

URTIKARIA VASKULITIS KARENA OBAT BEBAS UNTUK BATUK PILEK DITERAPI DENGAN METILPREDNISOLON DOSIS BIASA DAN DENYUT

Martina Rahmi, Herwinda Brahmanti

*Lab/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
FK Universitas Brawijaya/RSUD dr.Saiful Anwar Malang*

ABSTRAK

Sebagian besar penyebab urtikaria vaskulitis adalah idiopatik, namun dapat pula berkaitan dengan penggunaan obat. Sepanjang pengetahuan penulis, belum ada kasus urtikaria vaskulitis yang disebabkan oleh obat bebas untuk batuk pilek. Pemilihan metilprednisolon untuk pengobatan urtikaria vaskulitis disesuaikan dengan ada tidaknya kelainan sistemik.

Laki-laki 59 tahun mengeluhkan bercak merah tersebar yang gatal dan nyeri sejak 2 minggu. Enam hari sebelumnya, pasien meminum obat batuk pilek yang dibeli sendiri. Pada pemeriksaan dermatologis didapatkan lesi urtika, livedo reticularis, ekimosis, palpable purpura dan skuama di seluruh tubuh. Pemeriksaan laboratorium LED 17 mm/jam, leukosit 20,630x10³, eosinophil 13,9%, ureum 68,40 mg/dl, kreatinin 2,43 mg/dl dan pada urinalisis proteinuria 1+. Antinuclear antibodies (ANA), dsDNA, RF dan ASTO negatif. Analisis feses menunjukkan eritrosit 2-4 dan tes darah samar positif. Pemeriksaan histopatologik menunjukkan reaksi vasculopati dengan ekstrasvasi sel darah merah, nekrosis fibrinoid dan dust cell. Pasien diterapi dengan metilprednisolon intravena 62,5 mg perhari dilanjutkan dengan dosis denyut metilprednisolon intravena 500 mg perhari dan dosis tapering off. Remisi terjadi setelah satu bulan terapi.

Urtikaria vaskulitis akibat penggunaan obat pada kasus ini ditegakkan berdasarkan adanya hubungan temporal yang sesuai, gambaran histopatologi vaskulitis, eosinofilia, dan perbaikan klinis setelah penghentian obat yang dicurigai. Pemberian dosis denyut metilprednisolon digunakan karena kelainan sistemik yang progresif.

Kata kunci: urtikaria vaskulitis, obat bebas untuk batuk pilek, metilprednisolon

VASCULITIS URTICARIES BECAUSE FREE DRUGS FOR CINCERSTANDED PILEK WITH METILPREDNISOLON ORDINARY DOSE AND DENYUT

ABSTRACT

The majority of cases of urticarial vasculitis are idiopathic; however it has been associated with drugs. To the best of authors knowledge, there has not been documented case of urticarial vasculitis induced by over the counter (OTC) cold medicine so far. The use of methylprednisolone in urticarial vasculitis is based on systemic involvement.

A 59-year-old man suffered widespread continuous pruritic and painful wheals for 2 weeks. There was similar complaint before. Six days previously, he took OTC cold medicine. Dermatological examination revealed urtica, livedo reticularis, ecchymosis, palpable purpura and scaly lesions. Laboratory examination showed ESR 17 mm/h, leukocyte 20,630 x10³, eosinophil 13.9%, ureum 68,40 mg/dl, creatinine 2,43 mg/dl. Urinalysis showed proteinuria 1+. Antinuclear antibodies (ANA), dsDNA, RF, ASTO were negative. Fecal analysis revealed erythrocyte 2-4 and positive FOB. Histopathology examination showed vasculopathic reaction with red blood cells extravasation, fibrinoid necrosis and dust cells. The patient received intravenous methylprednisolone 62.5 mg/day and substituted with pulse methylprednisolone 500 mg/day and tapering off dose. Remission was achieved after one month of treatment.

Urticarial vasculitis in this case might have been induced by the use of OTC cold medicine based on the temporal relationship, histopathologically proven vasculitis, eosinophilia and the reversal of the clinical signs after discontinuation of the pills. The pulse dose of methylprednisolone was given of progressive systemic involvement.

