



Diagnosis dan Tata Laksana Urtikaria Kronik

Retno Eka Sari¹, Raveinal²

¹Program Studi Pendidikan Profesi Dokter Spesialis 1 Ilmu Penyakit Dalam/Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang, Indonesia

²Divisi Alergi Imunologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam/Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang, Indonesia

ABSTRAK

Urtikaria kronik merupakan kondisi inflamasi kulit dengan karakteristik lesi kulit urtika, angioedema, atau keduanya, terjadi secara terus-menerus atau sporadis selama 6 minggu atau lebih, dapat spontan atau diinduksi faktor tertentu. Dampak urtikaria kronik secara signifikan mencakup ketidaknyamanan fisik hingga gangguan kesehatan mental (terutama kecemasan dan depresi), disfungsi seksual, gangguan hubungan interpersonal, aktivitas sehari-hari termasuk pekerjaan dan sekolah. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan klinis, dengan pemeriksaan tambahan dilakukan pada kasus tertentu untuk menyingkirkan penyebab sekunder. Tata laksana meliputi antihistamin sebagai terapi lini pertama, dengan eskalasi terapi sesuai respons pasien. Pendekatan terapi individualistik ini mengikuti prinsip *step-up* atau *step-down* berdasarkan derajat kontrol penyakit. Target tata laksana yaitu remisi penyakit dengan indikator skor aktivitas penyakit (*urticaria activity score/UAS*) berkelanjutan 0, penyakit terkontrol dengan skor kontrol penyakit (*urticaria control test/UCT*) 16, dan kualitas hidup normal. Pemahaman yang baik mengenai kondisi ini serta edukasi kepada pasien sangat penting untuk membantu mengontrol gejala dan meningkatkan kualitas hidup secara keseluruhan.

Kata Kunci: Antihistamin, kondisi inflamasi kulit, kualitas hidup, urtikaria kronik.

ABSTRACT

Chronic urticaria is an inflammatory skin condition characterized by urticarial skin lesions, angioedema, or both, occurring continuously or sporadically for 6 weeks or more, and may be spontaneous or induced by specific factors. The impact of chronic urticaria significantly includes physical discomfort as well as mental health disturbances (particularly anxiety and depression), sexual dysfunction, impaired interpersonal relationships, and limitations in daily activities including work and school. Diagnosis is established based on clinical history and physical examination, with additional investigations performed in selected cases to exclude secondary causes. Management includes antihistamines as first-line therapy, with treatment escalation based on patient response. This individualized therapeutic approach follows a *step-up* or *step-down* principle based on the level of disease control. The treatment target is disease remission, indicated by a sustained urticaria activity score (UAS) of 0, controlled disease with a urticaria control test (UCT) score of 16, and normalization of quality of life. A good understanding of this condition along with proper patient education is essential to help control symptoms and improve overall quality of life.

Retno Eka Sari, Raveinal. Diagnosis and Management of Chronic Urticaria.

Keywords: Antihistamine, inflammatory skin condition, quality of life, chronic urticaria.

<https://doi.org/10.55175/cdk.v53i04.1509>



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Urtikaria kronik merupakan karakteristik lesi kulit urtika, angioedema, atau keduanya, yang terjadi secara terus-menerus atau sporadis selama 6 minggu atau lebih, dapat terjadi spontan atau diinduksi oleh faktor tertentu. Penyakit ini dapat menyebabkan gangguan fisik, gangguan kesehatan mental, disfungsi seksual yang dapat mengganggu hubungan interpersonal, aktivitas sehari-hari, dan gangguan tidur akibat pruritus hebat yang

menyebabkan penurunan signifikan kualitas hidup. Berdasarkan studi Huang, *et al.*,¹ pasien urtikaria kronik berisiko 6 kali lipat menderita ansietas dan depresi dibandingkan kelompok kontrol. Manajemen urtikaria kronik dikaitkan dengan biaya tinggi karena seringnya kunjungan medis dan dilaporkan mencapai 2.050 dollar Amerika Serikat per tahun per pasien di Amerika Serikat.²⁻⁴

Definisi dan Klasifikasi

Urtikaria kronik merupakan kondisi dengan karakteristik lesi kulit urtika, angioedema, atau keduanya, terjadi secara terus-menerus atau sporadis selama 6 minggu atau lebih, spontan atau diinduksi oleh faktor tertentu. Urtikaria kronik spontan jika tidak ada faktor pemicu, dianggap didasari oleh mekanisme autoimun. Urtikaria kronik yang diinduksi didefinisikan jika ada pemicu definitif dan spesifik untuk terjadinya urtika, angioedema,

Alamat Korespondensi retnosari530@gmail.com



atau kombinasi. Definitif jika manifestasi klinis selalu muncul jika ada pemicu dan tidak pernah terjadi tanpa pemicu tersebut. Pemicu bersifat spesifik, berhubungan dengan dingin, tekanan respons lambat, solar, panas, vibrasi, kontak, kolinergik, *dermographism*, dan aquagenik. Lokasi predileksi paling sering adalah di punggung, ekstremitas atas, dan ekstremitas bawah.^{2,3,5}

Epidemiologi

Prevalensi urtikaria kronik diperkirakan < 1% sampai > 5% pada populasi umum, manifestasi klinis urtikaria saja pada 50% kasus, disertai angioedema 40% kasus atau angioedema saja 10% kasus.⁴ Studi Wertenteil, et al.,⁴ mengenai prevalensi urtikaria kronik di US mendapatkan 230 kasus urtikaria kronik per 100.000 dewasa. Wanita berisiko 2 kali lebih sering daripada pria dan sebagian besar pasien di atas usia 20 tahun.⁶

