

### BERBAGAI PENANDA BIOLOGIS PADA URTIKARIA KRONIK SPONTAN

Marsha Bianti\*, Windy Keumala Budianti, Yudo Irawan

Departemen Dermatologi dan Venereologi  
FK. Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

#### ABSTRAK

Urtikaria kronik spontan adalah urtikaria kronik tanpa pemicu yang jelas. Kelainan kulit ini diperantarai sel mast, ditandai dengan urtika yang biasanya gatal, serta berlangsung lebih dari enam minggu. Kelainan ini sangat berdampak negatif terhadap kualitas hidup pasien. Diagnosis penyakit ditegakkan secara klinis, sedangkan penilaian aktivitas penyakit, kualitas hidup pasien, serta respons terapi dilakukan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan kuesioner. Namun, penggunaan kuesioner memiliki kekurangan yaitu bersifat subjektif. Dalam dekade terakhir, penelitian berfokus pada pemahaman patomekanisme urtikaria kronik spontan, mengidentifikasi mediator yang berpotensi sebagai penanda biologis (biomarker) untuk menentukan tingkat keparahan, prediksi perjalanan penyakit, dan respons terhadap terapi. Berbagai biomarker yang telah diteliti di antaranya D-dimer, C-reactive protein, interleukin-6, FcεRI, vitamin D, dan sebagainya. Penanda biologis akan dibagi lebih lanjut menjadi penanda klinis dan penanda molekular. Dengan ditemukannya biomarker yang reliabel, pendekatan secara personal terhadap penilaian dan prediksi perjalanan penyakit urtikaria kronik spontan serta terapi yang paling sesuai untuk pasien dapat dicapai.

**Kata kunci:** biomarker, keaktifan penyakit, respons terapi, urtikaria kronik spontan

### BIOMARKERS IN CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

#### ABSTRACT

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is a mast cell driven skin disorder that is characterized by the development of recurrent itchy wheals for 6 weeks or more due to unknown causes. Diagnosis is purely clinical while assessment of disease activity, its impact on quality of life, as well as treatment efficacy are based on history, physical examination, and the use of questionnaires. However, questionnaires have the disadvantage of being subjective. In the last decade, studies have been focusing on understanding of chronic spontaneous urticarial pathomechanism and identification of potential biomarkers to determine disease activity, clinical course, and treatment efficacy. Some of the biomarkers that have been studied are D-dimer, C reactive protein, interleukin-6, FcεRI, and vitamin D. Biomarkers will then be classified into clinical and molecular biomarkers. With identification of biomarkers that considered to be more objective and reliable, personal approach in evaluating the course of the disease and the most suitable treatment for patients can be achieved.

**keywords:** biomarker, chronic spontaneous urticaria, disease activity, treatment efficacy

---

#### Korespondensi:

Jl. Diponegoro 71, Jakarta Pusat  
Telp: 021-31935383/0818371777  
Email: marsha.bianti@gmail.com

## PENDAHULUAN

Urtikaria kronik spontan (UKS) adalah kelainan kulit yang ditandai dengan edema intrakutan lokalisata dan dikelilingi oleh area eritem yang biasanya gatal tanpa penyebab yang jelas, serta berlangsung lebih dari 6 minggu.<sup>1-3</sup> Dalam dekade terakhir, penelitian berfokus pada pemahaman patomekanisme UKS, mengidentifikasi mediator yang berpotensi sebagai penanda biologis (*biomarker*) untuk menentukan tingkat keparahan, prediksi perjalanan penyakit, dan respons terhadap terapi.<sup>4</sup>

Berdasarkan *National Institute of Health (NIH) Biomarkers Definitions Working Group*, *biomarker* merupakan karakteristik yang diukur secara objektif dan dievaluasi sebagai indikator proses biologis normal, patogenik, atau respons farmakologis terhadap intervensi terapeutik. Penelitian Kolkhir dkk.<sup>5,6</sup> telah mengidentifikasi beberapa *biomarker* potensial, seperti D-dimer dan *C-Reactive Protein* (CRP), yang kadarnya lebih tinggi pada kelompok urtikaria kronik dibandingkan dengan individu sehat. Di Indonesia, penelitian Rosandi<sup>7</sup> menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif kuat yang bermakna secara statistik antara kadar D-dimer dengan derajat keparahan urtikaria kronik.

