

WWW.MIMS.COM



Online



Mobile



Print



Live

Urticaria Treatment and Management **Penatalaksanaan Terapi Urtikaria**

Benny Setyawan, Apt.



Reprinted with permission from **MIMS CPD 2020**

The opinions expressed in this publication are not necessarily those of the editor, publisher or sponsor; any liability or obligation for loss or damage howsoever arising is thereby disclaimed. Furthermore, MIMS assumes no responsibility for the consequences attributable to inaccuracies or errors in the printing of any publishable material from the original edition of MIMS CPD, ©2020 MIMS. MIMS, Aquarius Building - 1st Floor, Jl. Sultan Iskandar Muda no. 7 Pondok Indah, Jakarta Selatan – 12240, Telp. (021) 729 2662 (hunting) Fax. (021) 729 3539 Email: enquiry.id@mims.com | www.mims.com | Pro-Code No. ID-BAY-071

for Healthcare Professional Only

L.ID.MKT.CC.12.2020.1541

Urticaria Treatment and Management

Penatalaksanaan Terapi Urtikaria

Benny Setyawan, Apt.

Urtikaria (dikenal sebagai biduran) merupakan penyakit yang umum di masyarakat, di mana sekitar 8,8-20% orang pernah mengalaminya. Urtikaria adalah penyakit kulit dengan adanya eritema (kemerahan), edema (bengkak), gatal, dan papula urtikaria (bentol) pada kulit atau mukosa. Urtikaria dapat menyerang seluruh usia dan jenis kelamin.⁽¹⁾

Urtikaria, meskipun umum, dapat berkembang menjadi penyakit kronis. Rasa gatal yang kuat atau waktu yang lama dapat mengganggu kehidupan sehari-hari dan mengganggu waktu tidur. Urtikaria kronis dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Urtikaria juga dapat menjadi gejala anafilaksis serius. Evaluasi dan manajemen urtikaria yang tepat menjadi penting, baik di komunitas untuk swamedikasi dan identifikasi kapan merujuk ke dokter, maupun di rumah sakit terkait terapi pasien.⁽²⁻⁴⁾

Gejala, Tanda, dan Klasifikasi

Pasien dengan urtikaria memiliki beberapa tanda dan gejala spesifik sebagai berikut:

- Adanya benjolan dengan berbagai ukuran dan/atau dapat disertai eritema
- Rasa gatal atau terbakar
- *Fleeting nature*, di mana kondisi kulit akan kembali ke normal setelah 30 menit hingga 24 jam⁽⁵⁾



Gambar 1. Penampakan Pasien dengan Urtikaria⁽⁶⁾

Urtikaria dapat disertai angioedema dengan tanda dan gejala:

- Bengkak secara tiba-tiba disertai eritema
- Rasa nyeri
- Resolusi penyakit yang lebih lama⁽⁵⁾

Urtikaria dapat menjadi penyakit akut (70% kasus) maupun kronis.⁽⁶⁾ Urtikaria kronis didefinisikan sebagai episode berulang urtikaria paling tidak 2 kali seminggu selama 6 minggu. Urtikaria yang berlangsung lama, tetapi dengan frekuensi lebih rendah disebut urtikaria episodik. Derajat keparahan dari urtikaria dapat diukur seperti pada tabel 1.⁽⁷⁾

Skor	Lesi Urtikaria/ <i>Wheals</i>	Gejala Gatal
0	Tidak ada	Tidak ada
1	Ringan (<20 <i>wheals</i> /24 jam)	Ringan
2	Sedang (21-50 <i>wheals</i> /24 jam)	Sedang
3	Berat (>50 <i>wheals</i> /24 jam)	Berat

Tabel 1. Derajat Keparahan Urtikaria (Skor: 0-6)⁽⁸⁾

Etiologi dan Patogenesis

Urtikaria dan angioedema disebabkan oleh rilis histamin dan mediator lain oleh sel mast dan basofil. Pasien akan mengalami urtikaria bila pelepasan mediator terjadi di dermis dan akan menyebabkan terjadinya angioedema jika pelepasan mediator mencapai subkutan. Rilis mediator dari mast sel seringkali dimediasi oleh Imunoglobulin E (IgE), namun juga dapat disebabkan oleh toksin, komplemen, prostaglandin,

dan lainnya seperti yang terdapat pada Gambar 2.^(3,9)

