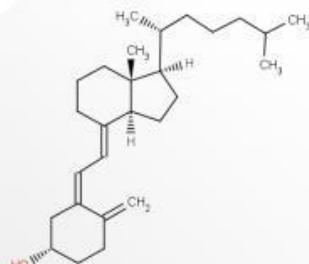




PERAN VITAMIN D PADA URTIKARIA

**Kementerian Kesehatan
Republik Indonesia
2024**





PERAN VITAMIN D PADA URTIKARIA

Penerbit:

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

2024

PERAN VITAMIN D PADA URTIKARIA

Tim Penulis:

DR. Dr. Renni Yuniati, Sp.DVE, Subsp. D.T, FINSDV, FAADV

Dr. Yosep Ferdinand Rahmat Sugianto, Sp.DVE, Subsp. D.A.I, FINSDV, FAADV

DR. Dr. Radityastuti, Sp.DVE, Subsp. D.A, FINSDV, FAADV

Dr. Dhega Anindita Wibowo, Sp.DVE, FINSDV

Dr. Belinda Faustinawati

Editor:

DR. Dr. Renni Yuniati, Sp.DVE, Subsp. D.T, FINSDV, FAADV

Dr. Belinda Faustinawati

Diterbitkan oleh:

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

Dikeluarkan oleh:

RSUP Dr. Kariadi Semarang, Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan

Hak Cipta dilindungi oleh Undang-Undang

 Dilarang memperbanyak buku ini sebagian atau seluruhnya dalam bentuk dan dengan cara apapun juga, baik secara mekanis maupun elektronik termasuk fotocopy rekaman dan lain-lain tanpa sejauh tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa karena oleh berkat dan Rahmat-Nya kami dapat menyelesaikan pembuatan buku Peran Vitamin D pada Urtikaria.

Tujuan pembuatan buku ini adalah untuk menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai Peran Vitamin D pada Urtikaria. Kami mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang turut berperan dalam pembuatan buku referensi ini.

Kami memiliki harapan yang besar bahwa buku referensi ini dapat memberikan kontribusi besar dalam memajukan Bagian Dermatologi, Venereologi, dan Estetika Fakultas Kedokteran di seluruh Indonesia.

Penulis menyadari bahwa buku referensi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kami mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan buku ini selanjutnya.

Semarang, Agustus 2024

Penyusun

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	1
KATA PENGANTAR	3
DAFTAR ISI	5
DAFTAR TABEL	7
DAFTAR GAMBAR	8
DAFTAR SINGKATAN	9
BAB I PENDAHULUAN	12
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	16
2.1 Urtikaria	16
2.1.1 Definisi	16
2.1.2 Epidemiologi	16
2.1.3 Klasifikasi	19
2.1.4 Etiologi dan Faktor Risiko	23
2.1.5 Patogenesis	27
2.1.6 Diagnosis	46
2.1.7 Penatalaksanaan	71
2.2 Vitamin D	97
2.2.1 Definisi	97
2.2.2 Metabolisme	101
2.2.3 Sediaan	103
2.2.4 Efek samping	104
2.2.5 Peran Vitamin D pada Urtikaria	107

2.3	Suplementasi Vitamin D pada Urtikaria	112
BAB III KESIMPULAN		115
DAFTAR PUSTAKA		117

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Klasifikasi Urtikaria menurut EAACI	20
Tabel 2.	Etiopatogenesis urtikaria dan/ atau angioedema	29
Tabel 3.	Uji Diagnostik Urtikaria	49
Tabel 4.	Regimen dan Dosis Antihistamin H1	82
Tabel 5.	Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar serum Vitamin D	99
Tabel 6.	Status Vitamin D	101
Tabel 7.	Tolerable Upper Intake Levels untuk Vitamin D	105

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Stimulus imunologi dan non-imunologi urtikaria	33
Gambar 2.	Patogenesis CSU	45
Gambar 3.	Gambaran Klinis Cold Contact Urticaria	60
Gambar 4.	Gambaran klinis Delayed pressure urticaria	62
Gambar 5.	Gambaran klinis urtikaria solaris	65
Gambar 6.	Gambaran klinis Dermografisme simptomatik	67
Gambar 7.	Rekomendasi algoritma tatalaksana urtikaria menurut EAACI	73
Gambar 8.	Algoritma penatalaksanaan urtikaria kronik idiopatik autoimun	74
Gambar 9.	Prinsip assess, adjust, act	75
Gambar 10A-C.	UCT, UAS, CU-Q2oL	80
Gambar 11.	Sediaan vitamin D	103
Gambar 12.	Peran Vitamin D pada Urtikaria	111

SINGKATAN

CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CIndU	<i>Chronic Inducible Urticaria</i>
CRP	<i>C-reactive Protein</i>
CSU	<i>Chronic Spontaneous Urticaria</i>
CU-Q2oL	<i>Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire</i>
DALY	<i>Disability-Adjusted Life Years</i>
DC	<i>Dendritic Cell/ Sel dendritik</i>
DMARD	<i>Disease Modifying Antirheumatic Drug</i>
EAACI	<i>European Academy of Allergology and Clinical Immunology</i>
EPO	Eosinofil peroksidase
FcϵRI	<i>Fc Epsilon Receptor I</i> (reseptor IgE dengan afinitas tinggi)
FNB	<i>The Food and Nutrition Board</i>
FXa	Faktor Xa
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GDG	<i>Guideline Development Group</i>
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
ISS	<i>Itch Severity Score</i>

KAAACI	<i>Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology</i>
LRTA	Antagonis Reseptor Leukotrien
LT	Leukotrien
MBP	<i>Major Basic Protein</i>
MMF	Mikofenolat Mofetil
MRGPRX2	<i>Mas-related G-protein-coupled receptor X2</i>
NBUVB	<i>narrow band UVB</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
PAF	<i>Platelet-Activating Factor</i>
PAR1	<i>Protease-Activated Receptor 1</i>
PGD2	Prostaglandin D2
PTH	hormon paratiroid
RDA	<i>Recommended Dietary Allowance</i>
SCF	<i>Stem Cell Factor</i>
Siglec 8	<i>sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 8</i>
SSZ	Sulfasalazin
SYK	<i>Spleen Tyrosine Kinase</i>
TPO	Tiroid Peroksidase
Treg	T regulator
UAS	<i>Urticaria Activity Score 7</i>
UCT	<i>Urticaria Control Test</i>
VDR	<i>Vitamin D Receptor/ Reseptor vitamin D</i>

VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VIP	<i>Vasoactive Intestinal Polypeptide</i>

BAB I

PENDAHULUAN

Urtikaria merupakan suatu kelainan kulit transien yang ditandai dengan berkembangnya urtika dan/ atau angioedema, disebabkan oleh peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Urtikaria memiliki karakteristik edema superfisial di sentral lesi berbatas tegas dengan ukuran dan bentuk bervariasi, dikelilingi area eritema, sensasi gatal atau terbakar, serta dapat hilang dalam sekejap, kulit akan kembali normal dalam 30 menit sampai 24 jam.¹⁻⁴