Berdasarkan panduan *European Academy of Allergology and Clinical Immunology, the Global Allergy and Asthma European Network, the European Dermatology Forum, and the World Allergy Organization (EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO)* tentang urtikaria, pemeriksaan laboratorium termasuk hitung jenis sel darah putih, CRP dan/atau laju endap darah (LED) direkomendasikan pada semua pasien UKS.<sup>3</sup> Meskipun demikian, di Indonesia belum dilakukan pemeriksaan CRP rutin pada urtikaria kronik. Selama ini, penilaian keaktifan penyakit dan respons terapi dilakukan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik selain itu digunakan beberapa kuesioner, namun masih terdapat kekurangan karena kuesioner bersifat subjektif. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memaparkan berbagai penanda biologis yang berperan pada UKS, sehingga dapat membantu dalam menilai keaktifan penyakit dan respons terapi secara lebih objektif. Penanda biologis terbagi atas penanda klinis dan penanda molekular.

## PENANDA BIOLOGIS UNTUK MENILAI KEAKTIFAN PENYAKIT

### Penanda klinis

#### Usia

Perbaikan aktivitas penyakit secara signifikan lebih tinggi pada pasien berusia <19 tahun dibandingkan dengan dewasa.<sup>1,4</sup> Tampak bahwa usia pasien UKS dapat memprediksi gangguan kualitas hidup yang dinilai menggunakan kuesioner *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* (CU-Q2OL). Pasien UKS yang berusia

muda lebih terganggu pada fungsi atau aktivitas sehari-hari serta rasa gatal dan malu, sedangkan pasien yang berusia lebih tua berdampak pada kualitas tidur, adanya edema, dan gangguan makan.<sup>4</sup>

#### Jenis kelamin

Studi epidemiologis menunjukkan sebagian besar pasien UKS berjenis kelamin perempuan. Perempuan mempunyai waktu remisi relatif lebih lama dan gangguan kualitas hidup lebih berat. Meskipun penelitian masih terbatas, diperkirakan hormon seks dapat berperan sebagai pemicu penyakit pada sebagian kecil pasien.<sup>4</sup>

#### Durasi penyakit

Perbaikan kondisi selama pengobatan dilaporkan lebih banyak terjadi pada pasien dengan durasi penyakit <1 tahun dibandingkan dengan yang lebih lama.<sup>4</sup>

#### Angioedema

Angioedema diidentifikasi sebagai faktor prognosis yang kurang baik dengan durasi penyakit serta waktu remisi yang lebih lama.<sup>3</sup>

#### Uji kulit serum autolog / *autologous serum skin test* (ASST)

Uji kulit serum autolog merupakan uji *in vivo* untuk menilai autoreaktivitas. Hasil uji kulit serum autolog yang positif dikaitkan dengan penyakit yang lebih berat, namun perlu dibuktikan lebih lanjut.<sup>8</sup>

#### Penyakit komorbid

Hipertensi arterial dihubungkan dengan durasi penyakit yang lebih lama.<sup>4</sup> Penelitian Ye, dkk.<sup>9</sup> di Korea mendapatkan prevalensi sindrom metabolik secara signifikan lebih tinggi pada pasien UKS dibandingkan dengan populasi sehat, dan tampaknya menjadi prediktor independen UKS yang tidak terkontrol.<sup>9</sup>

### Penanda molekular

#### *C-reactive protein* (CRP)

*C-reactive protein* merupakan salah satu *biomarker* yang paling sering digunakan untuk menilai keaktifan penyakit dan respons terapi.<sup>4,8</sup> Penelitian oleh Kolkhir dkk.<sup>5,6</sup> (2017 dan 2018) menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar CRP pada 1/3 pasien urtikaria kronik serta terdapat korelasi yang bermakna secara statistik antara CRP dengan aktivitas penyakit dan gangguan kualitas hidup. Kadar CRP juga ditemukan lebih tinggi pada pasien yang tidak menunjukkan respons terhadap terapi antihistamin.<sup>5,6</sup>

Kadar CRP pada pasien UKS berhubungan dengan tekanan darah, hal ini menunjukkan bahwa UKS dapat menyebabkan inflamasi kronik, gangguan pada jalur pembekuan darah, fibrinolisis, dan sistem komplemen pada urtikaria kronik dianggap berhubungan dengan terjadinya risiko hipertensi.<sup>6</sup>

### Interleukin-6 (IL-6)

Interleukin-6 berperan penting pada respons imunitas dan inflamasi. Pada patogenesis urtikaria kronik, aktivasi sel mast merangsang pengeluaran sitokin, salah satunya adalah IL-6. Kasperska-Zajac<sup>10</sup> (2011) menunjukkan konsentrasi plasma IL-6 secara signifikan lebih tinggi pada pasien urtikaria kronik dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Interleukin-6 juga menunjukkan korelasi yang kuat dengan keaktifan penyakit yang dinilai menggunakan kuesioner *Urticaria Activity Score* (UAS)7 ( $r=0.638$ ,  $p<0.0001$ ).