Patogenesis

Histamin dilepaskan sel mast menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular. Pada biopsi kulit ditemukan infiltrasi

sel mast, eosinofil, basofil, neutrofil, dan sel T CD4. Sel mast dan sel T menghasilkan IL-5 yang akan memobilisasi eosinofil dari sumsum tulang dan memperpanjang waktu paruhnya. Eosinofil dapat menginduksi degranulasi sel mast melalui *eosinophil peroxidase* (EPO) dan *MAS-related G protein-coupled receptor X2* (MRGPRX2). Basopenia sering ditemukan pada pasien urtikaria kronik, menjadi bukti kemungkinan migrasi sel basofil dari darah perifer ke kulit? (**Gambar 1**).

Patogenesis autoalergi tipe I, terjadi reaksi silang antara antibodi IgE dan autoantigen seperti *thyroperoxidase* (TPO), IL-24, atau dsDNA, sehingga terjadi degranulasi sel mast. Pada autoimun tipe IIb yang diperantarai IgG autoantibodi terhadap FcεRI atau IgE menyebabkan degranulasi sel mast atau aktivasi faktor komplemen C5 secara langsung. Reaksi tipe IIb biasanya muncul pada usia lanjut dengan aktivitas penyakit lebih tinggi dan ada komorbid autoimun lain. Gatal pada urtikaria kronik disebabkan karena sel mediator yang dilepaskan oleh sel mast, selanjutnya mengaktifkan neuron

sensorik untuk mentransmisikan stimulus dari aferen perifer ke talamus yang berperan dalam interpretasi rasa gatal dan siklus gatal-garuk.⁹

DIAGNOSIS

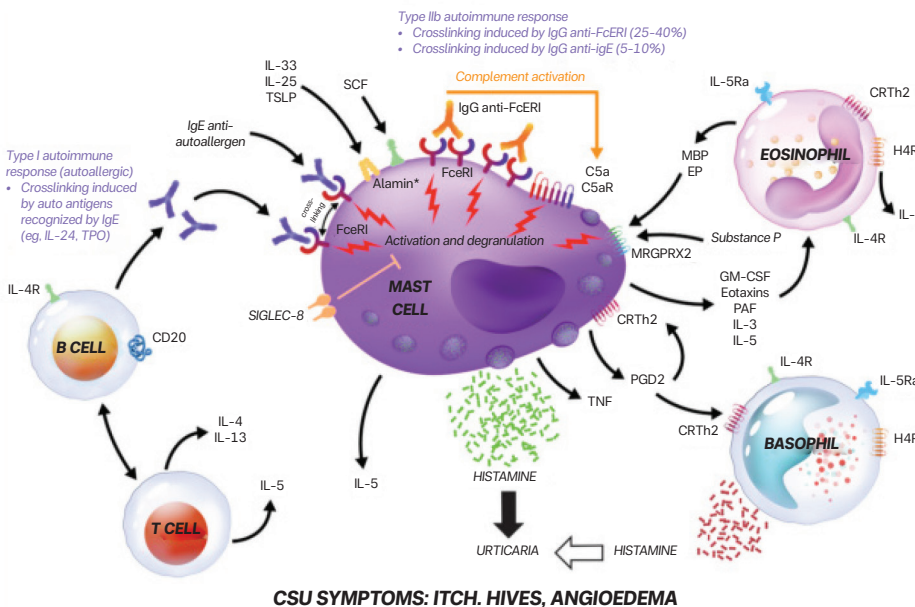
Manifestasi urtika dan angioedema bersifat sementara dan dapat tidak ditemukan saat pasien berkonsultasi, sehingga penting untuk meninjau dokumentasi gejala dan tanda pasien. Langkah melakukan uji diagnostik dasar sesuai rekomendasi tampak **Tabel 1**. Pemeriksaan lebih lanjut bersifat individual berdasarkan temuan pada 3 langkah pertama dan tergantung tipe urtikaria.

Diagnosis Urtikaria Kronik Spontan

Tujuan penegakan diagnosis adalah konfirmasi diagnosis dan eksklusi diagnosis banding, mencari penyebab utama, mengidentifikasi kondisi yang relevan untuk memodifikasi aktivitas penyakit, mengevaluasi komorbiditas, mengidentifikasi dampak urtikaria kronik, serta menentukan prediktor perjalanan penyakit dan respons terhadap pengobatan serta untuk memantau aktivitas, dampak, dan kontrol penyakit.

Pada semua pasien urtikaria kronik, penegakan diagnosis mencakup anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium dan penilaian aktivitas, serta dampak dan kontrol penyakit.^{3,6,10} CRP sebagai penanda inflamasi berkorelasi dengan aktivitas dan derajat keparahan penyakit. Pasien dengan IgG-anti-TPO positif berisiko mengalami penyakit urtikaria kronik yang lebih lama, aktivitas penyakit yang lebih tinggi, kualitas hidup yang lebih buruk dan respons terapi yang lebih buruk daripada pasien dengan anti-TPO negatif. Studi Pedersen, et al.,¹¹ menyatakan bahwa kadar IgE total yang meningkat berhubungan dengan kekambuhan gejala dan dapat menjadi prediktor kekambuhan jika terapi dihentikan.