Urtikaria memiliki dampak signifikan pada kualitas hidup khususnya mempengaruhi kesejahteraan sosial dan psikologi individu. Urtikaria kronik memiliki dampak kuat pada kualitas hidup seperti gangguan tidur, berkurangnya kesejahteraan fisik dan emosional, terkait dengan komorbiditas psikiatri seperti depresi dan/ atau ansietas, serta kinerja di sekolah dan pekerjaan.^{5,6} Data *Global Burden of Disease* (GBD) pada tahun 2019 didapatkan sebanyak 65.140.000 orang di dunia mengalami urtikaria. Urtikaria dapat terjadi pada semua kelompok usia dan jenis kelamin, dengan insidensi pada wanita lebih tinggi daripada pria yaitu 2:1. Urtikaria akut banyak terjadi pada anak-anak usia kurang dari 5 tahun, urtikaria spontan kronik biasanya terjadi antara usia 30-70 tahun,

urtikaria kronik dengan pemicu biasanya terjadi rentang usia 20-40 tahun. Jumlah pasien baru urtikaria dan/atau angioedema Instalasi Rawat Inap Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2011-2013 sebanyak 2,3% dari jumlah pasien kulit dan kelamin yang dirawat.^{5,7,8}

Klasifikasi urtikaria dibagi menjadi urtikaria akut dan kronik. Urtikaria menurut adanya peran pemicu dibagi menjadi urtikaria spontan (*spontaneous urticaria*) dan urtikaria yang dapat diinduksi (*inducible urticaria*). Urtikaria kronik lebih lanjut diklasifikasikan menjadi *Chronic Spontaneous Urticaria* (CSU) dan *Chronic Inducible Urticaria* (CindU). Patogenesis urtikaria terutama CSU sangat kompleks dan belum dapat dipahami dengan jelas. Pilihan terapi terbatas dan bertujuan untuk mengendalikan gejala, tidak ada pengobatan kuratif yang dapat menyembuhkan urtikaria kronis karena penyebabnya tidak diketahui. Menurut *Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology (KAAACI)* dan *Korean Dermatological Association (KDA)*, 50% pasien CSU tetap menunjukkan gejala meskipun telah diobati dengan antihistamin H1 dengan dosis yang direkomendasikan. Dosis antihistamin dapat ditingkatkan hingga empat kali lipat apabila respon tidak memadai, namun hanya efektif pada 45% hingga 50% pasien. Terapi yang telah berkembang saat ini memang

dapat digunakan, namun juga menyebabkan efek samping yang cukup substansial dan biaya yang tidak murah.¹¹

Vitamin D merupakan salah satu antioksidan, prekursor hormon steroid alami yang berperan dalam metabolisme kalsium dan fosfor serta memiliki peran pada sistem imun dan beberapa penyakit kulit.⁹ Vitamin D dalam beberapa penelitian diyakini dapat menjadi alternatif untuk pengobatan jangka panjang pada urtikaria terutama CSU.^{10,14} Vitamin D berperan pada modulasi sistem imun melalui metabolit aktifnya 1,25(OH)2D (1,25 dihidroksivitamin D) atau kalsitriol dalam meningkatkan sitokin antiinflamasi, menghambat produksi sitokin proinflamasi, menginduksi perkembangan sel T regulator, dan meningkatkan jumlah reseptor vitamin D pada sel T dan B, makrofag, monosit, dan sel dendritik yang berperan dalam patogenesis urtikaria.

Tujuan penatalaksanaan urtikaria adalah mengobati penyakit dengan efisien sampai sembuh dengan target *Urticaria Activity Score 7* (UAS 7) = 0, normalisasi kualitas hidup pasien, dan mengendalikan komorbiditas.^{2,4} Pendekatan terapeutik untuk CSU harus meliputi: (1) identifikasi dan eliminasi penyebab yang mendasari, (2) menghindari faktor pencetus dan mengurangi aktivitas penyakit, (3) induksi toleransi sehingga mengurangi aktivitas penyakit, (4) penggunaan terapi farmakologis untuk

mencegah pelepasan mediator sel mast dan/ atau efek dari mediator sel mast.²⁰

Tinjauan pustaka ini akan membahas mengenai definisi, etiopatogenesis, diagnosis, dan tatalaksana urtikaria serta menelaah lebih dalam mengenai peran vitamin D dalam tatalaksana urtikaria. Pengetahuan dan penggunaan vitamin D pada penanganan urtikaria dengan tepat diharapkan dapat menurunkan keparahan urtikaria dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Urtikaria

2.1.1 Definisi

Urtikaria merupakan suatu kelainan kulit transien yang ditandai dengan berkembangnya urtika, angioedema, atau keduanya disebabkan oleh peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Urtika pada urtikaria memiliki karakteristik edema superfisial di sentral lesi berbatas tegas dengan ukuran dan bentuk bervariasi, dikelilingi dengan area eritema, terdapat sensasi gatal atau terbakar, serta muncul dan hilang dalam sekejap, kulit akan kembali normal dalam 30 menit sampai 24 jam. Angioedema merupakan edema dan eritema pada dermis, subkutan, atau submukosa dengan predileksi di mukosa saluran napas, kelopak mata, bibir, area genital, dan distal eksremitas, yang terjadi tiba-tiba, disertai dengan sensasi kesemutan, terbakar, kencang, dan kadang-kadang nyeri, serta dapat hilang dalam 72 jam.¹⁻⁴

2.1.2 Epidemiologi

Urtikaria memiliki dampak signifikan pada kualitas hidup khususnya mempengaruhi kesejahteraan sosial dan psikologi individu. Urtikaria kronik memiliki dampak kuat pada kualitas hidup seperti gangguan tidur, berkurangnya kesejahteraan fisik dan emosional, terkait dengan komorbiditas psikiatri seperti depresi

dan/ atau ansietas, serta kinerja di sekolah dan pekerjaan.^{5,6} *Global Burden of Disease* (GBD) pada tahun 2019 menyatakan beban penyakit urtikaria terus berkembang pada tahun-tahun terakhir, dengan tingginya prevalensi dan berpotensi tinggi menyebabkan reaksi alergi berat sampai reaksi anafilaksis pada beberapa kasus.^{5,7}

Data *Global Burden of Disease* (GBD) pada tahun 2019 didapatkan sebanyak 65.140.000 orang di dunia mengalami urtikaria dengan insidensi pada sosiodemografik menengah keatas sebesar 1.499,49 per 100.000 populasi dan pada indeks sosiodemografik (SDI) menengah kebawah sebesar 1.613,91 per 100.000 populasi. Urtikaria dapat terjadi pada semua kelompok usia dan jenis kelamin, namun umumnya insidensi pada wanita lebih tinggi daripada pria dengan perbandingan 2:1. Semua tipe urtikaria memiliki prevalensi seumur hidup sebesar 3-22%, urtikaria akut sebesar 6-19%, dan urtikaria kronik sebesar 4,4% dengan durasi penyakit diperkirakan berlangsung 1-4 tahun pada urtikaria kronik, serta remisi spontan dilaporkan bervariasi yaitu antara tahun ke 1 (17%), 5 (45%), dan 20 (73%). Urtikaria akut banyak terjadi pada anak-anak usia kurang dari 5 tahun, urtikaria spontan kronik biasanya terjadi antara usia 30-70 tahun, urtikaria kronik dengan pemicu biasanya terjadi rentang usia 20-40 tahun. Angka DALY (*Disability-Adjusted Life Years*) sebesar 50,39 per 100.000 populasi yang berarti rata-rata individu dengan urtikaria

akan kehilangan 50,39 tahun kehidupan yang sehat dan produktif.^{5,7,8}

Penelitian di Eropa menyebutkan bahwa fungsi yang paling mengganggu pada pasien urtikaria adalah tidur, dengan 55% pasien dilaporkan mengalami gejala pada tengah malam dan berlangsung rata-rata 4 hari dalam seminggu ketika sedang eksaserbasi. Gangguan tidur dapat menyebabkan penurunan produktifitas pada saat bekerja atau sekolah sebesar 30%.⁹ Penelitian oleh O'Donnell dkk menunjukkan skor status kesehatan pada pasien *Chronic Spontaneous Urticaria* (CSU) sebanding dengan pasien dengan penyakit arteri koroner. Status kesehatan dan kepuasan subjektif pasien dengan CSU lebih rendah dibandingkan dengan subjek yang sehat dan pasien dengan penyakit alergi respiratorik.²