### Vitamin D

Vitamin D diketahui berperan pada penyakit autoimun sebagai imunomodulator dan salah satu *biomarker* potensial untuk menilai keparahan penyakit UKS.<sup>8</sup> Studi oleh Woo dkk.<sup>11</sup> (2015) menganalisis kadar serum vitamin D 25-(OH) pada 72 pasien dengan UKS, masing-masing 26 dengan urtikaria akut dan 26 dengan dermatitis atopik, dibandingkan dengan 72 kontrol sehat. Didapatkan bahwa kadar vitamin D rendah pada semua kelompok jika dibandingkan dengan kontrol sehat, bahkan pasien UKS menunjukkan tingkat rerata vitamin D terendah dengan proporsi tertinggi nilai rendah kritis. Studi ini juga menemukan hubungan terbalik antara vitamin D dengan keaktifan dan durasi penyakit.

### D- dimer dan fragmen 1+2

Pada studi oleh Asero dkk.<sup>12,13</sup> (2007 dan 2008), sebagian besar pasien menunjukkan peningkatan kadar fragmen 1+2 ( $F_{1+2}$ ) serta kadar plasma D-dimer, yang membuktikan bahwa terjadi aktivasi fibrinolisis. Selain itu, pasien yang menunjukkan peningkatan D-dimer dan/atau kadar plasma  $F_{1+2}$  menunjukkan aktivitas penyakit yang lebih berat. Meskipun jumlah pasien relatif kecil, yaitu 21 subjek pada penelitian pertama dan 37 subjek pada penelitian kedua, hubungan antara D-dimer dengan  $F_{1+2}$  kuat secara statistik.<sup>12,13</sup> Hasil serupa juga didapatkan pada studi oleh Takeda dkk.<sup>14</sup> (2011), sehingga disarankan untuk mengevaluasi molekul tersebut pada penelitian dengan jumlah sampel lebih besar untuk validasi sebagai *biomarker*.<sup>8</sup> Penelitian Rosandi<sup>7</sup> (2014) menunjukkan bahwa terdapat peningkatan D-dimer pada 16,67% kasus urtikaria kronik dan terdapat korelasi positif kuat yang bermakna secara statistik antara kadar D-dimer dengan derajat keparahan urtikaria kronik.

### Medium platelet volume (MPV)

*Medium platelet volume* adalah rerata ukuran trombosit dan merupakan penanda ekspresi tidak langsung peradangan sistemik untuk keaktifan penyakit. Pada studi kohort Confino-Cohen dkk.<sup>15</sup> (2012), MPV dikaitkan dengan urtikaria kronik. Sekitar 13.000 pasien urtikaria kronik yang didiagnosis oleh spesialis alergi atau dermatologi selama 17 tahun di Israel, dibandingkan dengan 10.000

kontrol sehat. Penelitian ini menunjukkan hubungan yang positif secara statistik antara kadar MPV yang tinggi pada pasien urtikaria kronik dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Studi lain pada populasi yang lebih sedikit menemukan hubungan yang serupa.<sup>16</sup>

### Hitung basofil dan aktivitas basofil

Jumlah hitung dan aktivitas basofil dapat berhubungan dengan gambaran klinis penyakit. Suatu studi menunjukkan terdapat korelasi linear negatif antara jumlah basofil dan keaktifan penyakit yang dinilai dengan UAS pasien urtikaria kronik yang tidak diobati.<sup>17</sup> Hal ini mungkin disebabkan oleh perekrutan basofil ke lesi kulit.<sup>8</sup> Ye dkk.<sup>18</sup> (2014), menganalisis reseptor permukaan basofil pada 82 pasien untuk menilai hubungan antara persentase dan parameter klinis keparahan penyakit. Pada studi ini, basofil yang mengekspresi CD203c secara signifikan meningkat dalam darah pasien dengan urtikaria berat dibandingkan dengan urtikaria yang tidak berat dan kelompok kontrol sehat. Terdapatnya CD203c pada membran basofil merupakan bukti aktivasi sel sehingga dapat digunakan sebagai penanda UKS yang berat serta pemandu strategi tata laksana.<sup>8</sup>