Diagnosis banding seperti vaskulitis urtikaria, sindrom Schnitzler, atau sindrom periodik terkait kriopirin perlu disingkirkan. Pada pasien yang hanya menderita angioedema berulang, perlu eksklusi angioedema yang diinduksi oleh *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEI) dan angioedema herediter (HAE). Anamnesis menyeluruh durasi dan tingkat keparahan yang dapat diukur dengan



Gambar 1. Patogenesis urtikaria kronik.⁸

Keterangan: CRTh2: Chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells; CSU: Chronic spontaneous urticaria; C5: Complement 5; FcεRI: High-affinity IgE receptor; GM-CSF: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor; H4R: Histamine 4 receptor; Ig: Immunoglobulin; IL: Interleukin; MBP: Myelin basic protein; MRGPRX2: MAS-related G-protein-coupled receptor-X2; NK: Neurokinin; PAF: Platelet-activating factor; PGD2: Prostaglandin D2; SCF: Stem cell factor; TNF: Tumor necrosis factor; TPO: Thyroid peroxidase; TSLP: Lymphopoietin.



Tabel 1. Rekomendasi uji diagnostik pada urtikaria kronik.³

Tipe	Subtipe	Uji Diagnostik Rutin (Rekomendasi)	Uji Diagnostik Lanjutan
Urtikaria spontan	Urtikaria kronik spontan	Hitung jenis darah Laju endap darah dan atau <i>C-reactive protein</i> (CRP) Pemeriksaan IgG anti-TPO dan IgE total	Menghindari pemicu yang dicurigai Uji diagnostik untuk penyakit infeksi seperti <i>Helicobacter pylori</i> , autoantibodi fungsional (tes basofil), kelainan kelenjar tiroid (hormon tiroid dan autoantibodi), alergi (<i>skin test</i> dan/atau tes uji alergen), <i>concomitant</i> dengan urtikaria kronik yang diinduksi, penyakit sistemik berat (<i>tryptase</i>), dan lainnya (biopsi kulit)
Urtikaria yang diinduksi	Urtikaria dingin	<i>Cold provocation</i> dan <i>threshold test</i>	Hitung jenis darah dan laju endap darah (LED) atau CRP untuk menyingkirkan penyakit lain terutama infeksi
	Urtikaria tekanan respons lambat	<i>Pressure test</i> dan <i>threshold test</i>	Tidak ada
	Urtikaria panas	<i>Heat provocation</i> dan <i>threshold test</i>	Tidak ada
	Urtikaria solar	Uji UV dan <i>visible light</i> dengan panjang gelombang berbeda dan <i>threshold test</i>	Uji untuk menyingkirkan dermatosis yang diinduksi cahaya
	<i>Dermographism</i> simtomatik	Uji dermatografi dan <i>threshold test</i>	Hitung jenis darah, LED, atau CRP
	Angioedema vibratori	Tes vibrasi seperti <i>vortex mixer</i>	Tidak ada
	Urtikaria aquagenik	Tes provokasi	Tidak ada
	Urtikaria kolinergik	Tes provokasi dan <i>threshold test</i>	Tidak ada
	Urtikaria kontak	Tes provokasi	Tidak ada

Keterangan: TPO: *Thyroxinase*; UV: Ultraviolet.

jumlah lesi urtika di seluruh tubuh dan tingkat keparahan gatal penting ditanyakan. Obat-obatan, makanan, dan stres dapat memicu eksaserbasi urtikaria kronik spontan. Obat *non-steroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) merupakan faktor pemicu tersering. Stres menjadi faktor agravasi sepertiga pasien urtikaria kronik.³

Studi Alen, *et al.*,¹² menyatakan komorbid atopi yang sering ditemukan, yaitu asma

21,3%, rhinitis 29,5%, dan kombinasi 32,8%. Studi Huang, *et al.*,¹ menyatakan risiko 6 kali lipat untuk menderita ansietas dan depresi. Riwayat pengobatan penting ditanyakan untuk menentukan awal terapi. Adanya komorbid penyakit autoimun lain, aktivitas penyakit yang tinggi, peningkatan CRP, dan/atau adanya angioedema dapat menjadi prediktor durasi lama penyakit dan respons terapi antihistamin yang jelek.^{1,3,6}

Penilaian aktivitas penyakit, gangguan kualitas hidup, dan kontrol penyakit harus dilakukan pada kunjungan pertama dan dilanjutkan pada setiap kunjungan. Aktivitas penyakit pasien urtikaria dinilai dengan *urticaria activity score 7 days* (UAS7) yang didokumentasikan oleh pasien selama 7 hari, sebagai penentu aktivitas penyakit dan respons terapi. Pasien angioedema dinilai dengan *angioedema activity score* (AAS) (**Tabel 2**). Pasien urtika dan angioedema

Tabel 2. Skor aktivitas urtikaria dan angioedema.³

Skor aktivitas urtikaria		
Skor	Urtika	Gatal
0	Tidak ada	Tidak ada
1	Ringan (< 20 urtika/24 jam)	Ringan (ada rasa gatal tetapi tidak mengganggu)
2	Sedang (20–50 urtika/24 jam)	Sedang (rasa gatal yang mengganggu tetapi tidak memengaruhi tidur atau aktivitas sehari-hari)
3	Berat (> 50 urtika/24 jam atau urtika yang berkonfluens pada 1 area luas)	Berat (rasa gatal hebat, mengganggu dan memengaruhi tidur atau aktivitas sehari-hari)