Keywords: urticarial vasculitis, OTC cold pills, methylprednisolone

Korespondensi:

Jl. Diponegoro 71 Jakarta Pusat
Telp. 021-31935383
Email: nadiayusharyahya@yahoo.com

PENDAHULUAN

Vaskulitis sering tidak dapat didiagnosis dengan baik karena gambaran histologis dan klinisnya yang beragam sehingga proses diagnostik menjadi lebih rumit.¹ Vaskulitis adalah kelompok keadaan yang ditandai dengan peradangan pembuluh darah dan nekrosis. Urtikaria vaskulitis/*urticarial vasculitis* (UV) adalah bagian dari vaskulitis kutaneus/*cutaneous vasculitis* (CV), yang digambarkan oleh McDuffie, dkk pada tahun 1973, ditandai dengan urtikaria yang berlangsung lebih dari 24 jam dan secara histologi sesuai dengan gambaran vaskulitis.² Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides 2012, mengklasifikasikan urtikaria vaskulitis sebagai vaskulitis pada pembuluh kecil (kapiler, venula, atau arteriol) yang disertai urtikaria dan hipokomplemenemia dan terkait dengan antibodi anti-C1q. Glomerulonefritis, artritis, penyakit paru obstruktif, dan inflamasi okular umum terjadi.³

Vaskulitis merupakan kelainan yang jarang terjadi dan data epidemiologinya terbatas. Kejadian vaskulitis kutan diperkirakan 38,6 kasus per juta orang per tahun. Kasus ini biasanya lebih sering terjadi pada perempuan (50,4 kasus per juta orang) dibandingkan pada lelaki (26 kasus per juta orang).⁴ Sebuah studi klinis di Spanyol menunjukkan pada 766 pasien dengan CV, 21 di antaranya didiagnosis UV terdiri atas 9 laki-laki dan 12 perempuan, dengan median usia 35 tahun.² Prevalensi UV pada urtikaria idiopatik kronik tidak diketahui, meskipun pada beberapa serial kasus dilaporkan berkisar antara 1-50%.⁵

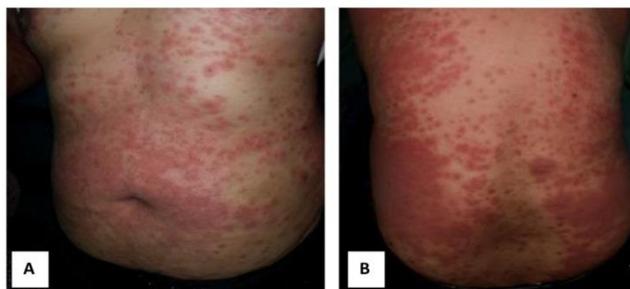
Mayoritas kasus UV idiopatik; namun juga dikaitkan dengan berbagai penyakit, misalnya infeksi, kelainan jaringan ikat, keganasan dan obat.^{5,6} Dilaporkan sebuah kasus UV yang diinduksi oleh pemakaian obat bebas untuk batuk pilek.

KASUS

Seorang laki-laki berusia 59 tahun mempunyai riwayat bercak merah sejak 2 minggu di seluruh

tubuhnya. Awalnya bercak merah tersebar di ekstremitas atas kemudian bertambah banyak pada ekstremitas bawah, badan, dan wajah. Lesi tidak berkurang atau menghilang. Lesi disertai rasa gatal, nyeri, dan perih, bertambah saat berkeringat. Dua hari yang lalu, beberapa lesi menjadi lebih luas dan bersisik. Tidak ada tanda-tanda penyakit sistemik, kecuali sedikit kehilangan nafsu makan dan merasa lebih lelah. Tidak ada demam, batuk, pilek, sesak nafas dan mual juga tidak ada rasa nyeri atau berdarah saat buang air kecil dan buang air besar. Tidak ditemukan nyeri otot atau sendi demikian pula tidak ada riwayat gigi berlubang atau sakit gigi, maupun bengkak di sekitar mata atau bibir. Riwayat atopi dan alergi obat juga tidak ditemukan riwayat penyakit autoimun atau hepatitis. Tidak ada riwayat gatal sebelumnya, rambut rontok atau ketombe. Pasien mengidap diabetes mellitus terkontrol sejak dua tahun yang lalu. Satu minggu yang lalu, pasien mendapat terapi dari spesialis kulit dan kelamin berupa tablet metilprednisolon 4 mg dan loratadin sekali sehari. Setelah 2 hari tidak ada perbaikan, pasien diberi metilprednisolon 8 mg namun gejala tetap ada. Pasien pernah mandi dengan air daun sirih dan air garam hangat. Pasien datang ke unit Instalasi Gawat Darurat RSUD dr. Saiful Anwar Malang, dikonsulkan ke SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin dan diberi loratadin 2 x 10 mg serta disarankan untuk kontrol ke poliklinik rawat jalan. Setelah 2 hari, lesi semakin luas dan pasien dirawat inap. Enam hari sebelum muncul ruam, pasien minum tablet obat bebas untuk batuk pilek yang mengandung dextromethorphan HBr, phenylpropanolamine HCl, chlorpheniramine maleate dan glyceryl guaiacolate sebanyak tiga kali sehari selama 3 hari.