## PENANDA UNTUK MENILAI RESPONS BERBAGAI TERAPI

### Antihistamin

Beberapa faktor prognostik UKS yang tidak respons terhadap antihistamin (*antihistamine resistant chronic spontaneous urticaria* (AHR-CSU)) telah dipelajari selama beberapa tahun terakhir. Pada penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Sánchez Borges dkk.,<sup>19</sup> dilaporkan bahwa AHR-CSU lebih sering terjadi pada pasien perempuan Hispanik dan biasanya terkait dengan indikator keparahan klinis lain contohnya asma, rhinosinusitis, hipertensi, dan penyakit tiroid. Penelitian lain melaporkan bahwa AHR-CSU berhubungan dengan peningkatan kadar fraksi komplemen C5a, aktivitas penyakit yang lebih berat, durasi urtika yang lebih lama, dan kadar kepositifan uji kulit serum autolog yang lebih tinggi.<sup>20</sup> Namun, peran kepositifan uji kulit serum autolog dan tes aktivasi basofil (*basophils activation test* (BAT)) dianggap masih kontroversial.

Peningkatan kadar D-dimer plasma juga dianggap sebagai penanda AHR-CSU.<sup>21</sup> Studi terakhir melaporkan ketidakseimbangan adipokin pada urtikaria kronik. Pada penelitian tersebut terdapat peningkatan kadar rerata serum lipocalin-2 (LCN2), TNF $\alpha$ , IL-6, dan IL-10 serta penurunan kadar adiponektin pada pasien urtikaria kronik dibandingkan dengan kontrol. Sementara kadar IL-6 serum secara signifikan lebih tinggi pada pasien refrakter dibandingkan dengan yang responsif, kadar LCN2 secara signifikan lebih rendah dan menunjukkan korelasi negatif dengan keaktifan penyakit (UAS). Oleh karena itu, LCN2 bisa menjadi penanda potensial untuk aktivitas penyakit dan respons klinis terhadap pengobatan antihistamin.<sup>22</sup>

## Omalizumab

Omalizumab merupakan antibodi anti-IgE yang menghambat IgE berikatan dengan reseptor. Berdasarkan panduan EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO 2018, obat biologik ini merupakan terapi lini ke-3 untuk urtikaria kronik yang refrakter terhadap terapi antihistamin.<sup>3</sup> Berikut beberapa hal yang dapat memprediksi respons terhadap pengobatan omalizumab.

*Basophil histamine release assay* (BHRA) dan uji kulit serum autolog

*Basophil histamine release assay* digunakan untuk mendeteksi autoantibodi serum terhadap IgE terikat sel atau FcεRI yang belum berikatan, dan digunakan untuk menilai kecepatan respons terapi. Pada kelompok pasien yang memberi respons terhadap omalizumab, median waktu respons 29 hari pada pasien BHRA positif dan dua hari pada pasien BHRA negatif. Hipotesis ini juga dibuktikan dengan menggunakan uji kulit serum autolog. Hanya 12 di antara 33 pasien dengan respons cepat memiliki hasil uji kulit serum autolog positif, sedangkan 10 di antara 13 pasien dengan respons lambat memiliki hasil uji yang positif. Oleh karena itu disimpulkan bahwa BHRA dan uji kulit serum autolog yang positif dapat memprediksi respons lambat terhadap omalizumab.<sup>23</sup>

Kadar FcεRI basofil

Modulasi ekspresi FcεRI basofil berperan penting pada perbaikan klinis yang diobservasi selama terapi omalizumab pada UKS. Penurunan signifikan ekspresi FcεRI basofil diamati segera setelah dosis pertama dan dipertahankan selama pengobatan. Kadar FcεRI basofil yang lebih tinggi terdapat pada kelompok respons cepat (*fast responders*) namun mekanisme pasti respons cepat atau lambat masih belum diketahui.<sup>8</sup>

CD203c

CD203c (*ectonucleotide pyrophosphatase / phosphodiesterase*) adalah ektoenzim yang hanya diekspresikan oleh basofil, sel mast, dan sel progenitor CD34 pada darah tepi. Ektoenzim tersebut dapat menjadi penanda aktivasi basofil yang baik karena spesifitas dan sensitivitas yang tinggi. Kurangnya *basophil CD203c-upregulating activity* dalam serum pasien dengan urtikaria kronik berkorelasi dengan respons klinis yang baik terhadap omalizumab.<sup>24</sup> Meskipun tidak terbukti, *basophil CD203c-upregulating activity* dianggap mencerminkan terdapat autoantibodi terhadap IgE dan/atau FcεRIα yang mungkin menyebabkan respons klinis yang lebih rendah.<sup>8</sup>