Alergen, virus, obat-obatan seperti antibiotik beta laktam dan vankomisin, suhu, dingin, dan banyak hal lain dapat menjadi pemicu urtikaria (terdapat di tabel 2). Penyebab urtikaria akut dapat diditeksi melalui riwayat atau wawancara pasien, sedangkan urtikaria kronis 80-90% merupakan kasus idiopatik.⁽³⁾

- Identifikasi dan menghindari faktor pemicu penyakit
- Induksi toleransi
- Terapi farmakologi

Alternatif yang lebih baik dibandingkan terapi farmakologi adalah mencari penyebab urtikaria. Namun, modalitas ini tidak selalu dapat dilakukan pada pasien, terutama untuk pasien idiopatik.

⁽⁵⁾ Secara umum terapi farmakologi urtikaria tersaji pada Gambar 1.

Penyebab	Waktu ditemukan	Pendekatan diagnosis
Alergen kontak atau inhalasi (lateks, debu, serbuk sari, dll)	Beberapa menit hingga beberapa jam setelah kontak	Evaluasi klinis, terkadang tes alergi
Obat: NSAID, opioid, vankomisin, kontras, ACE inhibitor	48 jam setelah penggunaan obat Efek samping angioedema umum pada pengguna ACE inhibitor	Evaluasi klinis, terkadang tes alergi
Stimulus emosional atau fisik <ul style="list-style-type: none"> • adrenergik (stres, kecemasan) • kolinergik (keringat) • dingin • olahraga • tekanan • panas • cahaya matahari 	Muncul dalam beberapa detik hingga menit sejak memperoleh stimulus	Evaluasi klinis, termasuk adanya episode urtikaria berulang pada stimulus yang dicurigai
Infeksi (contoh: <i>Streptococcus</i> grup A, <i>Giardia lamblia</i> , enterovirus)	Gejala infeksi sistemik	Pemeriksaan terkait patogen yang dicurigai dan resolusi saat patogen dieradikasi

Tabel 2. Contoh Etiologi Urtikaria Akut⁽⁶⁾

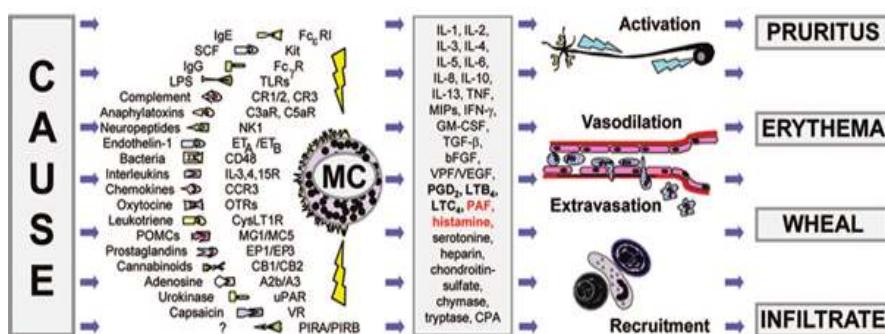
Terapi

Tujuan utama terapi urtikaria adalah hilangnya gejala pasien. Modalitas manajemen urtikaria bervariasi, seperti:

- Identifikasi dan eliminasi penyebab

Pilihan terapinya adalah antihistamin generasi 2, kortikosteroid, dan agen imunomodulator.