Data dari tujuh Rumah Sakit di lima kota besar di Indonesia pada tahun 2000 didapatkan 1,7% pasien mengalami urtikaria dari 7.638 kunjungan baru. Jumlah pasien baru urtikaria dan/atau angioedema Instalasi Rawat Inap Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2011-2013 didapatkan 2,3% dari jumlah pasien kulit dan kelamin yang dirawat. Diagnosis terbanyak adalah urtikaria disertai angioedema dengan persentase 28,6%.¹⁰

Menurut *Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology* (KAAACI) dan *Korean Dermatological Association*

(KDA), 50% pasien CSU tetap menunjukkan gejala meskipun telah diobati antihistamin H1 dengan dosis rekomendasi. Dosis antihistamin dapat ditingkatkan hingga empat kali lipat apabila respon tidak memadai, namun hanya efektif pada 45% hingga 50% pasien.¹¹

2.1.3 Klasifikasi

Urtikaria dapat diklasifikasikan berdasarkan durasi dan adanya peran pemicu. Menurut durasinya, urtikaria dapat diklasifikasikan menjadi urtikaria akut dan urtikaria kronik. Urtikaria akut adalah terjadinya urtika, angioedema, atau keduanya yang berlangsung selama ≤ 6 minggu. Urtikaria kronik adalah terjadinya urtika, angioedema, atau keduanya yang berlangsung setiap hari atau hampir setiap hari, rekuren atau intermiten, selama ≥ 6 minggu.

Menurut adanya peran pemicu, urtikaria dibagi menjadi urtikaria spontan (*spontaneous urticaria*) dan urtikaria yang dapat diinduksi (*inducible urticaria*). Urtikaria spontan tidak memiliki pemicu yang jelas untuk terjadinya urtika, angioedema, atau keduanya oleh karena dengan adanya pemicu tertentu tidak selalu menimbulkan tanda dan gejala urtikaria serta munculnya tanda dan gejala urtikaria tidak selalu terjadi dengan adanya pemicu tertentu. Urtikaria yang dapat diinduksi memiliki pemicu yang jelas oleh karena munculnya tanda dan gejala urtikaria selalu muncul ketika

pemicu spesifik ada serta tanda dan gejala urtikaria selalu tidak muncul ketika pemicu spesifik tidak ada. Misalnya urtikaria dingin akan selalu muncul apabila terpapar dengan udara dingin, dan tidak akan muncul jika terkena udara panas. Beberapa pasien dapat mengalami lebih dari satu subtipe urtikaria.^{1,2} Urtikaria kronik lebih lanjut diklasifikasikan menjadi *Chronic Spontaneous Urticaria* (CSU) dan *Inducible Urticaria* (CindU). Klasifikasi urtikaria secara lebih jelas dapat dilihat pada tabel 1.^{2,11}

Tabel 1. Klasifikasi Urtikaria menurut *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI)^{2,11}

Klasifikasi	Subtipe	Keterangan
Pencetus		
Urtikaria Spontan	Urtikaria spontan akut <i>Spontaneous Urticaria</i> = ASU	Tanda dan gejala ≤ 6 minggu
	Urtikaria spontan kronik <i>Spontaneous Urticaria</i> = CSU	Tanda dan gejala ≥ 6 minggu
Urtikaria yang diinduksi	Urtikaria kontak <i>urticaria</i>)	Faktor pencetus: udara/ air/ angin dingin

Urtikaria panas (<i>Heat urticaria</i>)	kontak Faktor panas yang terlokalisir	pencetus:
Urtikaria karena penekanan (<i>Delayed pressure urticaria</i>)	karena Faktor tekanan misalnya ikat pinggang, jam	pencetus:
Urtikaria solaris	Faktor tekanan misalnya ikat pinggang, jam	pencetus: ultraviolet dan sinar tampak
Urtikaria demografik/ (<i>Factitial urticaria</i>)	Faktor kekuatan yang lebih lama daripada <i>delayed pressure urticaria</i>	pencetus: mekanis
Urtikaria fibratorik	Faktor getaran	pencetus:
Urtikaria akuagenik	Faktor pencetus: air	
Urtikaria kolinergik	Faktor naiknya temperatur tubuh sehingga menghasilkan keringat	pencetus:

	Urtikaria kontak	Faktor pencetus: kontak dengan bahan urtikariogenik
Durasi		
Urtikaria akut		Tanda dan gejala \leq 6 minggu
Urtikaria Kronik		Tanda dan gejala \geq 6 minggu
Subtype Urtikaria Kronik		
<i>Chronic</i>		Berkembangnya lesi urtika, angioedema, atau keduanya selama > 6 minggu
<i>Spontaneous</i>		disebabkan oleh pencetus yang sudah diketahui (contoh: autoimunitas tipe I dan IIb dengan autoantibodi berperan dalam aktivasi sel mast)
<i>Urticaria (CSU)</i>		atau yang belum

diketahui					
<i>Chronic Inducible Urticaria (CIndU)</i>	Urtikaria dingin Urtikaria panas Urtikaria kolinergik Urtikaria kontak Urtikaria karena penekanan (<i>Delayed pressure urticaria</i>) Urtikaria akuagenik Urtikaria solaris Urtikaria fibratorik Urtikaria dermografisme	<i>(Cold urticaria)</i> kontak <i>(Heat urticaria)</i> kontak selama > 6 minggu disebabkan pencetus yang pasti dan spesifik	Berkembangnya urtika, angioedema, atau keduanya		lesi

2.1.4 Etiologi dan Faktor Risiko

Etiologi urtikaria bersifat multifaktorial, umumnya disebabkan oleh pajanan alergen tertentu yang menimbulkan reaksi alergi, namun 70-80% penyebab urtikaria kronik belum diketahui dan diklasifikasikan sebagai urtikaria spontan.¹⁰

Faktor-faktor yang diketahui dapat mencetuskan urtikaria secara umum adalah¹²:

- 1) Kepadatan populasi
- 2) Kemiskinan dan status sosial ekonomi yang rendah, menurut Peck dkk dan Jadhav dkk, terkait dengan tingginya prevalensi dan/ atau risiko terjadinya urtikaria akut^{13,14}
- 3) Tingginya pendapatan dan status sosial ekonomi pada beberapa studi terkait dengan risiko terjadinya urtikaria kronik^{15,16}
- 4) Polimorfisme genetik