Pemeriksaan fisis menunjukkan urtika tersebar pada badan, tungkai dan wajah yang kemudian menjadi bercak eritematosa dengan bentuk retikular (*livedo retikularis*), ekimosis, purpura palpabel disertai skuama. Tidak ada angioedema. Tanda vital: tekanan darah 130/60 mmHg, frekuensi pernapasan 20 x/menit, denyut nadi 84 x/menit, suhu aksila 37,3°C. Pemeriksaan fisis lain dalam batas normal.



Gambar 1. A-B Lesi urtika, pada badan.



Gambar 2. Diaskopi pada lesi di punggung: lesi memudar



Gambar 3. Lesi urtika menjadi lebih luas, lebih datar, membentuk bercak eritematosa anular dan serpiginosa pada badan, sebagian lesi berskuama



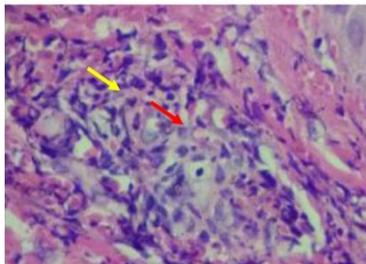
Gambar 4. Bercak eritematosa berbentuk retikular (livedo reticularis), purpura palpabel, dan ekimosis pada ekstremitas bawah (B)



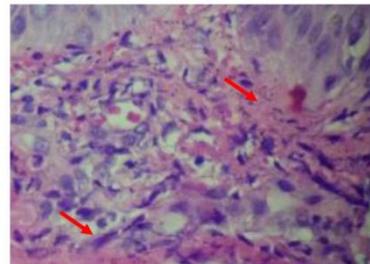
Gambar 5. Diaskopi menunjukkan ruam purpura pada tungkai bawah

Pemeriksaan darah menunjukkan laju endap darah 17 mm/jam, eosinofil 13,9%, leukosit 20,630 x10³, ureum 68,40 mg/dl, kreatinin 2,43 mg/dl, asam urat 9,5 mg/dl, PPT 17s. Pada urinalisis terdapat proteinuria 1+. *Antinuclear antibodies* (ANA), dsDNA, rheumatoid faktor, dan ASTO tidak terdeteksi dalam darah. Analisis feses dilakukan dan menunjukkan eritrosit 2-4 dan tes darah samar positif. Gambaran radiologis toraks dan EKG dalam batas normal

Pemeriksaan histopatologik menunjukkan akantosis ringan pada epidermis dan reaksi vaskulopati pada dermis, dengan kerusakan pembuluh darah dan ekstrasvasi eritrosit, banyak nekrosis fibrinoid dengan infiltrat dominan neutrofil perivaskular dan *dust cells*. Gambaran ini sesuai gambaran vasculitis leukositoklastik. (gambar 6A dan 6B)



Gambar 6A. Infiltrat neutrofil (panah kuning) dan *dust cell* (panah merah) (HE, 400 x)

