

HUBUNGAN ANTARA REMISI URTIKARIA KRONIS DENGAN ERADIKASI *HELICOBACTER PYLORI*

Nadia Octavia, M. Nasser

Lembaga Aksi Hidup Sehat Indonesia (LAHSI), Jakarta

ABSTRAK

Urtikaria kronis merupakan salah satu penyakit yang sering ditemui dalam praktek sehari-hari. Pasien dengan urtikaria menempati proporsi besar yang datang ke klinik alergi. Urtikaria kronis merupakan kondisi yang umum dijumpai dan dapat menurunkan kualitas hidup. Ada beberapa penyebab urtikaria kronis yang dapat diidentifikasi dengan mengetahui riwayat klinis. Seringkali penyebab urtikaria bersifat idiopatik dan tidak diketahui. Tidak seperti urtikaria akut yang dapat hilang dengan sendirinya dan dapat ditangani secara simptomatis, penanganan urtikaria kronis harus diidentifikasi faktor penyebabnya agar tidak berulang. Namun obat – obatan tertentu, makanan, penyakit tertentu dan zat – zat tertentu telah terbukti dapat memicu terjadinya urtikaria kronis. Selain itu fokus infeksi berupa infeksi virus, parasit dan parasit telah banyak diteliti dapat menimbulkan urtikaria kronis. Menemukan fokus infeksi sistemik penting dalam prognosis dan remisi urtikaria kronis. Beberapa penelitian terkini menyebutkan bahwa *Helicobacter H. pylori* (*H. pylori*) dapat berperan dalam menyebabkan urtikaria kronis, dan eradikasi *H. pylori* dapat memperbaiki gejala dan remisi urtikaria kronis. Untuk itu pendekatan diagnostik dalam menemukan *H. pylori* sebaiknya menjadi skrining rutin.

Kata kunci: Urtikaria Kronis, *H. pylori*, eradikasi, infeksi, remisi

RELATIONSHIP BETWEEN CHRONIC URTICARIA REMISSION AND *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION

ABSTRACT

Chronic urticaria is one of the most frequent skin diseases in medical practice. Patients with urticaria make up a large proportion of the referrals to allergy clinics. Chronic urticaria is a common, debilitating condition that can lead to significant impairment of quality of life. There are many causes of chronic urticaria and it is the clinical history which is most important when attempting to identify potential causes; however, urticaria is very often idiopathic. Unlike acute urticaria, which is self-limited and should be treated symptomatically, chronic urticaria should be treated by the identification and elimination of underlying causes, which is usually curative. Drugs, food, underlying medical conditions, substances often seem to be involved in determining chronic urticaria. In some patients, urticaria may be a symptom of a serious underlying medical illness such as infection. Triggering of urticaria by infection has been discussed for many years. Current studies suggest that *H. pylori* may play a role in the development and disease course of chronic urticaria. In some studies, *H. pylori* eradication could result in the remission and improvement rate of chronic urticaria. Therefore, some diagnostic procedures should be included in the routine work-up especially the search for *H. pylori*.

Keyword: chronic urticaria, *H. pylori*, eradication, infection, remission

PENDAHULUAN

Pasien dengan urtikaria menempati proporsi besar yang datang ke klinik alergi. Berdasarkan data *World Allergy Organization*, prevalensi urtikaria di dunia berkisar antara 0,05 % - 20%.¹ Sedangkan di Indonesia, prevalensi urtikaria belum diketahui secara pasti. Penelitian di Palembang tahun 2007 pada 3000 remaja usia 14-19 tahun, mendapatkan prevalensi urtikaria sebesar 42,78%.² Keluhan urtikaria merupakan keluhan dermatologis umum. Sebanyak 15-25% populasi penduduk pada waktu tertentu dalam hidupnya pernah mengalami urtikaria. Kebanyakan kasus merupakan urtikaria akut dan hampir 30% berkembang menjadi kronis.³

Meskipun urtikaria akut prognosinya baik, namun urtikaria kronis dikaitkan dengan angka morbiditas tinggi dan dapat menurunkan angka kualitas hidup.³ Urtikaria kronis 2 kali lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria.⁴ Baik anak maupun orang dewasa dapat mengalami urtikaria dengan puncak pada dewasa antara usia 20 – 40 tahun.⁵