Individu yang memiliki gen TNFRS11A, TBXA2R, dan PLA2G4A diduga memiliki kecenderungan terjadinya urtikaria akut dan/ atau angioedema yang diinduksi oleh OAINS. Urtikaria kronik terkait dengan polimorfisme gen IFN γ , IL-6, IL-17RA, IL-10, TGF β , IL-6, *tumor necrosis factor* (TNF), PTPN22, IL-1, IL-2, serta HLA class I dan II. Urtikaria spontan kronik autoimun dikaitkan dengan adanya gen HLA-DR4 dan dikonfirmasi dengan hasil *Basophil Histamine Release Assay* (BHRA) yang positif.⁵

- 5) Pengobatan

Beberapa obat dapat mencetuskan urtikaria, yang paling sering adalah penisilin, aspirin, OAINS (Obat Anti Inflamasi Non-Steroid), sulfonamid, tiazid, kontrasepsi oral, ACEi

(*Angiotensin-converting enzyme inhibitors*), vitamin, kodein, morfin, radiokontras, dan hormon adrenokortikotropik sintetik. Konsumsi obat peroral dapat mencetuskan urtikaria 1-2 jam sampai dengan 15 hari setelah konsumsi peroral, sedangkan konsumsi obat intravena dapat mencetuskan urtikaria dengan waktu lebih cepat. Obat-obatan dapat mencetuskan urtikaria akut atau eksaserbasi CSU.

6) Makanan^{2,12}

Makanan yang sering menyebabkan urtikaria adalah makanan dengan kandungan histamin tinggi seperti kacang-kacangan, telur, ikan, makanan laut, coklat, daging, sapi susu, buah-buahan (buah jeruk, anggur, *plum*, nanas, pisang, apel, dan stroberi), sayuran (tomat, bawang putih, bawang bombay, kacang polong, buncis, dan wortel), jamur, makanan fermentasi, rempah-rempah, dan minuman beralkohol. Pengawet seperti pewarna azo, turunan asam benzoat, salisilat serta pewarna makanan juga merupakan faktor penyebab yang penting. Urtikaria biasanya muncul dalam 1-2 jam setelah konsumsi. Urtikaria yang dicetuskan makanan lebih sering terjadi pada anak-anak. Banyak peneliti menyetujui bahwa makanan mempunyai peran dalam etiologi urtikaria akut, sedangkan dalam etiologi CSU belum terbukti. Sebagian besar

pseudoalergen diperkirakan terlibat dalam CSU, dan oleh karena itu, diet yang sesuai dianjurkan untuk pasien CSU.

7) Alergen respiratorik

Serbuk sari, spora jamur, tungau, maupun rambut dapat menyebabkan urtikaria bila terbawa melalui saluran pernapasan. Merokok juga merupakan faktor penting karena mengandung banyak bahan kimia dan dapat memperburuk urtikaria. Pasien yang mengalami urtikaria disarankan untuk berhenti merokok. Urtikaria disebabkan oleh alergen respiratorik biasanya muncul segera setelah terpapar.

8) Infeksi

Infeksi saluran pernapasan seperti sinusitis, tonsilitis, abses dentis, infeksi saluran kemih, hepatitis, mononukleosis infektif, maupun parasit dapat menyebabkan urtikaria. Parasitosis merupakan penyebab urtikaria terutama pada anak-anak.

9) Urtikaria kontak

Kontak dengan bahan seperti lateks, kosmetik dan bahan kimia tertentu dapat menyebabkan urtikaria kontak.

10) Gigitan serangga dinilai dapat menyebabkan urtikaria pada anak.

11) Faktor psikogenik seperti stress, kesedihan, dan depresi dapat menyebabkan eksaserbasi urtikaria kronik sebanyak 1/3 kasus.

12) Penyakit autoimun dan sistemik^{5,12}

Pasien dengan penyakit autoimun dan sistemik seperti tiroid autoimun, lupus eritematosus sistemik, rheumatoid arthritis, diabetes melitus tipe I, penyakit seliak, limfoma, leukemia, dan karsinoma dapat meningkatkan risiko terjadinya CSU. Urtikaria juga dapat terjadi pada wanita hamil.

13) Faktor fisik

Urtikaria dapat berkembang karena faktor eksternal seperti tekanan, suhu panas maupun dingin, dan dermografisme. Urtikaria yang dicetuskan karena tekanan (*delayed pressure urticaria*) dapat bermanifestasi klinis sekitar 3-4 jam setelah paparan tekanan.

14) Urtikaria Herediter

Urtikaria herediter atau yang diturunkan biasanya dalam bentuk angioedema dan urtikaria dingin familial. Riwayat keluarga dengan penyakit alergi juga dapat mendukung terjadinya urtikaria.

15) Urtikaria idiopatik atau urtikaria tanpa diketahui penyebab pastinya.

2.1.5 Patogenesis

Sel mast kulit memiliki peran kunci dalam patogenesis urtikaria. Sel mast dapat ditemukan di papila dermis bagian atas, dermis dalam, dan subkutis, banyak di sekeliling pembuluh darah

kulit dan saraf sensorik. Manifestasi klinis urtikaria ditandai dengan vasodilatasi pembuluh darah cepat dan transien serta ekstravasasi plasma ke jaringan kulit atau mukosa disertai dengan aktivasi saraf sensorik gatal. Reaksi ini dijelaskan oleh degranulasi sel mast di kulit, yang akan melepaskan histamin dan mediator vasoaktif seperti metabolit asam arakidonat yaitu prostaglandin dan leukotrien.^{1,5} Histamin dan mediator lain, seperti *platelet-activating factor* (PAF) dan sitokin dilepaskan dari sel mast kulit yang teraktivasi, mengakibatkan aktivitas saraf sensorik, vasodilatasi, dan ekstravasasi plasma serta perekutan sel menuju lesi urtikaria. Sinyal yang mengaktifkan sel mast pada urtikaria bersifat heterogen, beragam, dan mencakup sitokin yang dikendalikan oleh sel T dan autoantibodi.²

Urtikaria secara histologi ditandai dengan edema dermis atas dan mid-dermis, dengan adanya dilatasi dan peningkatan permeabilitas dari venula postkapiler serta pembuluh limfatis di dermis atas. Sedangkan pada angioedema, perubahan serupa terjadi terutama di bagian bawah dermis dan subkutis. Kulit yang mengalami urtikaria menunjukkan campuran infiltrat perivaskular inflamasi dengan intensitas bervariasi, terdiri dari sel T, eosinofil, basofil, dan sel lainnya.²

Etiopatogenesis urtikaria juga dapat diklasifikasikan menjadi idiopatik, imunologik, non-imunologik, dan agen yang mekanismenya belum diketahui seperti ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2. Etiopatogenesis urtikaria dan/ atau angioedema^{5,13}

Idiopatik

Imunologi

- Autoimun (autoantibodi terhadap FcεRI atau IgE)
- *IgE-dependent* (alergi)
- Kompleks imun
- *Kinin-and-complement-dependent* (defisiensi C1 esterase inhibitor)

Contoh: makanan (susu sapi, ikan kod, buah kiwi, kacang, seledri, rempah), hewan (saliva, ngengat/ ulat, urin), manusia (semen), lainnya (pewangi, lateks)