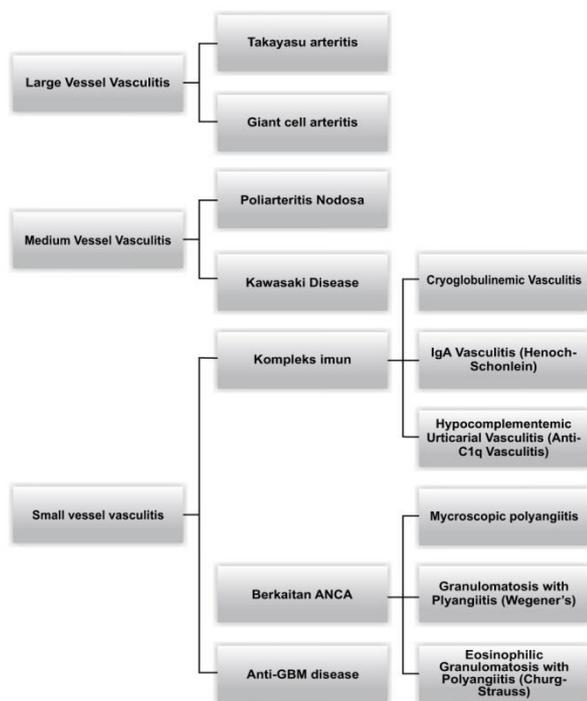


Gambar 6B. Kerusakan vaskular dan nekrosis fibrinoid (panah merah) (HE, 400x)

Diagnosis urtikaria vaskulitis dibuat berdasarkan riwayat penyakit, pemeriksaan klinis, laboratorium, dan histopatologi. Pasien dirawat di rumah sakit dan mendapat terapi dengan metilprednisolon intravena 62,5 mg sekali sehari dan klorfeniramin maleat 2 x 4 mg hari. Pasien juga didiagnosis azotemia karena gagal ginjal akut dan dehidrasi. Pasien kemudian diberi terapi cairan dan metilprednisolon intravena dosis denyut 500 mg/hari selama 3 hari berturut-turut. Metilprednisolon kemudian diturunkan bertahap selama satu bulan, menghasilkan remisi dan gejala tetap terkontrol satu bulan berikutnya dengan pemberian antihistamin.

DISKUSI

Necrotizing angiitis atau vaskulitis adalah istilah yang umum digunakan secara luas untuk merujuk pada beberapa gambaran klinikopatologi yang berbeda dengan peradangan dan nekrosis pembuluh darah sebagai proses utama.^{5,7} *Necrotizing vasculitis* pada kulit terutama melibatkan vena dan dikenal sebagai *cutaneus necrotizing venulitis/ vasculitis* (CNV), *cutaneus small-vessel vasculitis*, dan *leukocytoclastic vasculitis*. Tidak ada klasifikasi standar vaskulitis; namun sistem pengelompokan yang sudah sering digunakan adalah klasifikasi American College of Rheumatology dan kriteria konsensus Chapel Hill (Gambar 1).^{3,5}



Gambar 1. Distribusi keterlibatan pembuluh darah; anti-GBM: anti-glomerular membrane basement; ANCA: anti *neutrophil cytoplasmic antibody*. (Disadur dari sitasi nomor 3)

Lesi kulit CNV biasanya polimorf, namun papul eritematosa yang tidak memucat ketika kulit ditekan, yang dikenal sebagai *palpable* purpura, merupakan lesi khas. Makula, papul, urtikaria/angioedema, pustul, vesikel, bula hemoragik, nekrosis dan ulkus, serta livedo retikularis dapat ditemukan.⁵

Urtikaria vaskulitis (UV) ditandai dengan urtika yang disertai rasa gatal, terbakar atau nyeri, dengan purpura setempat. Lesi urtikaria sering berlangsung lebih dari 24 jam dan menghilang tanpa bekas meskipun pada beberapa individu dapat menjadi memar atau hiperpigmentasi. Manifestasi kulit lainnya adalah angioedema, makula eritematosa, livedo retikularis, nodus, dan bula.^{5,8}

Prevalensi urtikaria vaskulitis pada urtikaria idiopatik kronik tidak diketahui, meskipun beberapa seri laporan berkisar antara 1 - 50%. Prevalensi urtikaria vaskulitis dalam sebuah studi klinis prospektif di sebuah rumah sakit universitas di India adalah 11,4%. Sekitar 70% pasien adalah perempuan. Gejala umum adalah demam, malaise, dan mialgia; kelenjar getah bening, hati, dan limpa dapat membesar. Gejala ekstrakutan mengenai sendi, ginjal, gastrointestinal, paru, mata, jantung, sistem saraf pusat, saraf perifer, dan pembuluh darah. Gambaran ekstrakutan lebih luas pada pasien dengan *hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome* (HUVS).⁵

Tiga gambaran klinis untuk membedakan lesi vaskulitis urtikaria dengan urtikaria sejati: 1) lesi sering nyeri, bukan pruritus; 2) lesi berlangsung lebih lama dari 24 jam dan menetap, tidak migrasi; serta 3) setelahnya ada gejala sisa purpura pasca inflamasi atau hiperpigmentasi.⁹

Pada pasien ini urtikaria disertai malaise dan kehilangan nafsu makan. Urtika di seluruh tubuh dengan distribusi simetris, terasa gatal dan nyeri, dan berlangsung lebih dari 24 jam. Juga ditemukan *palpable* purpura, ekimosis, livedo retikularis dan hiperpigmentasi. Temuan ini sesuai dengan urtikaria vaskulitis.