Penyebab urtikaria kronis beragam dan faktor penceetus mulai dari obat – obatan, makanan, penyakit sistemik hingga infeksi. Bentuk tersering urtikaria kronis adalah bentuk idiopatik (80 – 90%), karena tidak ditemukan penyebab alergi atau penyakit tertentu yang mendasari.⁵ Penyebab infeksi pada urtikaria kronis dapat berupa bakteri, virus, jamur dan protozoa. Namun pada kebanyakan kasus, etiologi urtikaria kronis tidak diketahui dan terapi klinis kebanyakan hanya bersifat simptomatis misalnya dengan pemberian anti histamin H1 non sedatif.^{6,7}

Infeksi kronis berupa infeksi gigi, sinusitis, infeksi saluran kemih dan infeksi jamur di kulit diduga dapat menjadi penyebab urtikaria kronis. Infeksi oleh *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) juga diduga kuat sebagai penyebab urtikaria kronis.^{6,8,9} Infeksi *H. pylori* merupakan infeksi bakteri kronis yang sering terjadi dengan angka prevalensi mencapai 50% di negara berkembang. *Helicobacter pylori* menjadi penyebab gastritis kronis, ulkus peptikum, keganasan lambung dan limfoma di lambung. Setidaknya 30% pasien urtikaria kronis pernah atau sedang terinfeksi *H. pylori*.⁹

Mahmoud dkk. dalam laporan kasusnya menyebutkan tata laksana dan upaya eradikasi *H. pylori* berkaitan dengan remisi urtikaria kronis.⁷ Penelitian Chiu dkk. menemukan 58,3% pasien urtikaria kronis yang diteliti mengalami remisi total setelah terapi terhadap infeksi *H. pylori*.⁹ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa gejala klinis urtikaria kronis berkurang setelah keberhasilan terapi *H. pylori* pada 17,6% - 88% pasien.^{8,10} Oleh karena itu, mengetahui penyebab serta sumber infeksi pada urtikaria kronis penting untuk mengurangi rekurensi.

TERMINOLOGI

Menurut Kaplan, urtikaria adalah lesi kulit yang terdiri atas reaksi lokal edema intrakutan (*wheal*) dan dikelilingi oleh area kemerahan (eritema) serta disertai dengan pruritus.¹¹

ETIOPATOGENESIS

Aktivasi sel mast merangsang pelepasan berbagai mediator inflamasi yaitu histamin, bradikinin, leukotrien C4, prostaglandin D2 dan substansi vasoaktif lain. Substansi tersebut menyebabkan ekstrasvasi cairan ke dermis sehingga timbul lesi urtika. Pruritus intens yang dialami saat urtikaria merupakan akibat pelepasan histamin ke dermis. Aktivasi reseptor histamin H1 pada sel endotel dan otot polos menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler. Sementara aktivasi reseptor histamin H2 menyebabkan vasodilatasi arterioli dan venul.¹¹⁻¹³

Patogenesis urtikaria yang dapat menyebabkan aktivasi sel mast dibedakan menjadi imunologi dan non imunologi. Secara imunologi terjadi reaksi hipersensitivitas yang diperantarai oleh antibodi dan atau sel T mengakibatkan aktivasi sel mast. Sedangkan pada non imunologi, urtikaria terjadi karena aktivasi sel mast secara langsung oleh penyebab misalnya obat anti inflamasi non-steroid, morfin, kodein, zat kontras.¹⁴

Sumber infeksi oleh patogen (bakteri, virus) mengakibatkan terjadi reaksi autoimun.^{6,10,15} Infeksi kronis oleh *H. pylori* menyebabkan produksi sejumlah antibodi yang spesifik. Infeksi *Helicobacter pylori* akan memicu produksi antibodi IgE melalui reaksi antara *H. pylori* dengan sel parietal di lambung. *H. pylori* juga dapat menyebabkan inflamasi di traktus gastrointestinal sehingga terjadi penyerapan sejumlah antigen. Sejumlah mediator inflamasi yang dikeluarkan saat terjadi respon imun terhadap infeksi *H. pylori* misalnya IL-1, TNF-, LTC4 dan PAF berperan dalam meningkatkan permeabilitas kapiler dan menimbulkan lesi urtika.⁶