Non-imunologi

- Agen yang melepaskan sel mast dan/ atau histamin secara langsung (contoh: opium, kobal, dimetilsufoksid)
- Stimulus vasoaktif (gigitan serangga)
- Aspirin, OAINS, pseudoalergen yang dikonsumsi
- *Angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACEi)

Mekanisme yang belum diketahui

- Agen pemutih (amonium persulfat)
- Pewangi (*balsam of peru*)

-
- Agen perisa (asam sinamat, aldehid sinamat)
 - Pengawet (asam benzoat, asam sorbat)
-

Patogenesis urtikaria akut masih belum diketahui dengan jelas, namun beberapa dilaporkan disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas tipe I terhadap makanan (susu sapi, telur ayam, kacang-kacangan, biji-bijian), obat-obatan (antibiotik β laktam), dan alergen lain (sengatan lebah, produk darah, vaksinasi, dan kontaktan seperti lateks).^{4,5} Hipersensitivitas tipe I disebut juga sebagai *immediate IgE-mediated reaction* dimana terjadi interaksi antara eksoalergen dan kompleks antibodi IgE yang telah ada sebelumnya yang berikatan dengan reseptor IgE dengan afinitas tinggi ($Fc\epsilon RI = Fc\ Epsilon\ Receptor\ I$), pada sel mast dan basofil, menyebabkan aktivasi dan degranulasi sel mast dan basofil. Urtikaria kontak akut dapat berkembang pada respon terhadap kontak langsung dengan alergen tertentu dan adanya riwayat sensitisasi sebelumnya, sedangkan substansi urtikariogenik tanpa riwayat sensitisasi sebelumnya misalnya disebabkan karena menyentuh tumbuhan tertentu (jelatang).⁵ Infeksi virus Epstein-Barr atau hepatitis B dan C, streptokokal, *Campilobacter jejuni*, anisakis (infeksi oleh parasit ikan) dapat mencetuskan ASU.⁴

Patogenesis urtikaria spontan kronis sangat kompleks dan belum bisa dijelaskan dengan baik. Perubahan sitokin mungkin

berperan pada patogenesis urtikaria spontan kronis. Patogenesis urtikaria kronik diduga memiliki beberapa jalur patogenesis.

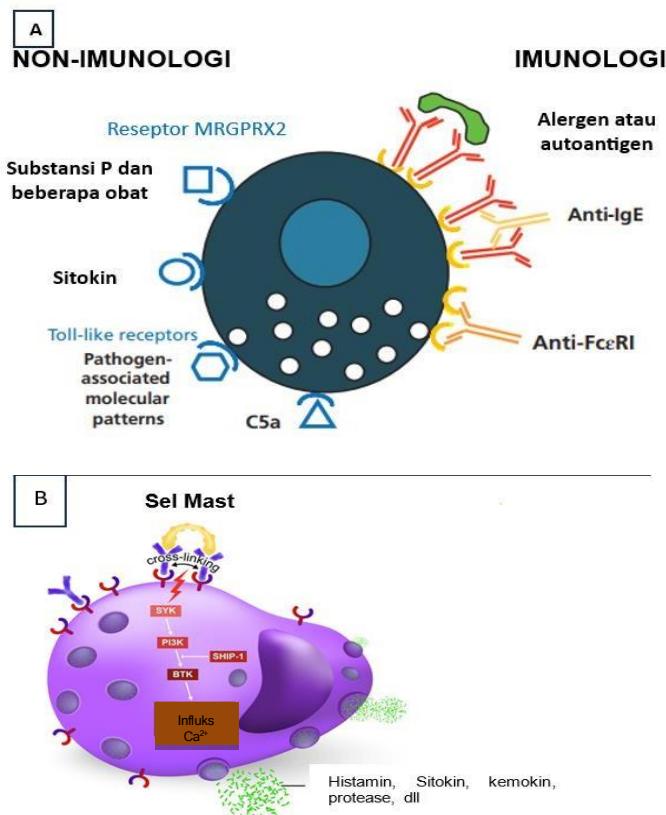
2.1.5.1 Sel Mast

Sel mast merupakan sel efektor primer dari urtikaria. Beberapa penelitian menyebutkan adanya peningkatan jumlah sel mast di kulit pada urtikaria. Perkembangan urtikaria dan angioedema di CSU bergantung pada sinyal yang mengaktifasi sel mast dan reseptor, jalur sinyal, reseptor inhibisi dan mediator, yang merupakan target terapi di masa kini dan masa depan.

Reaksi hipersensitivitas tipe cepat klasik melibatkan ikatan alergen dengan reseptor IgE spesifik. Stimulus lain yang dapat mencetuskan degranulasi sel mast antara lain stimulus imunologi yaitu melalui reseptor IgE, seperti antibodi anti-IgE dan anti-Fc ϵ RI serta substansi non-imunologis seperti opium, C5a, *Stem Cell Factor* (SCF), dan beberapa neuropeptida (substansi P) yang dapat mencetuskan degranulasi sel mast melalui ikatan dengan reseptor spesifik maupun melalui ikatan langsung dengan Fc ϵ RI. Aktivasi reseptor MRGPRX2, C5aR, PAR1, PAR2, reseptor kemoatraktan dengan molekul homolog yang diekspresikan pada sel T helper 2 (CRT δ 2), reseptor sitokin, reseptor KIT juga mendorong aktivasi sel mast.

Ikatan silang dua atau lebih Fc ϵ RI yang berdekatan pada membran sel mast akan menginisiasi rantai kalsium, memicu

terjadinya fusi *granule storage* ke dalam membran sel mast dan eksternalisasi isi *granule storage* atau yang disebut dengan degranulasi. Interaksi faktor *stem cell* (SCF) yang diproduksi oleh fibroblas, sel endotel, dan sel mast, dengan reseptor KIT (CD117) pada sel mast merupakan pemicu utama diferensiasi, migrasi, proliferasi, kelangsungan hidup, dan apoptosis sel mast, yang dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1A. Stimulus imunologi dan non-imunologi yang dapat mencetuskan degranulasi sel mast dan pelepasan mediator; **1B.** *spleen tyrosine kinase* (SYK), dan *Bruton's tyrosine kinase* (BTK), yang menginduksi aktivasi dan degranulasi sel mast

Aktivasi Fc ϵ RI melibatkan beberapa protein pemberi sinyal ke sitoplasma, misalnya *spleen tyrosine kinase* (SYK), dan *Bruton's tyrosine kinase* (BTK), yang menginduksi aktivasi dan degranulasi sel mast. Langkah pertama dalam persinyalan yang dimediasi Fc ϵ RI adalah fosforilasi rantai β -Fc ϵ RI dan γ -Fc ϵ RI oleh LYN diikuti dengan aktivasi SYK dan BTK. *Bruton's tyrosine kinase* (BTK) tirosin kinase sitosolik adalah regulator positif sentral dari aktivasi sel mast yang dimediasi Fc ϵ RI dan produksi sitokin. *Bruton's tyrosine kinase* (BTK) juga diperlukan untuk persinyalan reseptor sel B. Selain reseptor pengaktifan, sel mast juga mengekspresikan beberapa reseptor penghambat, seperti *sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin* 8 (Siglec 8), CD200R, CD300a, dan Fc γ RIIb, yang dapat mensenyapkan sel mast dan memblok aktivasi sel mast saat berinteraksi dengan ligannya.