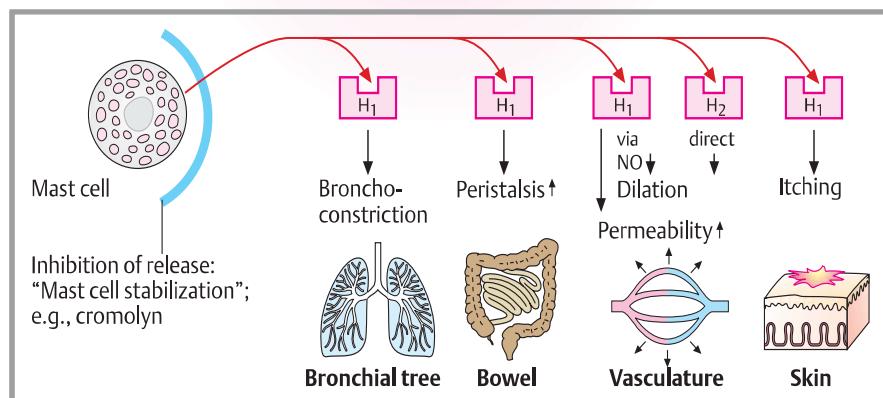
Antihistamin H1 Generasi 2 seperti loratadine, fexofenadine dan cetirizine merupakan terapi utama urtikaria. Antihistamin generasi 2 terbukti lebih efektif dari placebo dan tidak menyebabkan sedasi. Antihistamin generasi 1 disarankan untuk dihindari karena efek samping antikolinergik, sedasi, dan gangguan kognitif. Namun demikian cetirizine masih dapat menyebabkan gangguan kognitif. Pada kasus berat, dosis antihistamin generasi 2 dapat dinaikkan hingga 4 x dosis standar. (10–13) Antagonis H2 seperti ranitidine dan cimetidine tidak lagi memiliki bukti sebagai terapi tambahan urtikaria⁽¹⁴⁾.



Gambar 2. Patogenesis Urtikaria.⁽⁹⁾



Gambar 3. Alogaritma Terapi Urtikaria⁽⁵⁾



Receptor antagonists

H₁-Antihistaminics

1. Generation

Diphenhydramine

CNS Sedation

mACh receptor antagonist

2. Generation

Cetirizine

H₂-Antihistaminics

Cimetidine

Inhibition of cytochrome oxidases

Ranitidine

Caution: Drug interaction!

Pemilihan antihistamin harus didasarkan atas profil pasien, seperti usia, pekerjaan dan kondisi kehamilan (Gambar 5). Pasien dengan tingkat pekerjaan yang membutuhkan konsentrasi tinggi sebaiknya diberikan antihistamin dengan efek sedasi minimal. Cetirizine dan levocetirizine masih dapat memicu sedasi meskipun merupakan antihistamin generasi 2. Pertimbangan efek sedasi juga harus dipertimbangkan pada anak-anak (terkait aktivitas sehari-hari) dan geriatri (resiko jatuh). Untuk Ibu hamil, antihistamin secara umum aman, tetapi tidak disarankan pada trimester 1 karena ada resiko teratogenik. Bila antihistamin tetap diresepkan pada Ibu hamil trimester 1, pertimbangan benefit&risk menjadi penting. Pertimbangan kondisi komorbid

Pertimbangan kondisi komorbid pasien seperti fungsi hepar dan fungsi renal, serta interaksi obat (contoh: fexofenadine dan grapefruit juice atau jus asam lain) juga harus dimasukkan saat memilih antihistamin untuk pasien.^(12,13)

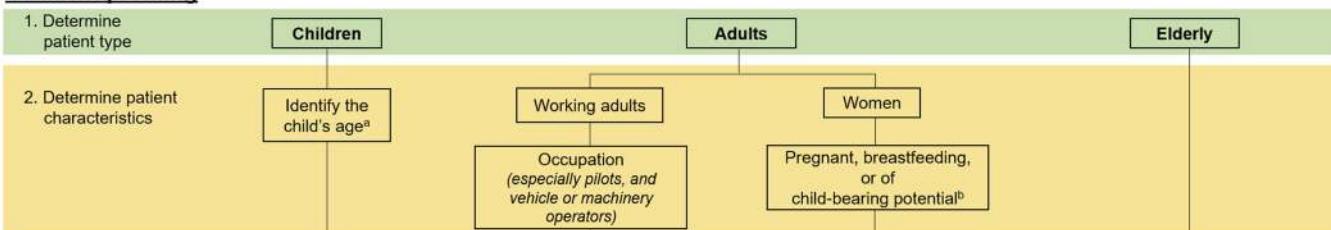
Omalizumab dapat ditambahkan sebagai lini ke 3 untuk pasien dengan urtikaria kronis yang tidak merespon pada antihistamin dengan 4 x lipat dosis harian. Omalizumab bekerja sebagai antagonis IgE. Injeksi subkutan 150 atau 300mg omalizumab telah terbukti efektif dalam manajemen urtikaria kronis. Siklosporin 3-5mg/kg/hari dapat menjadi lini ke 4, menggantikan omalizumab, bila terapi dengan omalizumab tidak efektif dalam 6 bulan atau gejala pasien tidak dapat ditoleransi. Efek samping penting seperti hipertensi dan toksitas renal harus dimonitoring selama terapi dengan siklosporin. ⁽¹⁰⁾