MANIFESTASI KLINIS

Urtikaria dibedakan menjadi urtikaria akut dan kronis. Lesi pada urtikaria akut terjadi kurang dari 6 minggu, sedangkan urtikaria kronis terjadi lebih dari 6 minggu.^{5,11,17} Pada urtikaria terjadi lesi pruritik terkadang disertai sensasi terbakar, rekuren, berbatas tegas, ditemukan edema sentral meninggi dengan ukuran bervariasi, pucat di tengah dan dapat disertai edema di sekitarnya. Ukuran lesi dapat bervariasi mulai dengan diameter beberapa milimeter hingga beberapa sentimeter. Bentuk lesi urtika dapat bervariasi mulai dari bulat, polisiklik, annular dan lesi geografik. Lesi urtika umumnya berlangsung kurang dari 48 jam.⁵

Brzewski dkk. dalam penelitiannya menyebutkan bahwa pada 35,71% subjek urtikaria kronis yang diteliti

terdapat sumber infeksi. Insiden infeksi lebih tinggi pada wanita (38,24%) dibandingkan pria (28,36%). Sumber infeksi antara lain hepatitis, infectious mononucleosis, infeksi gigi, sinusitis, infeksi saluran kemih dan *H. pylori*.¹⁵

Helicobacter pylori berkoloni di mukosa lambung namun hanya 10 – 20% orang yang terinfeksi mengalami gejala klinis. Gejala klinis yang sering ditemui adalah gejala gastrointestinal. Chiu dkk. Menyebutkan bahwa selain urtikaria, *H. pylori* juga berhubungan dengan penyakit kulit lainnya misalnya rosasea, psoriasis dan purpura trombositopenik.⁹ Pada penelitian oleh Bruscky dkk. tiga dari tujuh belas subjek yang diteliti positif terhadap *H. pylori* dan tidak mengalami gejala gastrointestinal. Gejala klinis urtikaria kronis pada pasien yang terinfeksi *H. pylori* sama dengan pasien yang tidak terinfeksi.¹⁸

Tingkat keparahan dan eksaserbasi gejala urtikaria bergantung dari intensitas infiltrasi peradangan di lambung akibat infeksi *H. pylori*.⁷ Gu dkk. menyebutkan bahwa tingkat keparahan gejala urtikaria kronis pada kelompok *H. pylori* positif lebih besar dibandingkan kelompok *H. pylori* negatif. Valsecchi dkk. pada penelitiannya menyebutkan 62% pasien dengan urtikaria kronis menunjukkan *H. pylori* seropositif dan *urea breath test* positif.¹⁶

TATA LAKSANA

Pendekatan diagnostik

Untuk menentukan penyebab urtikaria kronis terkadang sulit dan 75% pasien yang menjalani pemeriksaan penunjang tidak ditemukan penyebab apapun sehingga diklasifikasikan sebagai urtikaria kronis spontan.¹⁸ Bagian terpenting dari pendekatan diagnostik pada pasien urtikaria adalah anamnesis yang lengkap dan rinci. Pertanyaan yang terstruktur dapat mengarahkan penyebab urtikaria.⁵

Panduan dari *British Association of Dermatologists* dan *British Society of Allergy and Clinical Immunology* menyebutkan berdasarkan riwayat klinis, pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan antara lain pemeriksaan darah rutin, laju sedimentasi eritrosit, *C-reactive protein* (CRP), glukosa darah, fungsi tiroid, biokimia rutin, autoantibodi tiroid, *anti-nuclear antibody* (ANA), immunoglobulin, komplemen C3 dan C4, *cryoglobulin*, test SIgE, pemeriksaan serologi untuk infeksi, pemeriksaan urin dan feses rutin.^{19,20}

Pemeriksaan lanjutan diperlukan jika skrining awal menunjukkan hasil abnormal. Uji tusuk kulit juga dapat bermanfaat jika terdapat riwayat atopi, berkontak dengan antigen tertentu misalnya makanan atau lateks yang bisa menjadi pemicu urtikaria. Untuk mencari penyebab fisik dapat dilakukan jika penyebab urtikaria diduga oleh rangsangan fisis. Pasien diuji dengan es batu,

panas, tekanan, goresan di kulit (dermografisme).^{5,21}

Pada pasien urtikaria kronis uji serum autolog dapat dipertimbangkan untuk membuktikan urtikaria autoimun. Uji serum autolog merupakan uji autoreaktivitas seseorang. Criado dkk. menyebutkan frekuensi uji serum autolog positif pada orang dewasa dengan urtikaria kronis dalam rentang 4,1% - 76,5% bergantung dari kriteria positif termasuk konfirmasi dengan *histamine release test* (HRT).^{5,17,22}