Kadar IgE total

Korelasi kadar IgE total dalam kasus UKS tampaknya lebih lemah. Meskipun sebuah penelitian pada tahun 2014 melaporkan bahwa *baseline* IgE serum tidak dapat memprediksi respons klinis omalizumab, analisis lebih lanjut menunjukkan pada pasien yang memiliki konsentrasi IgE rendah terdapat penurunan efektivitas terapi.<sup>25</sup>

Ertas dkk.<sup>26</sup> (2017) mengkonfirmasi bahwa kadar IgE total dapat berperan penting dalam memprediksi respons klinis terhadap omalizumab pada UKS. Penelitian ini menyatakan bahwa kelompok *nonresponders* terhadap omalizumab memiliki kadar *baseline* IgE (bIgE) yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok respons parsial dan komplit. Waktu untuk terjadinya relaps secara signifikan lebih cepat pada pasien UKS dengan kadar IgE tinggi (>100 IU/mL) dibandingkan dengan mereka yang memiliki kadar IgE normal.

UAS7

*Baseline* UAS7 (skor aktivitas urtikaria selama tujuh hari) dan *early area above the curve* (AAC, ditentukan dengan memplot skor UAS7 pada beberapa titik waktu) merupakan prediktor kambuhnya gejala setelah terapi omalizumab dihentikan. *Baseline* UAS7 yang tinggi dan AAC UAS7 yang rendah (penurunan gejala lambat) menunjukkan kemungkinan yang lebih tinggi untuk terjadinya relaps lebih cepat dibanding UAS7 yang rendah dan AAC UAS7 yang tinggi.<sup>27</sup>

D-dimer.

Pada sebuah studi yang melibatkan 32 pasien UKS, tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik kadar D-dimer awal yang diamati antara pasien dengan respons baik terhadap omalizumab dan tanpa respons. Namun, kadar D-dimer plasma menunjukkan penurunan dramatis setelah pemberian omalizumab pertama dan pada sebagian besar pasien kadar D-dimer berada dalam kisaran normal. Sebaliknya, pada kelompok tanpa respons, kadar D-dimer plasma tidak mengalami penurunan setelah pemberian omalizumab.<sup>28</sup>

Interleukin-31 (IL-31)

Kadar IL-31 serum pasien UKS secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan individu sehat, namun tidak berhubungan dengan jumlah urtika. Suatu penelitian menilai hubungan antara kadar serum IL-31 dan aktivitas penyakit UKS pada 39 pasien sebelum dan setelah 6 bulan pengobatan dengan omalizumab. Hasilnya pada 15 pasien yang menunjukkan remisi lengkap setelah pengobatan dengan omalizumab, nilai median IL-31 secara signifikan berkurang 48%.<sup>8,29</sup>

Siklosporin

Siklosporin menghambat imunitas seluler dengan menurunkan respons limfosit Th1 dan pembentukan antibodi limfosit B yang bergantung pada sel T. Siklosporin juga memiliki efek langsung pada pelepasan mediator sel mast.<sup>8</sup>

Beberapa penelitian melaporkan BHRA positif berhubungan dengan respons klinis yang lebih baik. Selain itu, durasi penyakit yang lebih singkat dan tingkat keparahan penyakit yang lebih berat (UAS tinggi) dapat memperkirakan respons positif terhadap pengobatan siklosporin. D-dimer merupakan penanda aktivitas UKS yang

baik pada sebagian besar pasien dan mungkin bermanfaat untuk memantau respons klinis siklosporin pada pasien dengan kondisi penyakit yang berat.<sup>8,30</sup>