Uji laboratorium penting untuk menentukan organ yang terlibat, untuk menyingkirkan penyakit lain, dan memantau penyakit dan toksisitas pengobatan. Pasien dengan vaskulitis aktif sering mengalami leukositosis, anemia, dan trombositopenia. Hitung darah lengkap penting untuk mencari penekanan sumsum tulang yang mungkin timbul akibat pengobatan vaskulitis. Peningkatan laju endap darah dan kadar C-reaktif protein yang tinggi umum ditemukan pada vaskulitis, tetapi tidak spesifik. Kadar ureum dan kreatinin harus diukur, dan keadaan proteinuria serta hematuria menunjukkan kemungkinan glomerulonefritis. Kadar enzim hati dapat memberikan petunjuk untuk vaskulitis dengan keterlibatan hepar. Kelainan tidak spesifik yang dapat dilihat pada radiografi dada, termasuk infiltrat,

nodus, konsolidasi *patchy*, efusi pleura dan kardiomegali.¹⁰

Pemeriksaan darah pada pasien ini menunjukkan peningkatan laju endap darah, eosinofilia, leukositosis, serta peningkatan ureum dan kreatinin, asam urat dan PPT. Urinalisis menunjukkan proteinuria 1+. *Antinuclear antibody* (ANA), dsDNA, *rheumatoid factor* (RF), dan ASTO tidak terdeteksi dalam darah. Analisis feses dilakukan dan di dapatkan eritrosit 2-4 dan tes darah samar positif. Gambaran radiologis dan EKG berada dalam batas normal. Temuan laboratorium ini menunjang urtikaria vakulitis.

Secara umum, gambaran histopatologi vaskulitis harus memiliki dua komponen: (a) infiltrat sel inflamasi dan (b) bukti cedera vaskular. Kriteria untuk cedera vaskular termasuk (a) kebocoran pembuluh darah misalnya edema dan ekstrasvasi eritrosit, (b) bukti kerusakan pembuluh darah, misalnya nekrosis endotelium dan deposit bahan fibrinoid dalam lumina vaskular atau dinding pembuluh darah, dan (c) bukti inflamasi pada dinding pembuluh darah, termasuk infiltrasi oleh sel inflamasi dan leukositoklasia infiltrat sel inflamasi sekitarnya.¹¹ Vaskulitis neutrofilik lebih sering terjadi pada UV hipokomplemen, sedangkan vaskulitis eosinofilik mendominasi pada UV normokomplemen.¹

Gambaran histopatologi lesi ekimosis pada pasien ini menunjukkan akantosis ringan pada epidermis dan reaksi vaskulopati pada dermis, kerusakan pembuluh darah dengan ekstrasvasi sel darah merah, banyak nekrosis fibrinoid dengan infiltrat dominan neutrofil perivaskular dan *dust cells*. Gambaran ini sesuai dengan vaskulitis leukositoklastik.

Urtikaria vaskulitis (UV) pada sebagian besar kasus idiopatik, tetapi telah dikaitkan dengan berbagai keadaan, misalnya penyakit kronik, infeksi atau obat. Urtikaria vaskulitis (UV) diduga merupakan reaksi hipersensitivitas tipe III karena kompleks pada sirkulasi dapat ditemukan sampai dengan 75% pasien.^{5,6}

Manifestasi kulit adalah manifestasi paling umum pada vaskulitis karena obat, mulai dari ruam makulopapular sampai *palpable* purpura, dapat disertai artralgia, artritis, reaksi ginjal dan hati, serta sistem saraf pusat. Lamanya proses penyakit bervariasi. Ruam mungkin menghilang dalam beberapa minggu setelah penghentian obat yang diduga penyebabnya atau menetap. Biopsi biasanya diperlukan dan daftar obat yang dikonsumsi 6 bulan terakhir perlu ditinjau.¹²