Skor aktivitas angioedema

Skor	Pertanyaan	Pilihan Jawaban
-	Apakah ada episode angioedema dalam 24 jam terakhir?	Tidak/Ya
0-3	Kapan gejala itu ada?	Tengah malam – 8 pagi, 8 pagi – 4 sore, 4 sore –tengah malam
0-3	Seberapa berat ketidaknyamanan fisik akibat episode angioedema ini?	Tidak mengganggu, sedikit mengganggu, mengganggu, sangat mengganggu
0-3	Apakah Anda dapat melakukan aktivitas sehari-hari selama episode angioedema ini?	Tidak ada batasan, sedikit terbatas, sangat terbatas, tidak dapat melakukan aktivitas sama sekali
0-3	Apakah episode angioedema ini berdampak buruk pada penampilan Anda?	Tidak ada, ringan, sedang, berat
0-3	Secara keseluruhan, bagaimana Anda menilai keparahan dari episode angioedema?	Dapat diabaikan, ringan, sedang, berat

Urticaria Control Test

Nama pasien : _____

Hari/tanggal : _____

Tanggal lahir : _____

Instruksi: Anda dengan urtikaria. Pertanyaan berikut dapat membantu kita memahami situasi kesehatan Anda saat ini. Jawablah setiap pertanyaan dari 5 pilihan jawaban yang paling sesuai dengan kondisi Anda dalam 4 minggu terakhir.

- Seberapa Anda menderita akibat gejala urtikaria (gatal, urtika dan/atau bengkak) dalam 4 minggu terakhir?

0. Sangat terganggu	1. Terganggu	2. Agak terganggu	3. Sedikit terganggu	4. Tidak terganggu
---------------------	--------------	-------------------	----------------------	--------------------
- Seberapa berpengaruh urtikaria terhadap kualitas kehidupan Anda dalam 4 minggu terakhir?

0. Sangat berpengaruh	1. Berpengaruh	2. Agak berpengaruh	3. Sedikit berpengaruh	4. Tidak berpengaruh
-----------------------	----------------	---------------------	------------------------	----------------------
- Seberapa sering terapi untuk urtikaria Anda tidak cukup mengontrol gejala yang Anda rasakan dalam 4 minggu terakhir?

0. Sangat sering	1. Sering	2. Kadang-kadang	3. Jarang	4. Tidak ada
------------------	-----------	------------------	-----------	--------------
- Secara keseluruhan, apakah urtikaria Anda terkontrol dalam 4 minggu terakhir?

0. Tidak terkontrol	1. Sedikit	2. Kadang-kadang	3. Terkontrol	4. Sangat terkontrol
---------------------	------------	------------------	---------------	----------------------

Gambar 2. Urticaria control test (UCT).³

Angioedema Control Test (AECT)

Nama pasien : _____

Hari/tanggal : _____

Tanggal lahir : _____

Instruksi: Anda dengan angioedema. Pertanyaan berikut dapat membantu kita memahami situasi kesehatan Anda saat ini. Jawablah setiap pertanyaan dari 5 pilihan jawaban yang paling sesuai dengan kondisi Anda dalam 4 minggu terakhir.

- Seberapa sering Anda menderita angioedema dalam 4 minggu terakhir?

0. Sangat sering	1. Sering	2. Kadang-kadang	3. Jarang	4. Tidak ada
------------------	-----------	------------------	-----------	--------------
- Seberapa berpengaruh angioedema terhadap kualitas kehidupan Anda dalam 4 minggu terakhir?

0. Sangat berpengaruh	1. Berpengaruh	2. Agak berpengaruh	3. Sedikit berpengaruh	4. Tidak berpengaruh
-----------------------	----------------	---------------------	------------------------	----------------------
- Seberapa angioedema mengganggu Anda dalam 4 minggu terakhir?

0. Sangat terganggu	1. Terganggu	2. Agak terganggu	3. Sedikit terganggu	4. Tidak terganggu
---------------------	--------------	-------------------	----------------------	--------------------
- Secara keseluruhan, apakah terapi pengobatan Anda dapat mengontrol gejala angioedema dalam 4 minggu terakhir?

0. Tidak terkontrol	1. Sedikit	2. Kadang-kadang	3. Terkontrol	4. Sangat terkontrol
---------------------	------------	------------------	---------------	----------------------

Gambar 3. Angioedema control test (ACT).³



menggunakan kombinasi UAS7 dan AAS. Penilaian dampak penyakit pada kualitas hidup dinilai menggunakan *chronic urticaria quality of life questionnaire* (CU-Q2oL) dan *angioedema quality of life questionnaire* (AE-QoL) untuk pasien angioedema. Pasien urtika dan angioedema menggunakan kombinasi CU-Q2oL dan AE-QoL. Kontrol penyakit pada pasien urtikaria kronik dinilai dengan UCT. Nilai *cut-off* penyakit *well controlled* dengan poin 12 dari total 16 poin. Pasien angioedema dengan atau tanpa urtika menggunakan AECT (**Gambar 2**). Pemeriksaan retrospektif dengan *recall period* 4 minggu dan 3 bulan, menggunakan 4 pertanyaan sederhana. Nilai *cut-off* penyakit *well controlled* AECT, yaitu 10 poin. Pemeriksaan UCT dan AECT mudah digunakan, lengkap, dan dapat membantu sebagai panduan dalam memutuskan terapi pada pasien.³