Kortikosteroid oral dapat digunakan untuk beberapa pasien dengan urtikaria berat, tetapi dalam waktu singkat (7-10 hari). Penggunaan kortikosteroid jangka panjang sering diasosiasikan dengan efek samping seperti insufisiensi adrenal, *moon face*, osteoporosis dan lainnya.⁽¹⁵⁾

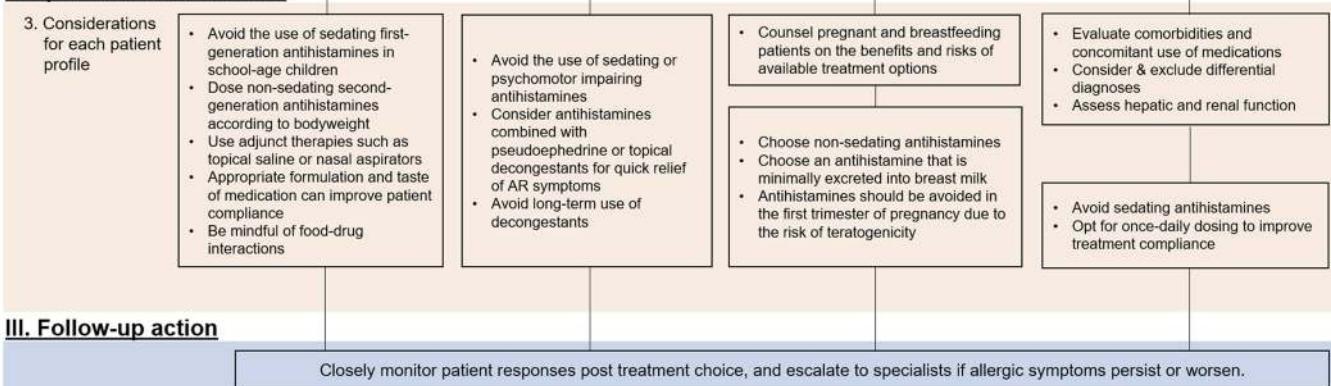
Nama Obat	Dosis standar dewasa harian (mg/ hari)	Dosis 4 x dewasa harian (mg/ hari)
Loratadine	10	40
Desloratadine	5	20
Fexofenadine	120	480
Cetirizine	10-20	40

Tabel 4. Antihistamin H1 Generasi 2 yang Digunakan untuk Terapi Urtikaria (10)

I. Patient profiling



II. Specific considerations



Gambar 5. Alogaritma Pemilihan Antihistamin Berdasarkan Profil Pasien⁽¹³⁾

Peran Apoteker dan Contoh Kasus

Urtikaria merupakan penyakit umum sehingga sebagian besar apoteker dapat menjumpai kasus ini di praktik sehari-hari. Urtikaria dapat diperoleh dari *self limiting disease*, kasus idiopatik, bahkan dari efek samping obat. Apoteker memiliki peluang untuk memberikan saran mengenai *self-care* yang baik, manajemen swamedikasi serta mengidentifikasi *referral symptoms*, manajemen efek samping obat, hingga memberikan dukungan kepada pasien dengan urtikaria kronis. Berikut ini akan diberikan contoh kasus yang terjadi di praktik kefarmasian apoteker dan bagaimana penanganannya.^(2,16)

Kasus 1

Ibu A, 39 tahun datang ke apotek dengan keluhan gatal-gatal bentol di

seluruh tubuh. Wanita ini mengaku sudah 2 minggu ini mengalami gejala hilang-timbul. Pasien juga mengalami bengkak pada kedua kelopak mata. Setelah dilakukan wawancara, pasien mengaku tidak memiliki riwayat alergi obat dan makanan. Pasien adalah warga baru di kompleks apotek yang baru saja pindah sekitar 2-3 minggu yang lalu. Pasien bekerja sebagai *marketing* dan sering berkendara dengan mobil. Selama ini pasien beli bedak gatal di minimarket, tetapi tidak kunjung sembuh.