2.1.5.1 Pelepasan Mediator Proinflamasi

Aktivasi sel mast diikuti dengan pelepasan histamin, leukotrien (LT) (LTC4, LTD4, dan LTE4 (substansi anafilaksis yang lambat)), *platelet-activating factor* (PAF), prostaglandin D2

(PGD2), sitokin (*Tumor Necrosis Factor* (TNF) α , *Interleukins-1* (IL-1), IL-2, IL-3, IL-6, IL-12, IL-13), dan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF)), kemokin, dan protease (kimase dan triptase) sehingga menghasilkan lesi urtikaria.^{4,5,18} Sitokin dan kemokin akan meningkatkan efek kaskade yang dilepaskan oleh sel mast dan mendorong aktivasi sel mast lebih lanjut.¹⁸

Histamin dan mediator proinflamasi lain saat degranulasi sel mast akan berikatan pada reseptor di vena-vena kecil kulit, menyebabkan aktivasi sel endotel, vasodilatasi, peningkatan permeabilitas protein plasma molekul besar seperti albumin dan immunoglobulin, serta akumulasi sel inflamasi sekunder. Infiltrat sel inflamasi seperti eosinofil, neutrofil, limfosit, dan basofil menyerupai reaksi alergi fase lambat dan akan bermigrasi dari darah ke kulit oleh karena adanya respon kemotaktik seperti eotaksin, MCP3, RANTES, IL-5, C3a, C5a, TNF, IL-17 dan *Platelet-Activating Factor* (PAF) yang dilepaskan oleh sel mast, sel endotel yang aktif, sel Th2, fibroblast dermal dan sel lain.¹⁷ Histamin, trombin, TNF, dan faktor lain juga akan meningkatkan regulasi ekspresi molekul adhesi seperti P-selectin, E-selectin, ICAM, VCAM, dan PECAM pada permukaan sel endotel pada lesi kulit pasien CSU, sehingga akan mendorong migrasi sel inflamasi yang bersirkulasi di darah (eosinofil, basofil, neutrofil, dan sel Th0)

ke lesi urtikaria. Kumpulan kaskade ini akan menghasilkan inflamasi kulit, edema, dan pruritus yang merupakan gejala utama CSU.^{4,5} Basopenia darah dan eosinopenia yang diamati pada kira-kira 10–15% pasien dengan CSU mungkin mencerminkan transport sel ke dalam kulit berhubungan dengan aktivitas CSU, adanya autoantibodi, dan respon yang buruk terhadap antihistamin H1 dan omalizumab. Eosinofil dan neutrofil perivaskular muncul di lesi urtika 30 menit setelah injeksi serum autolog intradermal, dan bersama dengan limfosit T, meningkat jumlahnya selama 2 jam berikutnya dengan penurunan neutrofil pada 48 jam serta eosinofil dan limfosit >48 jam.⁵

Protein granul eosinofil seperti *major basic protein* (MBP) terdeteksi pada lesi urtika pasien dengan CSU. *Major basic protein* (MBP) dapat menginduksi aktivasi dan degranulasi sel mast, diduga mewakili mekanisme *crosstalk* antara eosinofil dan sel mast di CSU.

Eosinofil teraktivasi juga dapat melepaskan SCF yaitu suatu faktor pertumbuhan sel mast. Eosinofil dapat menjadi pemeran kunci dalam aktivasi kaskade koagulasi dan *Mas-related G-protein-coupled receptor X2* (MRGPRX2) pada sel mast melalui ekspresi faktor jaringan dan pelepasan agonis MRGPRX2.

Sel Th2, Th1, dan Th17 adalah jenis limfosit yang ditemukan pada sampel biopsi kulit CSU. Penelitian oleh

Degirmenci dkk menyatakan bahwa patogenesis urtikaria spontan kronis diduga berkaian dengan disregulasi respon imunitas yang menyebabkan ketidakseimbangan sitokin. Hal tersebut dibuktikan dengan penurunan kadar IL-4, IL-17, IL-23, dan IL-10 secara signifikan dibandingkan kontrol. Interleukin-4 merupakan sitokin utama pada diferensiasi sel Th2 dan didapatkan menurun kadarnya pada pasien CSU, sehingga adanya dugaan jalur Th1 lebih dominan. Interleukin-10 merupakan sitokin antiinflamasi yang diproduksi oleh T regulator yang berfungsi menekan respon imun, mengontrol inflamasi yang dimediasi oleh Th2 dengan menghambat fungsi sel. Terdapat sitokin yang memperkuat sel Treg, yaitu TGF- β . TGF- β berperan sebagai sitokin anti inflamasi dengan cara menghambat kerja sel mast, menekan ekspresi Fc ϵ RI dan IgE pada permukaan sel mast, dan menghambat pengeluaran mediator dari sel mast. Penurunan IL-10 dan TGF- β pada CSU mendukung dugaan adanya defek pada sel Treg pasien. Penelitian menurut Lin dan Atwa dkk menyimpulkan bahwa kadar IL-17 dan IL-24 dalam serum pasien CSU secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kontrol. Peningkatan IL-17 dan IL-23 menunjukkan adanya inflamasi yang terus terjadi pada pasien urtikaria spontan kronis, meskipun hal ini masih kontroversial dan membutuhkan penelitian lebih lanjut.¹⁰

Kulit non-lesi pasien CSU menunjukkan peningkatan regulasi molekul adhesi, infiltrasi eosinofil, perubahan ekspresi sitokin, dan kadang-kadang adanya peningkatan sel mast ringan hingga sedang.^{2,18} Peningkatan IL-17A akan mengekspresikan sel T *cluster of differentiation* (CD)4+, berdekatan dengan IL-17A yang mengekspresikan sel mast.¹⁸ Kehadiran sel T CD4+ di kulit dan interaksinya melalui sitokin dapat menyebabkan sensitisasi kulit jika terjadi aktivasi sel mast dan berkontribusi terhadap kekambuhan berulang dan terjadinya CSU secara episodik.¹⁷

2.1.5.2 Kaskade Koagulasi dan Komplemen^{4,5,18}

Eosinofil dan sel endotel mikrovaskuler dapat mengekspresikan faktor jaringan pada permukaan selnya dalam jumlah besar, sebagai respon terhadap histamin, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), LPS, TNF, IL-6, IL-33, dan IL-1 β . Faktor jaringan dapat mengaktifkan kaskade koagulasi ekstrinsik yang menyebabkan produksi faktor koagulasi seperti faktor Xa (FXa) dan FIIa (trombin) teraktivasi. Faktor koagulasi, histamin, VEGF, bradikinin, PAF dan/atau molekul lain dapat menyebabkan pembentukan celah antara sel endotel vaskular melalui *protease-activated receptor 1* (PAR1), reseptor spesifik lainnya dan/atau aksi langsung pada sel endotel. Hal ini mengakibatkan kebocoran plasma yang dapat mengandung autoantibodi terhadap IgE atau Fc ϵ RI, dan/atau autoantigen untuk

ikatan IgE spesifik yang berikatan dengan sel mast di kulit, selanjutnya akan mengaktifkan sel mast dan mendorong pembentukan urtikaria dan kekambuhan CSU. Selain itu, trombin dan FXa dapat menginduksi degranulasi sel mast melalui aksi pada PAR1 dan PAR2. Selanjutnya, komponen komplemen C5a diduga diproduksi setelah aktivasi koagulasi ekstrinsik, fibrinolysis, dan/atau adanya ikatan IgG anti-FcεRI ke FcεRI pada sel mast dan basofil. Faktor koagulasi yang teraktivasi (FXa dan FIIa) dan plasmin dapat menghasilkan C5a dan C5b dari C5, dan/atau C3a dan C3b dari C3. Komplemen C3a dan C5a dalam plasma yang bocor dapat mengaktifkan sel mast dan basofil melalui C3aR dan C5aR. Selanjutnya, *tissue factor-stimulated peripheral basophil* akan melepaskan leukotrien C4.