Diagnosis Urtikaria Kronik yang dapat Diinduksi

Dengan adanya paparan faktor pencetus fisik atau lingkungan yang spesifik dan definitif pada urtikaria kronik yang dapat diinduksi, penegakan diagnosis dilakukan dengan eksklusi diagnosis banding, identifikasi subtipe, dan menentukan ambang batas faktor pemicu. Tes provokasi dilakukan untuk menilai faktor pencetus yang dapat menginduksi urtikaria kronik ini. Beberapa

tes yang sudah baku dan *valid*, seperti *Peltier element based provocation device* (TempTest), yaitu alat dengan berbagai suhu berbeda untuk urtikaria dingin dan panas, dermografometer (*Dermographic tester, Frictest*) yang digores pada lengan untuk urtikaria *dermographism* dan urtikaria tekanan respons lambat. Studi Alen, *et al.*,¹² mendapatkan urtikaria kronik respons lambat muncul 4 sampai 6 jam setelah stimulus tekanan. Urtikaria kolinergik dapat diperiksa dengan *pulse controlled ergometry* menggunakan *treadmill* atau *bicycle* statis. Pasien urtikaria kontak atau aquagenik dapat dinilai dengan tes provokasi kutaneus. Tes provokasi positif jika muncul lesi urtika setelah uji yang sesuai, sehingga subtipe urtikaria kronik yang diinduksi dapat diidentifikasi.^{3,13}

TATA LAKSANA

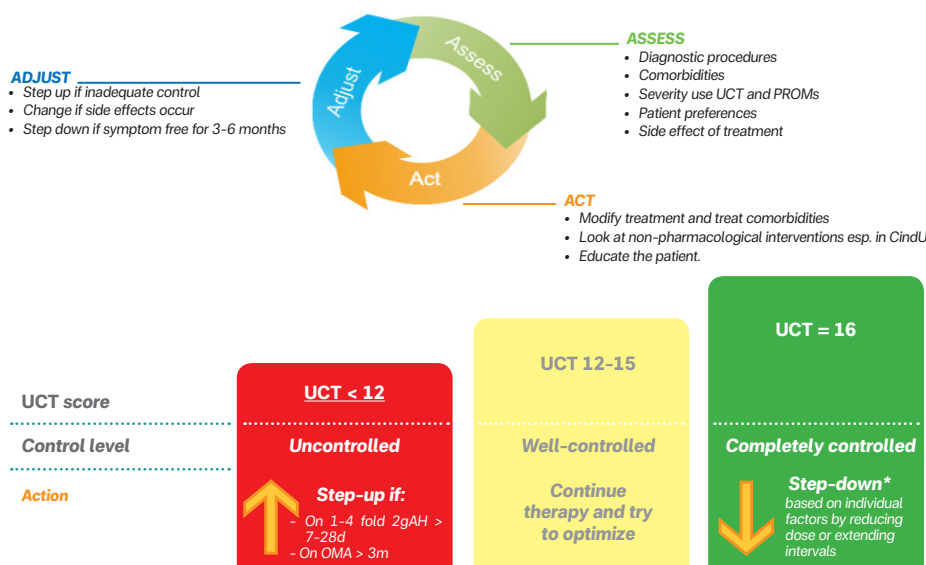
Pendekatan terapi mencakup investigasi, eliminasi penyebab, mencegah faktor pencetus, menurunkan aktivitas penyakit, dan terapi farmakologis. Jika tidak terkontrol dengan terapi lini pertama antihistamin generasi kedua dosis standar, harus ditingkatkan ke dosis lebih tinggi. Pasien dengan perbaikan klinis dan terkontrol komplit dapat dipertimbangkan untuk mengurangi pengobatan dan selanjutnya dinilai untuk remisi. Penilaian remisi menggunakan poin skor aktivitas urtikaria 0, penyakit terkontrol

dengan UCT 16 dan kualitas hidup normal. Remisi secara klinis didefinisikan dengan tidak adanya gejala dan tanda penyakit secara total tanpa terapi antihistamin H1 selama 2 minggu, tanpa terapi dosis tinggi antihistamin H1 selama 4 minggu dan tanpa terapi biologis selama 3–6 bulan.³

Protokol *step-down* secara umum dilaksanakan bertahap seperti tidak menurunkan antihistamin dosis tinggi ke dosis standar sebelum menyelesaikan setidaknya 3 bulan kontrol lengkap berturut-turut dan dosis harian tidak boleh dikurangi lebih dari 1 tablet setiap bulan. Jika penyakit tidak terkontrol selama pengurangan dosis (*step-down*) maka terapi sesuai dosis terakhir saat penyakit terkontrol komplit (**Gambar 3**).^{3,5,13}

Pasien urtikaria kronik spontan direkomendasikan untuk menghentikan pengobatan yang dicurigai memperburuk penyakit, seperti NSAID. Selain itu, infeksi kronik seperti infeksi *H. pylori* di saluran cerna dan infeksi bakteri di nasofaring berkontribusi untuk terjadinya urtikaria kronik. Proses inflamasi kronik juga dapat mencetuskan urtikaria kronik seperti gastritis, *reflux esophagitis* atau inflamasi duktus bilier; sehingga infeksi dan inflamasi kronik tersebut juga harus ditatalaksana. Pengelolaan stres dapat mengurangi eksaserbasi penyakit.

Chronic urticaria: Management decisions and treatment adjustments*



For CINDU individual decisions are based on estimated trigger exposure (e.g. cold-urticaria in winter)

Gambar 3. Manajemen dan penyesuaian terapi urtikaria kronik.³

Keterangan: UCT: Urticaria control test; PROMs: Patient-reported outcome measures; CINDU: chronic inducible urticaria; 2gAH: 2nd generation H1-antihistamine; d: days; OMA: omalizumab; m: months



Pasien urtikaria yang diinduksi dianjurkan untuk menghindari faktor pemicu yang spesifik.³

Terapi farmakologi urtikaria kronik berdasarkan *guideline* AAAAI/ACAAI tampak pada **Skema 1** dan terapi farmakologi urtikaria kronik berdasarkan *guideline* EAACI/WAO tampak ada **Skema 2**.