Pada kasus ini, bahan-bahan dalam obat yang diduga sebagai penyebab adalah dekstrometorfan HBr, fenilpropanolamin HCl, klorfeniramin maleat, gliseril guaiakolat. Sebelumnya obat pernah diminum tanpa menimbulkan reaksi alergi. Paparan dekstrometorfan

dilaporkan berhubungan dengan sejumlah efek samping terhadap obat, termasuk reaksi anafilaktoid/anafilaksis, dermatitis bulosa, dan *fixed drug eruption*. Fenilpropanolamin telah dikaitkan dengan *fixed drug eruption*, klorfeniramin maleat menginduksi angioedema, dermatitis, diaforesis, hipersensitivitas, fotosensitivitas, serta pruritus, dan gliseril guaiakolat penyebab anafilaksis pada satu laporan kasus.¹²

Urtikaria vaskulitis (UV) adalah manifestasi cedera inflamasi kapiler dan venula post-kapiler di kulit. Bahan-bahan yang ditemukan dalam obat bebas untuk batuk pilek memiliki kemampuan untuk menginduksi antibodi IgG terhadap regio mirip kolagen pada C1q untuk membentuk kompleks imun, memulai sebuah kaskade inflamasi yang mengarah ke degranulasi sel mast. Zat yang dilepaskan mengakibatkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, menyebabkan urtikaria dan/atau angioedema. Tidak ada data ambang batas dosis kumulatif obat penyebab dalam vaskulitis karena obat.^{6,13}

Meskipun semua bahan tersebut telah dihubungkan dengan beberapa efek samping yang merugikan, laporan kasus ini mungkin merupakan yang pertama melaporkan bahan-bahan tersebut menyebabkan vaskulitis. Dugaan UV disebabkan oleh obat bebas untuk batuk pilek berdasarkan hubungan temporal antara waktu minum obat dan munculnya lesi kulit tanpa adanya pemicu lain yang diketahui; pada pemeriksaan histopatologi terbukti vaskulitis leukositoklastik, pada pemeriksaan laboratorium didapatkan eosinofilia, dan adanya perbaikan klinis setelah penghentian obat.¹² Pertimbangan etis penting untuk diperhatikan dalam melakukan *challenge test* untuk mengkonfirmasi hubungan tersebut karena ketidakpastian efek samping yang mungkin terjadi pada pasien.

Penatalaksanaan vaskulitis sistemik sangat kompleks. Banyak pasien dengan derajat penyakit relatif ringan, dapat sembuh sendiri, terutama jika terbatas pada kulit. Namun pada pasien dengan penyakit yang agresif sangat penting untuk segera memulai terapi. Keterlibatan multisistemik pada vaskulitis sistemik memerlukan pendekatan multidisiplin untuk perawatannya.¹⁰

Pendekatan terapi dapat dibagi menjadi penghilangan antigen, pengobatan penyakit yang mendasari, dan pengobatan CNV. Bila erupsi dikaitkan dengan peristiwa pencetus, perlu dilaksanakan penghentian obat atau pengobatan infeksi untuk kesembuhan lesi kulit. Jika disertai penyakit kronik, pengobatan penyakit yang mendasarinya mungkin dapat memperbaiki lesi vaskular kulit. Pengobatan CNV bergantung pada analisis lesi kulit serta toksisitas dan efek samping obat untuk terapi.⁵

Antihistamin H1 digunakan pada pasien dengan *palpable* purpura untuk meringankan gejala dan untuk mengurangi deposit kompleks imun pada jaringan imun. Pengobatan pasien dengan urtikaria vaskulitis sama dengan pasien dengan *palpable* purpura.⁵ Tidak ada uji klinis yang meneliti peran glukokortikoid untuk pengobatan, namun percobaan atau uji klinis kohort telah menggunakan glukokortikoid dikombinasi dengan terapi immunosupresif. Dalam praktik, biasa digunakan prednisolon atau prednison 1 mg/kg/hari seperti dalam uji klinis terbaru. Dosis glukokortikoid kemudian harus diturunkan bertahap ke dosis pemeliharaan 10 mg/hari atau kurang selama remisi. Bila diperlukan efek cepat, metilprednisolon intravena dosis denyut dapat digunakan sebagai bagian dari induksi remisi.^{10,14}