Aktivasi koagulasi dan fibrinolisis pada pasien dengan CSU tercermin dalam peningkatan rata-rata volume trombosit, tingkat degradasi D-dimer, produk degradasi fibrin dan fibrinogen, fragmen protrombin 1 + 2, FVIIa dan molekul lainnya. Peningkatan penanda darah generasi trombin dan fibrinolisis, misalnya D-dimer, terkait dengan CSU berat dan penurunan D-dimer diamati selama remisi CSU. Meskipun aktivasi kaskade koagulasi terjadi di CSU, hal ini sebagai proses lokal dengan fibrinolysis aktif tanpa peningkatan risiko kejadian trombosis.

Peningkatan *C-reactive Protein* (CRP) pada pasien CSU berkorelasi dengan peningkatan D-dimer, IL-6, kadar C3 dan C4, aktivitas CSU, serta ASST yang positif. Temuan ini mendukung hubungan erat antara autoimun, inflamasi, komplemen dan jalur aktivasi koagulasi dalam patogenesis CSU yang menyebabkan menetap dan bertambahnya peradangan urtikaria.

2.1.5.3 Autoantibodi^{4,5}

Kasus CSU disebabkan oleh mekanisme imunologis dan non-imunologis dari aktivasi sel mast. Dua mekanisme berkontribusi terhadap patogenesis CSU pada subpopulasi pasien yang berbeda maupun pada individu yang sama. Kedua mekanisme tersebut melibatkan subunit α - ekstraseluler Fc ϵ RI, bagian utama dari reseptor yang terpapar pada permukaan sel mast dan basofil. Reseptor IgE afinitas tinggi (Fc ϵ RI) diketahui juga relevan dalam patogenesis CIndU, meskipun melalui pemicu yang berbeda dengan CSU. Urtikaria dingin, dermatografisme, dan urtikaria solaris secara spesifik dimediasi oleh IgE dengan reseptor Fc ϵ RI.

Respon autoimun tipe I sering ditandai sebagai respon autoalergi. Kunci autoalergi adalah adanya autoantigen pada kulit yang dapat membentuk kompleks dengan IgE dan mengaktifkan sel mast. Misalnya, pasien yang memiliki autoantibodi IgE terhadap autoantigen seperti IL-24 atau tiroid peroksidase (TPO); autoantibodi IgE ini akan berikatan dengan Fc ϵ RI dan dapat

berikatan silang jika terdapat antigen. Pasien dengan CSU memiliki tingkat IgE-anti-IL-24 yang lebih tinggi (71%) dibandingkan kontrol yang sehat (20%). Tingkat IgE-anti-IL-24 yang lebih tinggi juga memiliki efek yang sama telah dikaitkan dengan peningkatan aktivitas penyakit pada pasien dengan CSU. Selain itu, adanya IL-24 yang juga terlibat dalam penyakit autoimun dan peradangan kulit, telah diamati pada lesi kulit pasien dengan CSU, sehingga kontribusi secara *in vivo* mungkin terjadi. Interleukin-24 dapat menyebabkan degranulasi basofil atau sel mast, yang secara pasif tersensitisasi dengan serum pasien.

Respons autoimun tipe IIb merupakan berkembangnya autoantibodi IgG terhadap Fc ϵ RI atau IgE pada sel mast dan basofil, dapat juga berupa peran autoantibodi IgE terhadap autoantigen seperti tiroid peroksidase (TPO), DNA, IL-24. Autoantibodi IgG utama yang berperan adalah subtipe IgG1 dan IgG3, memainkan peran ganda dalam aktivasi sel mast dan basofil serta memperbaiki dan mengaktifkan komplemen, menghasilkan C5a yang berikatan dengan reseptornya di sel mast dan basofil serta meningkatkan pelepasan histamin. Komplemen C5a dapat diproduksi melalui ikatan antara antigen dan IgG dan oleh enzim koagulasi seperti faktor Xa. Histamin dan mediator lain seperti *Platelet-activating factor* (PAF), tryptase, leukotrien, sel mast kulit

akan menghasilkan aktivasi saraf sensorik, vasodilatasi, dan ekstravasasi plasma ke lesi urtikaria.⁶

Mekanisme disregulasi imun yang menyebabkan pembentukan autoantibodi pada pasien CSU masih belum diketahui. Terdapat beberapa bukti bahwa perbedaan mekanisme imunologi yang mendasari CSU tipe I dan tipe IIb menimbulkan perbedaan dalam profil klinis, respons pengobatan, dan penanda aktivitas penyakit. Studi kohort observasional menunjukkan bahwa pasien yang menunjukkan gambaran imunologi yang khas dari CSU tipe IIb memiliki risiko lebih tinggi berkembangnya penyakit autoimun lain, seperti tiroiditis hashimoto dan vitiligo. Peningkatan kadar IgE anti-TPO telah dikaitkan dengan pembentukan urtikaria dan juga ditemukan selama eksaserbasi, yang mengindikasikan peran antibodi tersebut dalam mekanisme kekambuhan penyakit. Namun, hal ini tidak selalu terjadi pada semua pasien. Meskipun tidak bersifat prediktif atau prognostik, peningkatan kadar IgE anti-TPO serum tampaknya menunjukkan bahwa CSU sebagian besar terkait dengan respons Th2, dengan tingginya kecenderungan atopi, asma, dan kadar IgE total yang lebih tinggi. Oleh karena IgE juga bertindak sebagai regulator ekspresi Fc ϵ RI, sehingga jelas apabila dilihat dari mekanisme aktivasi sel mast bahwa jalur IgE merupakan target terapi yang menjanjikan dan dibutuhkan penelitian lebih lanjut. Peran IgE di CSU kemungkinan besar

memiliki banyak aspek karena ia juga dapat berikatan dengan reseptor kedua: Fc ϵ RII (nama yang lebih disukai CD23). *Cluster of Differentiation-23* memainkan peran penting dalam presentasi antigen yang difasilitasi IgE ke sel efektor imun selama fase paparan ulang alergi pada kulit. CD23 juga diduga terlibat dalam regulasi produksi IgE. Pertimbangan interaksi IgE dengan reseptornya sangat penting dalam pengembangan antibodi anti-IgE untuk pengobatan CSU.