Jawaban Kasus 1

Berdasarkan data sosial yang diperoleh dari pasien, meskipun pasien mengaku tidak ada riwayat alergi, ada kemungkinan alergen merupakan sebab urtikaria pasien. Pasien adalah warga baru, sehingga

ada potensi kegiatan di rumah, mulai dari membersihkan debu hingga bahan renovasi rumah seperti cat baru memicu urtikaria pasien. Pasien dapat diedukasi untuk mengurangi paparan seperti menggunakan masker dan sarung tangan saat bekerja atau membuka jendela lebih sering. Pasien dapat disarankan untuk ke dokter agar dapat diresepkan antihistamin generasi 2. Loratadine dengan dosis 1 x 10mg dapat membantu untuk mengurangi gejala pasien. Cetirizine tidak disarankan untuk pasien ini, karena meskipun kecil, pasien tetap memiliki kemungkinan mengalami efek samping gangguan kognisi yang dapat membahayakan saat berkendara.

Kasus 2

Tuan B 56 tahun datang ke apotek dengan keluhan gatal-gatal.

Pasien sudah pernah ke klinik dan mendapatkan obat yang Tuan B lupa namanya 1 minggu lalu, tetapi gatal tidak juga hilang. Setelah dilakukan wawancara, pasien mengaku memiliki riwayat hipertensi dan gagal ginjal kronik sejak 2 tahun yang lalu. Pasien tidak dapat menyebutkan obat apa yang biasa diminum untuk penyakit tersebut karena sudah tidak kontrol sejak 6 bulan yang lalu. Pasien ingin membeli obat fexofenadine yang disarankan oleh teman pasien.

Jawaban Kasus 2

Dari data yang diperoleh, tidak diketahui apakah gatal diikuti dengan eritema, edema, atau tanda lain. Pasien ke apotek setelah dari klinik menandakan terapi sebelumnya tidak adekuat. Pada kasus ini, gatal dari pasien dapat menjadi tanda dari perburukan penyakit penyerta pasien, khususnya gagal ginjal kronis. Telah diketahui bahwa uremia dapat menyebabkan pruritus di pasien.⁽¹⁷⁾ Oleh karena itu, pasien lebih baik disarankan untuk kembali ke dokter untuk memeriksakan diri terkait gatal dan penyakit penyerta pasien. Fexofenadine, meskipun relatif aman untuk penderita gagal ginjal kronik, bukan obat wajib apotek, sedangkan cetirizine memerlukan perubahan dosis, bahkan dikontraindikasikan untuk penyakit gagal ginjal berat.⁽¹⁸⁾ Pemberian antihistamin topikal dapat membantu mengurangi gejala hingga saat pasien kembali ke dokter untuk manajemen gatal pasien.

Kasus 3

Di instalasi farmasi rawat jalan rumah sakit Anda memperoleh resep seperti ini

R/ Loratadine 10mg no X

S 1dd1

R/ Ranitidine 150mg no X

S 2dd1 prn

R/ Vitamin D3 100iu no X

S 1dd1

Pro: Tn C (45 tahun)

Setelah dikonfirmasikan ke dokter, ranitidine diberikan prn bila gatal pasien tidak teratas dengan loratadine. Pasien didiagnosa urtikaria akut yang tidak adekuat dengan pengobatan loratadine tunggal.

Jawaban kasus 3

Penggunaan antihistamin H2 untuk pengobatan urtikaria pernah dituliskan dalam pedoman penatalaksanaan terapi dengan evidence lemah.

⁽¹⁹⁾ Namun *systematic review* dari cochrane telah menegaskan bahwa penggunaan antihistamin H2 tidak efektif pada urtikaria.⁽¹⁴⁾ Apoteker dapat menyarankan peningkatan dosis loratadine hingga maksimal 40mg/ hari sebagai manajemen terapi urtikaria yang tidak adekuat pada pasien.

Kasus 4

Nyonya D, 67 tahun, masuk ke rumah sakit karena delirium dan penurunan kesadaran. Pasien ini memiliki riwayat diabetes mellitus. Dari hasil pemeriksaan dokter, pasien didiagnosa urosepsis. Pasien memperoleh terapi meropenem 2 x 1gram selama 3 hari. Pasien dinyatakan terinfeksi Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus setelah kultur bakteri keluar dan memperoleh terapi vancomycin 4 x 500mg. Segera setelah pasien memperoleh vancomycin, pasien merasakan gatal, serta ditemukan eritema di seluruh tubuh. Vancomycin langsung dihentikan dan pasien diberikan difenhidramin injeksi. Dokter bertanya kepada Anda apa yang harus dilakukan, mengingat vancomycin merupakan satu-satunya antibiotik yang sensitif untuk infeksi pasien ini.

