-023-00333-W/TABLES/4
15. Mancini AJ., Krowchuk DP. Pediatric dermatology a quick reference guide Section on Dermatology, American Academy of Pediatrics ; editors, Anthony J. Mancini, Daniel P. Krowchuk. Published online 2021.
16. Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S, et al. S3 Guideline Urticaria. Part 2: Treatment of urticaria - German-language adaptation of the international S3 guideline. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023;21(2):202-215. doi:10.1111/DDG.14932
17. Ryan D, Tanno LK, Angier E, et al. Clinical review: The suggested management pathway for urticaria in primary care. *Clin Transl Allergy.* 2022;12(10):e12195. doi:10.1002/CLT2.12195

18. Treudler R, Zarnowski J, Wagner N. Acute urticaria—what to do? *Allergo J Int*. 2023;32(8):303-308. doi:10.1007/S40629-023-00266-5/FIGURES/2
19. Dabija D, Tadi P, Danosos GN. Chronic Urticaria. *StatPearls*. Published online April 17, 2023. Accessed December 8, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555910/>
20. Godsen K, Zuberbier T, Maurer M, et al. *Urticaria. 2nd Ed.* Jaypee Brothers Medical Publisher; 2019. <https://www.amazon.com/Urticaria-Kiran-V-Godse/dp/9352706110>
21. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, et al. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *World Allergy Organ J*. 2021;14(6). doi:10.1016/J.WAOJOU.2021.100533
22. Maurer M, Grattan C, Zuberbier T. *Urticaria and Angioedema. 2nd Ed.* Springer, Cham; 2021. Accessed December 8, 2024. <https://www.amazon.com/Urticaria-Angioedema-Torsten-Zuberbier/dp/3662500922>
23. Cornillier H, Giraudeau B, Samimi M, et al. Effect of Diet in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(2):127-132. doi:10.2340/00015555-3015
24. Tomaszewska K, Słodka A, Tarkowski B, Zalewska-Janowska A. Neuro-Immuno-Psychological Aspects of Chronic Urticaria. *J Clin Med*. 2023;12(9). doi:10.3390/JCM12093134
25. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites*. 2021;11(4):255. doi:10.3390/METABO11040255
26. Chauhan K, Shahrokhi M, Huecker MR. *Vitamin D*. StatPearls Publishing; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441912/>
27. Noer RI, Yenny SW. Penggunaan Vitamin D di Bidang Dermatologi. *Heal Med J*. 2022;4(3):210-219. doi:10.33854/HEME.V4I3.1045
28. Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists. *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110(4):262-272. doi:10.1016/J.AD.2018.08.006
29. Wang X, Li X, Shen Y, Wang X. The association between serum vitamin D levels and urticaria: a meta-analysis of observational studies. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153(3):389-395. doi:10.23736/S0392-0488.17.05774-1
30. Tsai TY, Huang YC. Vitamin D deficiency in patients with chronic and acute urticaria: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):573-575. doi:10.1016/J.JAAD.2018.02.033
31. Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15(1). doi:10.1186/S13223-019-0372-Z
32. Mohamed AA, Hussein MS, Salah EM, et al. Efficacy and safety of active vitamin D supplementation in chronic spontaneous urticaria patients. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(1):427-432. doi:10.1080/09546634.2020.1762838
33. Mahri S, Nilasari H. Korelasi Kadar 25-Hydroxy Vitamin D Serum Dengan Aktivitas Penyakit Pada Pasien Urtikaria Kronik Di Poliklinik Dermatologi Dan Venereologi, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Universitas Indonesia; 2021. <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20514733&lokasi=lokal>
34. Mudavath S, Aruna C, Ramamurthy D, Sridevi K, Senthil A, Kameti S. Evaluation Of Serum 25 Hydroxy Vitamin D Levels In Patients With Chronic Spontaneous Urticaria: A Hospital Based Cross Sectional Study In A Tertiary Care Centre. *J Pakistan*

- Assoc Dermatologists.* 2019;29(3):289-293. <https://www.jpapad.com.pk/index.php/jpad/article/view/1331/1292>
35. Yuan I, Katari P, Shaker M. Vitamin D treatment for chronic urticaria: A case report. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):1-3. doi:10.1186/S13256-019-2121-9/FIGURES/1
 36. Mony A, Chandrashekar L, Rajappa M, Munisamy M, Sahoo JP, Selvarajan S. Effect of vitamin D supplementation on clinical outcome and biochemical profile in South Indian population with vitamin D-deficient chronic urticarial - A randomized double-blind placebo controlled trial. *Clin Chim Acta.* 2020;504:1-6. doi:10.1016/J.CCA.2020.01.003
 37. Nabavizadeh SH, Alyasin S, Esmaeilzadeh H, Mosavat F, Ebrahimi N. The effect of vitamin D add-on therapy on the improvement of quality of life and clinical symptoms of patients with chronic spontaneous urticaria. *Asian Pacific J allergy Immunol.* 2023;41(2):150-157. doi:10.12932/AP-021219-0705
 38. Shao K, Feng H. Nutrition and urticaria. *Clin Dermatol.* 2022;40(2):150-155. doi:10.1016/J.CLINDERMATOL.2021.10.008
 39. Bal F, Kahveci M, Soyer O, Sekerel BE, Sahiner UM. Chronic inducible urticaria subtypes in children: Clinical features and prognosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):146-152. doi:10.1111/PAI.13324
 40. Meutia syalwa, Ismunandar H, Wintoko R, Hadibrata E, Djausal AN. Urticaria. *Med Prof J Lampung.* 2023;13(4.1):219-223. <https://www.journalofmedula.com/index.php/medula/article/view/337>
 41. Lugović-Mihić L, Mandušić N, Dasović M, Pondeljak N, Kuna M, Pozderac I. Vitamin D supplementation in patients with atopic dermatitis, chronic urticaria and contact irritant and allergic dermatitis - possible improvement without risk. *Folia Med (Plovdiv).* 2022;64(3):467-477. doi:10.3897/FOLMED.64.E66166