## PENUTUP

Meskipun terdapat beberapa *biomarker* yang sedang diteliti, belum ditetapkan penanda yang dapat membantu dalam proses diagnostik dan pemilihan pengobatan. Beberapa *biomarker* yang berpotensi antara lain: D-dimer, IL-6, CRP, dan vitamin D. Namun, masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui patogenesis UKS serta memvalidasi *biomarker* yang berguna untuk diagnosis dan prediksi respons terhadap pengobatan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Hide M, Takahagi S, Hiragun T. Urticaria and angioedema. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk. penyunting. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 9th ed. New York: Mc Graw Hill; 2019. H.684-709.
- Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PAJ, Nasser SM, Clark AT. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema Experimental Allergy. Clin Exp Allergy. 2015;547-65.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, dkk. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy. 2018;73:1393-414.
- Angelotti F, Puxeddu I, Petrelli F, Croia C MP. Biomarkers in chronic spontaneous urticaria : current targets and clinical implications. J Asthma Allergy. 2019;12:285-95.
- Kolkhir P, Andre F, Church M, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. Clin Exp Allergy. 2016;47:19-36.
- Kolkhir P, Altrichter S, Hawro T, Maurer M. CRP is linked to disease activity, impact and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. Allergy. 2018;73:940-8.
- Rosandi R. Korelasi kadar D-dimer dengan derajat keparahan dan lama sakit pasien urtikaria kronik [Tesis]. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia;2014.
- Folci M, Heffler E, Canonica GW, Furlan R, Brunetta E. Cutting edge: biomarkers for chronic spontaneous urticaria. J Immunol Res. 2018; 2018: 5615109.
- Ye YM, Jin HJ, Hwang EK. Co -existence of chronic urticaria and metabolic syndrome: clinical implications. Acta Derm Venereol. 2013;93:156-60.
- Kasperska-Zajac A, Sztyl J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. Clin Exp Allergy. 2011;41:1386-91.
- Woo YR, Jung KE, Koo DW, Lee JS. Vitamin D as a marker for disease severity in chronic urticaria and its possible role in pathogenesis. Ann Dermatol. 2015;27: 423-30.
- Asero R, Tedeschi A, Coppola R. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2007;119:705-10.
- Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Griffini S, Bonanni E, Cugno M. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. Allergy. 2008;63:176-80.
- Takeda T, Sakurai Y, Takahagi S, dkk. Increase of coagulation potential in chronic spontaneous urticaria. Allergy. 2011;66:428-33.
- Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. J Allergy Clin Immunol. 2012;129:1307-13.
- Magen E, Mishal J, Feldman V, dkk. Increased mean platelet volume and C-reactive protein levels in patients with chronic urticaria with a positive autologous serum skin test. Am J Med Sci. 2010;339:504-8.
- Grattan CEH. Basophils in chronic urticaria. J Invest Derm Symp P. 2001;6:139-40.
- Ye YM, Yang EM, Yoo HS, SHin YS, Kim SH, Park HS. Increased level of basophil CD203c expression predicts severe chronic urticaria. J Kor Med Sci. 2014;4:265-71.
- Sanchez Borges M, Tassinari S, Flores A. Epidemiologic features in patients with antihistamine-resistant chronic urticaria. Rev Alerg Mex. 2015;62:279-86.
- Huilan Z, Bihua L, Runxiang L, Jiayan L, Luyang L, Zhenjie L. Features of antihistamine-resistant chronic urticaria and chronic urticaria during exacerbation. Indian J Dermatol. 2015;60:323.
- Asero R. D-dimer: a biomarker for antihistamine-resistant chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2013;132:983-6.
- Trinh HKT, Pham DL, Ban GY, Lee HY, Park HS, Ye YM. Altered systemic adipokines in patients with chronic urticaria. Int Arch Allergy Immunol. 2016; 171:102-10.
- Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CEH. EAACI/GA<sup>2</sup>LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. Allergy. 2009;64:1256-68.
- Yasnowsky K, Dreskin S, Efaw B. Chronic urticaria sera increase basophil CD203c expression. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1430-4.
- Zheng Y, Le K, Wada R. Population PK-PD and exposure-response modeling and simulation to support dose recommendation of Xolair in chronic idiopathic urticaria/chronic [Conference paper]. 2014.
- Ertas R, Ozyurt K, Ozlu E. Increased IgE levels are linked to faster relapse in patients with omalizumab-discontinued chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:1749-51.
- Ferrer M, Gimenez-Arnau A, Saldana D. Predicting chronic spontaneous urticaria symptom return after omalizumab treatment discontinuation: exploratory analysis. J Allergy Clin Immunol. 2018;6:1191-7.
- Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Cugno M. D-dimer plasma level parallel the clinical response to omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria. Int Arch Allergy Immunol. 2017;172:40-4.
- Altrichter S, Hawro T, Hanel K. Successful omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria is associated with lowering of serum IL-31 levels. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30:454-5.
- Asero R. Plasma D-dimer levels and clinical response to ciclosporin in severe chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:1401-3.