Jawaban kasus 4

Fenomena yang dihadapi pasien adalah *red man syndrome*. Hal itu terjadi karena adanya rilis mediator dari sel mast yang mengakibatkan urtikaria pada pasien. Diketahui bahwa *red man syndrome* berhubungan dengan laju administrasi intravena obat yang terlalu cepat ke pasien. Kecepatan laju administrasi intravena vancomycin dapat ditanyakan pada perawat yang memberikan obat

tersebut pada pasien. Pemberian vancomycin dilakukan kembali dengan laju maksimal 10mg/menit (minimal ± 1 jam untuk dosis yang diberikan) disertai dengan menyiapkan difenhidramin injeksi (dengan epinefrin bila dikhawatirkan ada risiko anafilaksi) menjadi solusi untuk pasien ini.⁽²⁰⁾

Kasus 5

Tuan E, 25 tahun datang ke apotek Anda untuk menebus resep sebagai berikut

R/ Cetirizine 10mg no XXX

S 2dd2

R/ Dexamethasone 0,5 mg no XXX

S 3dd1

R/ Omeprazole 20mg no XX

S 2dd1

Pro: Tn E (25 tahun)

Saat anda bertanya tentang penyakit tuan E, beliau bercerita bahwa beliau menderita bentol-bentol parah yang sering membuat pasien terbangun pada malam hari. Setiap minggu, pasien ke dokter umum di klinik dekat rumah untuk memperoleh obat gatal. Obat gatal ini sudah dikonsumsi selama 3 bulan, karena jika tidak minum obat, gatal akan kembali. Pasien sudah mencoba mencari apa penyebab gatalnya, tetapi tidak dapat menemukan apa-apa. Pasien akhir-akhir ini merasa mual, sehingga diresepkan omeprazole oleh dokter. Apa yang Anda lakukan?

Jawaban kasus 5

Pasien menderita urtikaria dalam waktu lama dan telah menggunakan kortikosteroid dalam waktu lama, sehingga kemungkinan mual yang dirasakan merupakan hasil dari efek samping kortikosteroid (meskipun ada faktor stres yang mungkin menjadi pemicu). Penggunaan kortikosteroid jangka panjang dapat berisiko bagi pasien. Selain itu, kondisi pasien yang telah 3 bulan menderita urtikaria, dapat menjadi pertanda bahwa pasien

menderita urtikaria kronis. Saran untuk periksa dengan dokter spesialis kulit dan kelamin, atau spesialis penyakit dalam konsultan alergi imunologi dapat menjadi langkah awal yang baik untuk manajemen urtikaria pasien. *Tapering dose* untuk dexamethasone dan *step up* ke omalizumab, bila secara ekonomi pasien mampu dapat menjadi pilihan saat terapi dengan dokter spesialis nanti.⁽⁵⁾

Kasus 6

Ibu F, 27 tahun datang ke poli rawat jalan untuk kontrol kandungannya bersama dengan suami. Ibu F

mengeluhkan suhu dingin di rumahnya akhir-akhir ini membuatnya biduran dan gatal-gatal yang mengganggu. Dokter menanyakan rekomendasi antihistamin yang baik untuk pasien ini mengingat usia kandungan yang baru 2 bulan.

Jawaban kasus 6

Pilihan terapi saat trimester pertama memerlukan banyak pertimbangan mengingat trimester pertama adalah saat organogenesis terjadi. Secara umum antihistamin juga tidak disarankan pada ibu trimester 1, sehingga analisa risk dan benefit terapi sangat penting^(13,21). *Pregnancy*

risk factor dapat menjadi panduan untuk memilih antihistamin, dan akan lebih baik bila agen memiliki bukti penggunaan yang aman pada pasien trimester 1. Loratadine dan cetirizine memiliki *pregnancy risk factor B*.⁽²²⁾ Penelitian Moretti *et al.*⁽²³⁾ pada 161 ibu yang menggunakan loratadine saat trimester pertama tidak menemukan adanya efek teratogenik, tetapi masih perlu pembuktian dengan populasi lebih besar. Loratadine 1x10 mg bila gatal, dapat menjadi pilihan untuk pasien. Ibu F juga perlu diedukasi untuk menghindari pemicu suhu dingin, seperti penggunaan *heater*.