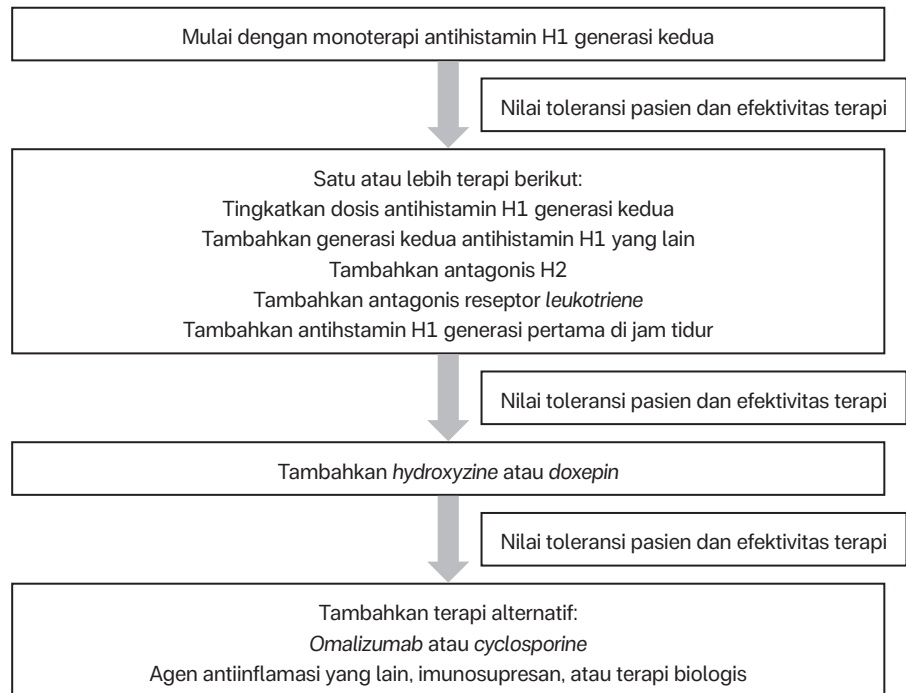
Terapi Farmakologi Antihistamin H1

Berdasarkan panduan internasional manajemen urtikaria kronik³ (**Skema 2**), antihistamin H1 generasi pertama, seperti *chlorpheniramine*, *promethazine*, dan *doxepin*, tidak direkomendasikan karena efek samping serius *lethal overdose*. Antihistamin H1 generasi kedua dosis standar direkomendasikan sebagai terapi lini pertama baik untuk dewasa maupun ibu hamil, seperti *bilastine* 20 mg/hari, *cetirizine* 10 mg/hari, *desloratadine* 5 mg/hari, *ebastine* 20 mg/hari, *fexofenadine* 180 mg/hari, *levocetirizine* 5 mg/hari, *loratadine* 10 mg/hari, dan *rupatadine* 10 mg/hari. Pasien yang tidak respons dengan dosis standar antihistamin H1 generasi kedua direkomendasikan untuk terapi lini kedua dengan meningkatkan sampai 4 kali lipat dari dosis standar antihistamin generasi kedua. Konsumsi reguler setiap hari direkomendasikan daripada terapi *on demand* untuk mencegah rekurensi urtika dan angioedema.^{3,14}

Omalizumab

Omalizumab direkomendasikan untuk pasien urtikaria yang tidak respons setelah penambahan dosis antihistamin H1 generasi kedua (**Skema 1**). Mekanisme kerja *omalizumab* dapat menurunkan kadar serum IgE, disosiasi ikatan IgE dan reseptornya, menurunkan jumlah reseptor IgE pada membran sel mast dan basofil, menurunkan degranulasi sel mast dan basofil, memperbaiki basopenia dan fungsi reseptor IgE pada basofil, serta menurunkan autoantibodi IgE autoantigen.¹⁴ Uji coba fase 3 pada 900 pasien¹⁵ menyatakan efektivitas *omalizumab*, perbaikan 70% pasien ditunjukkan dengan skor UAS7 ≤ 6 dan 40%–50% dengan skor 0. Beberapa pasien menunjukkan perbaikan dalam seminggu dan yang lain membutuhkan injeksi 3–6 bulan. Dosis inisial yang direkomendasikan,