Jika penyebab urtikaria kronis diduga infeksi maka dianjurkan pemeriksaan hitung jenis leukosit, laju sedimentasi eritrosit, *C-reactive protein* (CRP), *urea breath test*, anti streptolisin, serologi hepatitis, pemeriksaan feses rutin untuk mencari fungi atau parasit, pemeriksaan THT dan gigi.¹⁷ Bruscky dkk. menyarankan pemeriksaan penunjang *urea breath test* (UBT) untuk menyingkirkan infeksi *H. pylori* pada pasien urtikaria kronis, meski tidak ada gejala gastrointestinal. *Urea breath test* (UBT) merupakan pemeriksaan tidak invasif untuk menemukan bakteri *H. pylori*. Jika terdapat riwayat nyeri epigastrium, dianjurkan untuk pemeriksaan endoskopi lambung.¹⁸

Beberapa penelitian telah menunjukkan prevalensi infeksi *H. pylori* yang tinggi pada urtikaria kronis.^{9,16,23} Chiu dkk. pada penelitiannya melaporkan 56% subjek yang diteliti terdapat UBT positif.⁹ Persechino dkk. menemukan 52,4% pasien urtikaria kronis yang diteliti menunjukkan UBT positif.²³ Meski pemeriksaan histologi menjadi baku emas untuk mendeteksi infeksi *H. pylori*, namun pemeriksaan UBT ternyata menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas tinggi dalam mendeteksi infeksi aktif *H. pylori*.⁶ Melihat tingginya prevalensi infeksi *H. pylori* pada urtikaria kronis, pemeriksaan UBT dianjurkan untuk dilakukan sebagai skrining awal urtikaria kronis. Meski tidak ada riwayat infeksi gastrointestinal atau nyeri epigastrium.^{6,7,10}

Manajemen terapi

Manajemen terapi pada urtikaria kronis mencakup non farmakologis dan farmakologis, intervensi bukan farmakologi antara lain dengan menyingkirkan dan menghindari faktor pencetus urtikaria kronis. Penggunaan obat anti inflamasi non-steroid, udara panas, pakaian yang ketat, pseudolargen dapat memicu urtikaria pada beberapa pasien. Criado dkk. menyebutkan pada kasus urtikaria kronis spontan, 25-30% dipicu oleh konsumsi obat anti inflamasi non-steroid (terutama aspirin).^{22,24}

Antihistamin H1 telah lama digunakan sebagai terapi urtikaria sejak tahun 1950. Meski antagonis reseptor H1 generasi pertama lebih ekonomis dari segi biaya, namun obat ini bersifat antikolinergik dengan efek sedatif langsung pada sistem saraf pusat hingga 12 jam. Sementara efek anti pruritik bertahan 4-6 jam. Antihistamin H1 generasi pertama yang sering digunakan antara lain

golongan ethanolamin (*diphenhydramine, clemastine*), piperazin (*hydroxyzine, dexchlorpheniramine*) dan piperidin (siproheptadin, ketotifen).²²

Secara umum, antihistamin H1 efektif dalam mengurangi pruritus pada urtikaria. Namun mengingat beragamnya efek samping antihistamin H1 generasi pertama berupa sedasi, gangguan kognitif, mulut kering dan retensi urin, sehingga antagonis reseptor H1 generasi kedua masih dijadikan lini pertama pemberian terapi pada urtikaria kronis.^{20,22,24} Najib dkk. melaporkan antihistamin H1 generasi kedua yaitu loratadin, fexofenadin dan desloratadin tidak menimbulkan efek sedasi apabila dibandingkan dengan plasebo. Antihistamin H1 generasi kedua yang lain yaitu cetirizine dan levocetirizine dapat menimbulkan efek sedasi minor, meski tidak sekuat efek sedasi yang dihasilkan antihistamin H1 generasi pertama.²¹