Pasien vaskulitis dengan gagal ginjal progresif biasanya diberikan dosis denyut harian kortikosteroid dan

siklofosfamid intravena. Dosis awal yang digunakan pada orang dewasa 1-2 g metilprednisolon, berdasarkan studi pada sukarelawan lelaki dewasa normal untuk me-

entukan dosis aman untuk mengobati syok traumatik, dan ditranslasikan ke dalam dosis anak hingga sekitar 30 mg/kg. Metilprednisolon diberikan dengan dosis 20-30 mg/kg (500-1000 mg/m² tiap pulse) sampai dosis maksimal 1 g. Deksametason diberikan dengan dosis 4-5 mg/kg (100-200 mg) tiap pemberian dosis denyut.¹⁵

Pasien diobati dengan metilprednisolon intravena (62,5 mg) selama 3 hari dan karena ginjal terkena, diberikan metilprednisolon intravena dosis denyut selama tiga hari, kemudian diturunkan bertahap. Pengobatan yang diberikan menghasilkan perbaikan pada lesi vaskulitis. (gambar 7)



Gambar 7. Perbaikan lesi sesudah terapi metilprednisolon intravena dosis reguler dan dosis denyut (B,D,F) dibandingkan sebelum terapi (A,C,E)

SIMPULAN

Telah dilaporkan satu kasus urtikaria vaskulitis (UV) yang disebabkan oleh obat bebas untuk batuk pilek. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis dan histopatologi. Pasien diberikan metilprednisolon intravena 62,5 mg sekali sehari dan klorfenilamin

maleat 2x 4 mg dan omeprazol 20 mg setiap hari, dilanjutkan dengan metilprednisolon intravena dosis denyut 500 mg/hari selama tiga hari berturut-turut. Dilakukan penurunan dosis secara bertahap selama satu bulan. Remisi dan gejala tetap terkontrol dengan baik selama satu bulan berikutnya dengan antihistamin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jordan AC, Mercer SE, Phelps RG. Pathology of the cutaneous vasculitides: a comprehensive review. Dalam: Luis M Amezcua-Guerra, penyunting. Advances in the etiology, pathogenesis and pathology of vasculitis. Croatia: Interchopen; 2011.h.117-52
2. Loricera J, Rí'o VC, Mata C, Sanjua'n FO, Lo'pez MA, Alvarez L, dkk. Urticarial vasculitis in Northern Spain clinical study of 21 cases. *Medicine*. 2014;93(1):53-60
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, dkk. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheumatism*. 2013;65(1):1-10
4. Barriga JD, Conte MM, Agámez AV. Drug induced small vessel vasculitis. Dalam: Luis M Amezcua-Guerra, penyunting. Advances in the etiology, pathogenesis and pathology of vasculitis. Croatia: Interchopen; 2011.h.287-300
5. Soter NA. Cutaneous necrotizing venulitis. Dalam: Wolff Klaus, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist B, Paller AS, Leffel DJ, penyunting. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-8. New York: McGraw-Hill; 2012.h.2003-12
6. Ojeda IC, Loayza E, Greiding L, Calderón JC, Cherrez A, Adum F. Urticarial vasculitis induced by OTC diet pills: a case report. *World Allergy Org J*. 2015; 8(12); 1-3
7. Chowdhury MH, Jaigirdar QH, Asaduzzaman AT, Mahmud M, Choudhury AM, Paul HK. Clinicopathological study of cutaneous vasculitides. *J Pakistan Assoc Dermatol*. 2014;24 (1):8-14.
8. Kulthanan K, Cheepsomsong M, Jiamton S. Urticarial vasculitis: etiologies and clinical course. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2009; 27; 95-102
9. James WD, Berger TG, Elston DM. Cutaneous vascular diseases. Dalam: Andrews' diseases of the skin clinical dermatology. British: WB Saunders; 2006.h.815-30
10. Sharma P, Sharma S, Baltaro R, Hurley J. Systemic vasculitis. *Am Fam Phys*. 2011;83(5):556-65
11. Barnhill RL, Busam KJ, Noursari CH, Xu X, Barksdale SK. Vascular diseases. Dalam: Elder, DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, penyunting. Lever's histopathology of the skin. Edisi ke-9. Philadelphia: Lippincott: Williams & Wilkins; 2015.h.216-30
12. Litt JZ. Litt's drug eruption reference manual. Edisi ke-15. USA: Healthcare; 2009.
13. Gao Y, Zhao MH. Review article: drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol*. 2009;14:33-41
14. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, dkk. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology Advance*. 2014: 262-6
15. Sinha A, Bagga A. Pulse steroid therapy. *Indian J Pediatr*. 2008;75;1057-66