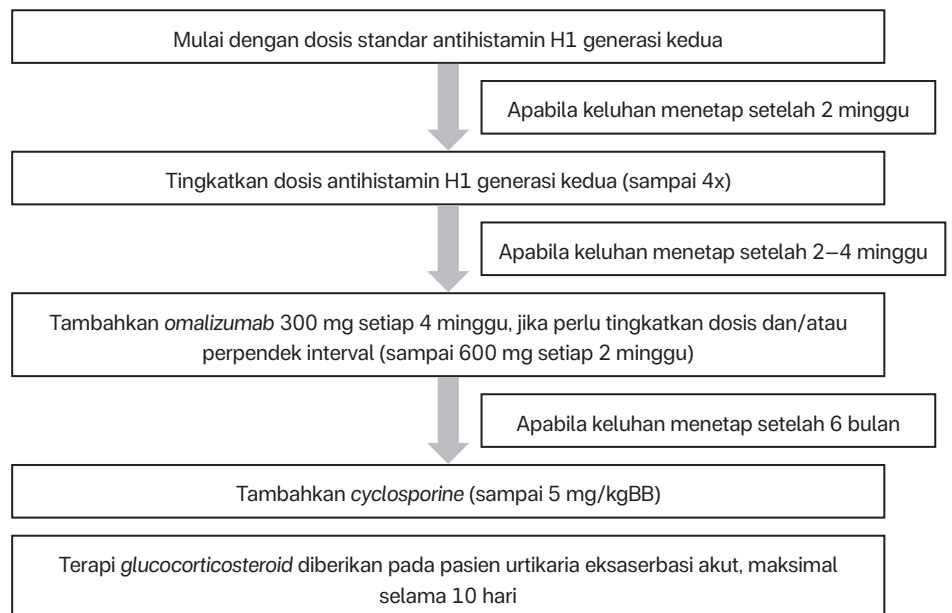
The AAAAI/ACAAI guideline



Skema 1. Terapi farmakologi urtikaria kronik berdasarkan *guideline* AAAAI/ACAAI.¹⁶

Keterangan: AAAAI: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; ACAAI: American College of Allergy, Asthma & Immunology.

The EAACI/WAO guideline



Skema 2. Terapi farmakologi urtikaria kronik berdasarkan *guideline* EAACI/WAO.³

Keterangan: EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; WAO: World Allergy Organization.



yaitu *omalizumab* 300 mg setiap 4 minggu; dosis maksimal sampai 600 mg, interval 2 minggu selama 6 bulan pada pasien yang tidak respons dengan *omalizumab* dosis standar. Pemberian *omalizumab* pada ibu hamil tidak meningkatkan insiden kelainan kongenital, abortus, atau *stillbirth*.^{3,7,10,14,15}

Cyclosporine

Pemberian *cyclosporine* 3,5–5 mg/kg per hari direkomendasikan untuk pasien yang tidak respons dengan *omalizumab*, dengan angka keberhasilan mendekati 70%.³ Studi kohort LaCava, et al.,¹⁷ menyatakan terapi *cyclosporine* 1–3 mg/kg per hari efektif untuk pasien urtikaria kronik refrakter *omalizumab*. *Cyclosporine* dapat menghambat aktivitas fosfatase kalsineurin, menurunkan transkripsi gen sitokin (IL-2, IL-3, IL-4, TNF- α), histamin, leukotriene, dan prostaglandin oleh sel mast dan basofil secara *in vitro* dan *in vivo*. *Cyclosporine* tidak direkomendasikan sebagai terapi standar karena tingginya insiden efek samping obat seperti risiko hipertensi, epilepsi, *hirsutism*, hipertrofi gusi, dan gagal ginjal, sehingga perlu pemeriksaan tekanan darah, ureum, kreatinin, dan protein urin setiap 6 minggu.^{3,10,14,17}

Steroid

Steroid dapat menghambat rekrutmen eosinofil dan ekstrasvasasi sel imun; namun tidak direkomendasikan untuk terapi urtikaria kronik jangka lama karena efek samping

pemakaian *steroid* jangka panjang. Pemakaian *steroid* sistemik jangka pendek dianjurkan dengan dosis 20 mg hingga 50 mg per hari *prednisone* dan setaranya, maksimum 10 hari untuk pasien urtikaria kronik eksaserbasi akut dan 2–3 hari untuk pasien angioedema.³ Studi Chu, et al.,¹⁸ menyatakan bahwa penambahan terapi *steroid* pada pasien urtikaria kronik eksaserbasi akut jangka pendek dapat meringankan gejala lebih baik dibandingkan kelompok antihistamin saja.^{3,7,10,18}

Terapi Lain

Guideline EAACI/WAO³ (Skema 2) menyatakan efikasi antagonis reseptor *leukotriene* rendah, tetapi montelukast efektif untuk urtikaria kronik yang berhubungan dengan *aspirin* dan intoleransi zat aditif makanan. Efikasi terapi *sulfasalazine*, *methotrexate*, *interferon*, plasmaferesis, fototerapi, dan imunoglobulin intravena (IVIG) memiliki kualitas bukti yang rendah, tetapi masih bisa digunakan secara individual pada pasien yang sesuai konteks klinis. Antagonis TNF- α dan IVIG direkomendasikan hanya sebagai pilihan terakhir pada pusat pelayanan kesehatan spesialisik. Terapi urtikaria kronik spontan dan dermografisme simtomatik dapat menggunakan UV-B, UV-A, dan PUVA (*psoralen* + ultraviolet A) selama 1–3 bulan dikombinasikan dengan antihistamin.^{3,19}

Vitamin D diketahui saat ini berhubungan dengan penyakit alergi, terkait dengan

peranannya sebagai imunomodulator. Pada studi Rather, et al., didapatkan kadar vitamin D pasien urtikaria kronik lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol sehat, dan berkaitan dengan keparahan penyakit.²⁰ Studi Mahri, et al., di RS tersier Jakarta juga menyatakan bahwa defisiensi vitamin D berkaitan dengan peningkatan aktivitas penyakit urtikaria kronik.²¹ Studi Nabavizadeh, et al., menyatakan penambahan vitamin D 28.000 IU/minggu dapat meningkatkan kualitas hidup dan meringankan gejala pasien dengan urtikaria kronik spontan.²²