Antihistamin H1 generasi kedua menghasilkan respons sebesar 44 – 91% pada seluruh jenis urtikaria dan 55% pada urtikaria kronis. Pada terapi awal antihistamin H1 diberikan sebagai monoterapi dan dapat ditingkatkan dosisnya hingga 4 kali lipat.²² Antagonis H2 dan antileukotrien dapat diberikan pada pasien yang tidak memberikan respon pada pemberian monoterapi antihistamin H1 generasi kedua. Antihistamin H1 generasi pertama juga dapat diberikan jika setelah dosis antihistamin H1 generasi kedua yang ditingkatkan tidak memberikan respons baik.²⁵

Pada pasien dengan urtikaria hebat yang disertai dengan angioedema dan gejala sistemik, merupakan indikasi pemberian kortikosteroid oral. Dosis standar (0,5 – 1 mg/kg/hari) dapat diberikan sebagai dosis awal dengan *tapering off*. Kortikosteroid sistemik menimbulkan efek samping jika diberikan dalam jangka panjang pada terapi pasien urtikaria kronis sehingga penggunaan jangka panjang perlu dihindari.²¹

Intensitas dan rekurensi urtikaria kronis dapat berfluktuasi bergantung dari faktor pemicu. Remisi spontan dilaporkan terjadi pada 50% pasien dalam 6 bulan setelah terdiagnosis sehingga dianjurkan untuk mengevaluasi ulang lanjutan terapi atau alternatif terapi setiap 3 – 6 bulan.²² Pada sejumlah kecil pasien, urtikaria hebat yang disertai angioedema, bronkospasme dan hipotensi tidak memberikan respon meski telah diberikan terapi antihistamin H1 dosis tinggi, antihistamin H2, antileukotrien, kortikosteroid dan bahkan intervensi diet. Kelompok pasien ini biasanya mengalami urtikaria autoimun kronis dan pada penelitian terapi siklosporin terbukti efektif dengan hasil hingga 65%.⁵

Terapi alternatif misalnya omalizumab dan immunomodulator yaitu hydroxychloroquine, sulfasalazin, kolkisin, dapsone, meflumikofenolat dan immunoglobulin intravena juga dapat diberikan sebagai terapi langkah keempat untuk penanganan urtikaria yang tidak merespon terapi lain.²⁵

Eradikasi penyebab dan faktor pencetus merupakan dasar dalam pemilihan terapi urtikaria kronis yang bertujuan agar kekerapan rekurensi berkurang. Maurer dkk. menyebutkan bahwa setelah infeksi bakteri *H. pylori*, *Streptococcus* dan *Staphylococcus* dieradikasi dengan antibiotik yang tepat, gejala urtikaria hilang dalam kurun waktu beberapa minggu.¹⁷

Penelitian Chiu dkk. menyebutkan bahwa perbaikan gejala urtikaria kronis terjadi setelah eradikasi *H. pylori* sebesar 17,6% - 88%. Bahkan pada 58,3% dilaporkan mengalami remisi total jangka panjang setelah pemberian terapi untuk *H. pylori*. Namun Nikanne dkk. dalam penelitiannya menyebutkan bahwa remisi spontan urtikaria kronis baru terlihat pada 50% pasien setelah dilakukan evaluasi ulang dalam 6 bulan setelah terdiagnosis.²⁶ Tinjauan beberapa penelitian oleh Wedi dkk. menyebutkan 84% pasien menunjukkan perbaikan gejala dan remisi komplisit setelah eradikasi *H. pylori*. Sedangkan remisi dan perbaikan gejala dilaporkan sebesar 45% pada pasien yang terinfeksi namun tidak dieradikasi.⁸

Bruscky dkk. juga melaporkan bahwa remisi total pasien urtikaria kronis setelah eradikasi *H. pylori* adalah sebesar 61,5%. Apabila dibandingkan dengan kelompok yang tidak dieradikasi, remisi urtikaria kronis hanya sebesar 33,6%.¹⁸

SIMPULAN

Pada urtikaria kronis terdapat beragam kausa dan faktor pencetus dimulai dari obat-obatan, makanan, penyakit sistemik hingga infeksi. Pentingnya mengetahui faktor pencetus dan penyebab urtikaria kronis dapat membantu menurunkan rekurensi urtikaria.^{1,3}