Daftar Pustaka

1. Kayiran MA, Akdeniz N. Diagnosis and treatment of urticaria in primary care. North Clin Istanbul. 2019 Feb;14(1):93–9.
2. Blenkinsopp A, Paxton P, Blenkinsopp J. Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illnesses. Seventh edition. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons Inc; 2014.
3. Schaefer P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. AFP. 2017 Jun;195(11):717–24.
4. Itakura A, Tani Y, Kaneko N, Hide M. Impact of chronic urticaria on quality of life and work in Japan: Results of a real-world study. J Dermatol. 2018 Aug;45(8):963–70.
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latif AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy. 2018;73(7):1393–414.
6. Urticaria - Dermatologic Disorders [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/dermatologic-disorders/approach-to-the-dermatologic-patient/urticaria>
7. Classification and Treatment of Urticaria: A Brief Review [Internet]. Medscape. [cited 2020 Oct 20]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/515439>
8. Zuberbier T, Henz BM, Greaves MW, Juhlin L, Kobza-Black A, Maurer D, et al. Definition, Classification, and Routine Diagnosis of Urticaria: A Consensus Report. This consensus report is the result of a panel discussion during the International Clinically Oriented ESDR Symposium "Urticaria 2000". Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. 2001 Nov;1;6(2):123–7.
9. Church M, Maspero J, Maurer M, Ryan D. The Scope of Pharmacological and Clinical Effects of Modern Antihistamines, With a Special Focus on Rupatadine: Proceedings from a Satellite Symposium held at the 21st World Allergy Congress, Buenos Aires, December 8, 2009. World Allergy Organization Journal. 2010 Apr;15;3:S1.
10. Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2018 Sep;12;14(2):59.
11. Lüllmann H, editor. Color atlas of pharmacology. 3rd ed., rev.expanded. Stuttgart ; New York: Thieme; 2005. 402 p.
12. Philpot EE. Safety of second generation antihistamines. Allergy Asthma Proc. 2000 Feb;21(1):15–20.
13. Baharudin A, Abdul Latiff AH, Woo K, Yap FB-B, Tang IP, Leong KF, et al. Using Patient Profiles To Guide The Choice Of Antihistamines In The Primary Care Setting In Malaysia: Expert Consensus And Recommendations. Ther Clin Risk Manag. 2019 Oct 31;15:1267–75.
14. Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Hu N. Histamine H2-receptor antagonists for urticaria. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14;(3):CD008596.
15. Godse K, Bagadia A, Patil S, Nadkarni N, Gautam M. "Busting" Urticaria with a "Burst" of Steroids. Indian J Dermatol. 2014;59(6):618–9.
16. Tucker R, Duffy J. The Role of Community Pharmacists in the Management of Skin Problems. Journal of Pharmaceutical Care & Health Systems. 2014 Jan 1;1.
17. Combs SA, Teixeira JP, Germain MJ. Pruritus in Kidney Disease. Semin Nephrol. 2015 Jul;35(4):383–91.
18. Antihistamine therapy for allergic rhinitis and urticaria: An Asia-Pacific perspective | Latest news for Doctors, Nurses and Pharmacists | Pharmacy [Internet]. MIMS News. [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://specialty.mims.com/topic/antihistamine-therapy-for-allergic-rhinitis-and-urticaria--an-asia-pacific-perspective?topic-grouper=special-reports>
19. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, et al. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. Allergy. 2009 Oct;64(10):1427–43.
20. Martel TJ, Jamil RT, King KC. Red Man Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482506/>
21. Teratology and Drug Use During Pregnancy: Overview, Approach to Patients Needing Medication During Pregnancy, Example Mechanisms of Teratogenesis. 2020 Aug 27 [cited 2020 Nov 4]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/260725-overview>
22. Servey JT, Chang JG. Over-the-Counter Medications in Pregnancy. AFP. 2014 Oct 15;90(8):548–55.
23. Moretti M, Caprara D, Coutinho C, Bar-Oz B, Berkovitch M, Addis A, et al. Fetal safety of loratadine use in the first trimester of pregnancy: A multicenter study. The Journal of allergy and clinical immunology. 2003 Apr 1;111:479–83.