SIMPULAN

Penegakan diagnosis urtikaria kronik dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan uji diagnostik dasar yang mencakup hitung darah lengkap, CRP, dan/atau LED. Penilaian aktivitas penyakit, gangguan kualitas hidup, dan kontrol penyakit dilakukan pada kunjungan pertama dan dilanjutkan setiap kunjungan. Target terapi pasien urtikaria kronik yaitu tercapai remisi dengan skor *urticaria activity score* (UAS) 0, penyakit terkontrol UCT 16 dan kualitas hidup normal. Remisi didefinisikan sebagai tidak ada gejala penyakit secara total selama 2 minggu tanpa terapi antihistamin H1, selama 4 minggu tanpa terapi dosis tinggi antihistamin H1 dan selama 3–6 bulan tanpa terapi biologis. Pendekatan terapi *step-up* atau *step-down* berdasarkan derajat kontrol penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

- Huang Y, Xiao Y, Zhang X, Li J, Chen X, Shen M. A meta-analysis of observational studies on the association of chronic urticaria with symptoms of depression and anxiety. *Front Med (Lausanne)*. 2020;1–10. doi:10.3389/fmed.2020.00039.
- Gomez RM, Bernstein JA, Ansotegui I, Maurer M. Chronic urticaria: the need for improved definition. *Frontiers in Allergy*. 2022;9(3):1–3. doi: 10.3389/falgy.2022.905677.
- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy: Eur J Allerg Clin Immunol*. 2022;77(3):734–66. doi: 10.1111/all.15090.
- Wertenteil S, Strunk A, Garg A. Prevalence estimates for chronic urticaria in the United States: a sex and age adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):152–6. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.064.
- Zuberbier T, Bernstein JA, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria guidelines: what is new? *J Allergy Clin Immunol*. 2022;1249–55. doi: 10.1016/j.jaci.2022.10.004.
- Sanchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M, et al. The challenges of chronic urticaria part 1: epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *World Allergy Organ J*. 2021;1–18. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100533.
- Melchers S, Nicolay JP. Chronic spontaneous urticaria—status quo and future. *Allergo J Internati*. 2023;32:326–36. <https://doi.org/10.1007/s40629-023-00272-7>.



8. Kaplan A, Lebwohl M, Gimenez-Arnau AM, Hide M, Armstrong AW, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria: focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Eur J Allerg Clin Immunol.* 2023;78:389–401. doi: 10.1111/all.15603.
9. Cevikbas F, Lerner EA. Physiology and pathophysiology of itch. *APS.* 2020;100:945–82. doi: 10.1152/physrev.00017.2019.
10. Kaplan AP. Diagnosis and treatment of chronic spontaneous urticaria. *J Allerg Clin Immunol.* 2020;75:830–2. doi: 10.1111/all.14192.
11. Pedersen NH, Sorensen JA, Ghazanfar MN, Zhang DG, Vestergaard C, Thomsen SF. Biomarkers for monitoring treatment response of omalizumab in patients with chronic urticaria. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14):11328. doi: 10.3390/ijms241411328.
12. Alen Coutinho I, Regateiro FS, Fernandes RA, Pita JS, Gomes R, Coelho C, et al. Refractory chronic urticaria in adults: clinical characterization and predictors of severity. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020 Nov 11;16(1):97. doi: 10.1186/s13223-020-00496-0.
13. Armstrong AW, Soong W, Bernstein JA. Chronic spontaneous urticaria: how to measure it and the need to define treatment success. *Dermatol Ther.* 2023;13: 1629–46. doi: 10.1007/s13555-023-00955-7.
14. Sanchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M, et al. The challenges of chronic urticaria part 2: pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations. *World Allerg Org J.* 2021;14:1–13. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100546.
15. Maurer M, Kaplan A, Rosen K, Holden M, Iqbal A, Trzaskoma BL, et al. The XTEND-CIU study: long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *J Allerg Clin Immun.* 2018;141(3):1138–9. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.018.
16. LaCava AF, Fadugba OO. Cyclosporine for omalizumab-refractory chronic urticaria: a report of five cases. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2023;19(1):78. doi: 10.1186/s13223-023-00820-4.
17. Chu X, Wang J, Ologundudu L, Brignardello-Petersen R, Guyatt GH, Oykhman P, et al. Efficacy and safety of systemic corticosteroids for urticaria: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12:1879–89. doi: 10.1186/s13223-023-00820-4.
18. Roh JY. Updated treatment guideline of chronic spontaneous urticaria. *J Korean Med Assoc.* 2019;62(1):37–46. doi: 10.5124/jkma.2019.62.1.37.
19. Yosipovitch G, Biazus Soares G, Mahmoud O. Current and emerging therapies for chronic spontaneous urticaria: a narrative review. *Dermatol Ther.* 2023;1647–60. doi: 10.1007/s13555-023-00972-6.
20. Rather S, Keen A, Sajad P. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in chronic urticaria and its association with disease activity: a case control study. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9(3):170. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_74_17.
21. Mahri S, Nilasari H, Astriningrum R, Budianti W, Herqutanto. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin-D levels and disease activity in chronic urticaria patients at a tertiary referral hospital in Jakarta, Indonesia. *J Pak Assoc Dermatol.* 2022;32(1):52–61. <https://doi.org/10.66344/jpad.32.1.2022.1810>.
22. Nabavizadeh SH, Alyasin S, Esmailzadeh H, Mosavat F, Ebrahimi N. The effect of vitamin D add-on therapy on the improvement of quality of life and clinical symptoms of patients with chronic spontaneous urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2023;41(2):150–7. doi: 10.12932/AP-021219-0705.