Infeksi merupakan salah satu penyebab urtikaria kronis yang seringkali terabaikan. Pemberian antihistamin merupakan lini awal terapi urtikaria kronis. Namun penatalaksanaan dan eradikasi penyebab urtikaria kronis misalnya *H. pylori* dalam beberapa penelitian telah terbukti dapat memperbaiki gejala. Oleh karena itu perlu dilakukan skrining awal *H. pylori* pada urtikaria kronis, terlebih bila terdapat riwayat gastritis atau nyeri epigastrium.^{12,15,18}

DAFTAR PUSTAKA

1. Borges MS, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, dkk. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: A worldwide perspective. *World Allergy Organ J.* 2012;5:125-47.
2. Tjekyan S. Prevalensi urtikaria di kota Palembang tahun 2007. *Jurnal Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin.* 2012;20(1):1-6
3. Kanani A, Schellenberg R, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2012;7(Suppl 1):S9
4. Yadav S, Upadhyay A, Bajaj AK. Chronic urticaria: An overview. *Indian J Dermatol.* 2013;51(3):171-7
5. Deacock SJ. An approach to the patient with urticaria. *J Transl Immunol.* 2012;153:151-61
6. Gu H, Li L, Gu M, Zhang G. Association between Helicobacter pylori infection and chronic urticaria: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;39(6):440-42
7. Mahmoud LB, Ghozzi H, Hakim A, Sahnoun Z, Zeghal K. Helicobacter pylori associated with chronic urticaria. *J Infect Dev Ctries.* 2011;5(8):596-8.
8. Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2009;5:10
9. Chiu YC, Tai WC, Chuah SK, Hsu PI, Wu DC, Wu KL, dkk. The Clinical Correlations of Helicobacter pylori virulence factors and chronic spontaneous urticaria. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;39(6):127-34
10. Daud'en E, Alonso IJ, Garc'ia-D'iez A. Helicobacter pylori and idiopathic chronic urticaria. *Int J Dermatol.* 2000;89(4):170-84
11. Kaplan Ap. Urticaria and angioedema. Dalam: Wolff K, Goldsmith IA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, dkk. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* Edisi ke-8. New York: McGraw Hill; 2012.h.414 -30.
12. 12.
13. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venerol.* 2007;87(3):196-205.
14. Kaplan Ap, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3): 569-73.
15. Hennino A, Berard F, Guillot I, Saad N, Rozieres A, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;30(1):3-11.
16. Brzewski PL, Spalkowska M, Podbielska M, Chmielewska J, Wolek M, Malec K, dkk. The role of focal infections in the pathogenesis of psoriasis and chronic urticaria. *Postep Derm Alergol.* 2013;2:77-84.
17. Valsecchi R, Pigatto P. Chronic urticaria and helicobacter pylori. *Acta Derm Venerol.* 1998;78:440 -2.
18. Maurer M, Grabbe J. Urticaria: its history-based diagnosis and etiologically oriented treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(25):458 - 66.
19. Bruscky DM, Darocha LAR, Costa AJF. Recurrence of chronic urticaria caused by reinfection by helicobacter pylori. *Rev Paul Pediatr.* 2013;31(2):272-5.
20. Grattan CEH, Humphreys F. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol.* 2007;157:1116-23.
21. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, dkk. BSACI guidelines for the management of chronic uricaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007;37:631-50.
22. Najib U, Sheikh J. The spectrum of chronic urticaria. *Proceedings of The Spectrum of Chronic Urticaria and Angioedema Symposium.* 2009 Jan 30-31; Boston, USA. Rhode Island: OceanSide Publ, inc; 2009.
23. Criado PR, Maruta CW, Criado RF, Reis VM. Chronic urticaria in adults: state of the art in the new millennium. *An Bras Dermatol.* 2015;90(1):74-89.
24. Persechino S, Annibale B, Caperchi C, Persechino F, Narcisi A, Tammara A, dkk. Chronic idiopathic urticaria and helicobacter pylori: a spesific pattern of gastritis and urticaria remission after helicobacter eradication. *Int J Immunopath Ph.* 2012;25(3):765-70.
25. Bernstein J, Lang D, Khan D. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):87-94.
26. Choi S, Baek H. Approaches to the diagnosis and management of chronic urticaria in children. *Korean J Pediatr.* 2015;58(5):159-64.