Suatu penelitian *in vitro* juga mengemukakan bahwa autoantibodi IgG fungsional yang melepaskan histamin dan mediator proinflamasi lain dari sel mast dan basofil terdeteksi di serum 30-50% penderita CSU. Mayoritas dari autoantibodi ini berikatan dengan subunit α ekstraseluler dari reseptor Fc ϵ RI pada sel mast dan apabila ditemukan dalam konsentrasi tinggi, dapat mengaktifkan sel mast ini terlepas dari antigen spesifiknya. Autoantibodi yang mengenali domain $\alpha 2$ di Fc ϵ RI bersaing dengan IgE untuk tempat pengikatan, sedangkan autoantibodi non-kompetitif akan menuju domain $\alpha 1$ Fc ϵ RI dan berikatan dengan reseptornya, dengan kehadiran IgE. Sekitar 10% dari serum pasien CU mengandung autoantibodi fungsional yang ditujukan untuk melawan *Fc portion* dari IgE itu sendiri. Ikatan autoantibodi ke sel mast dapat menginisiasi aktivasi komplemen dengan menghasilkan

anafilatoksin C5a, yang akan memfasilitasi atau memperbanyak degranulasi.

Pengamatan serupa telah dilakukan untuk TPO: Kadar IgE-anti-TPO meningkat di CSU dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Pasien dengan lesi aktif CSU, menunjukkan hasil positif terhadap uji tusuk kulit dengan TPO. Data ini menunjukkan peran patogenik IgE-anti-TPO pada CSU. Selain itu, terjadi ikatan silang antara IgE dengan suatu alergen, autoalergen, dan antibodi IgG anti-IgE, sehingga dapat menyebabkan aktivasi sel mast serta pelepasan mediator pada urtikaria alergi, autoalergi, dan autoimun.⁵

Alergi yang relevan secara klinis sebagai penyebab CSU jarang terjadi. Antibodi IgE terhadap autoantigen seperti tiroid peroksidase (TPO), eosinofil peroksidase (EPO), DNA untai ganda, faktor jaringan, Fc ϵ RI, tiroglobulin dan IL-24, ditemukan hingga 2/3 pasien dengan CSU dan beberapa antibodi seperti IgE anti-IL-24 dan IgE anti-TPO dapat mengaktifkan sel mast secara *in vitro*. Sebuah penelitian menyebutkan pasien yang memiliki IgE-anti-TPO juga menunjukkan kadar IgG-anti-TPO yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak mempunyai IgE-anti-TPO, sehingga adanya IgE-anti-TPO dan IgG-anti-TPO juga dimungkinkan terkait pada CSU. Meskipun demikian, penelitian yang lebih besar dengan populasi kontrol diperlukan untuk memberikan dukungan yang lebih kuat terhadap hipotesis

autoalergi ini.^{4,18} Reaktivitas silang antar protein, misalnya antara TPO (tidak muncul di kulit) dan EPO (muncul di kulit), dan ekspresi autoalergen pada kulit, misalnya IL-24, dapat menjelaskan mengapa interaksi autoalergen IgE menyebabkan aktivasi sel mast di kulit, bukan di organ lainnya.

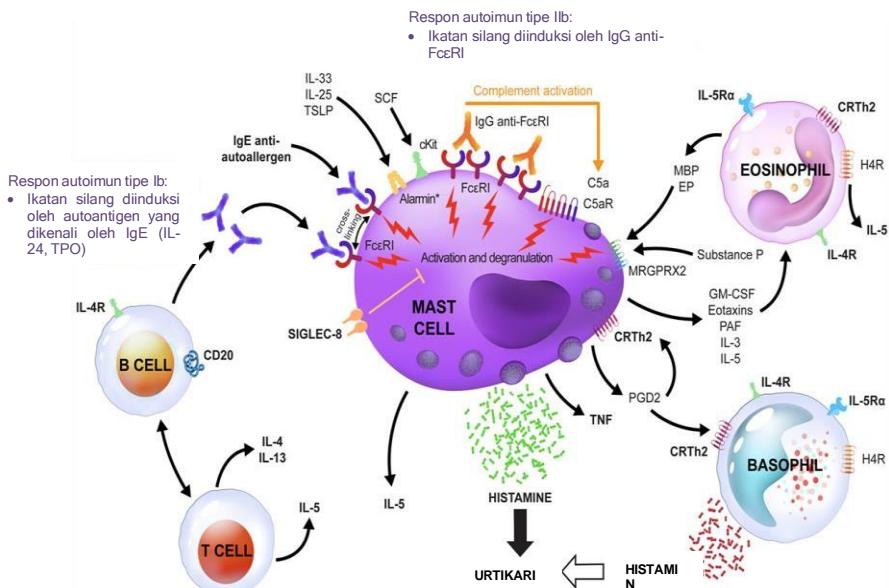
Autoantibodi IgG terhadap IgE dan Fc ϵ RI adalah autoantibodi pertama yang dijelaskan dalam konteks CSU autoimun. Baru-baru ini juga terdapat bukti yang berkembang adanya ko-ekspresi tipe antibodi lain seperti autoantibodi IgM, dan IgA pada pasien CSU.^{4,5}

2.1.5.4 Inflamasi Neurogenik

Interaksi dua arah antara sel mast, sel imun lain, dan saraf sensorik melalui pelepasan histamin, IL-31, neuropeptida, dan mediator lainnya diduga terjadi pada CSU. Lingkaran setan ini menyebabkan vasodilatasi, ekstravasasi plasma, inflamasi neurogenik, pruritus, dan gejala urtikaria lainnya, yang dapat didukung melalui aktivasi sel mast yang dimediasi MRGPRX2. Reseptor MRGPRX2 bertanggung jawab untuk aktivasi sel mast yang tidak bergantung pada IgE. *Major Basic Protein* (MBP) dan EPO menginduksi pelepasan histamin dari sel mast kulit manusia melalui reseptor MRGPRX2. Kadar substansi P, suatu neuropeptida dan agonis MRGPRX2, meningkat pada CSU, berkorelasi dengan aktivitas penyakit dalam beberapa penelitian,

dan provokasi dengan agonis MRGPRX2 mengungkapkan peningkatan reaktivitas kulit pada pasien dengan CSU, sehingga jumlah sel mast yang mengekspresikan MRGPRX2 ditemukan meningkat pada pasien dengan CSU.^{4,5}

Substansi P dan neuropeptida yang lain melepaskan histamin dari sel mast secara in vitro dan dapat menginduksi urtikaria dan reaksi kekambuhan pada kulit ketika diinjeksikan secara intradermal. *Vasoactive intestinal polypeptide* (VIP) menyebabkan reaksi urtikaria seperti pada CU dibandingkan uji kulit dengan neuropeptida yang lain.^{4,5} Gambaran patogenesis CSU dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Patogenesis CSU¹⁷

2.1.6 Diagnosis

Manifestasi klinis urtikaria pada semua usia, etnis, dan jenis kelamin sangat mirip, sehingga anamnesis yang teliti dan pemeriksaan klinis yang cermat dapat mendiagnosis urtikaria dengan mudah. Pemeriksaan penunjang dioerlukan untuk menyokong diagnosis dan mencari penyebab.

Anamnesis dapat digali lebih dalam mengenai^{5,19} :

- ❖ Onset muncul urtikaria
- ❖ Frekuensi dan durasi urtika
- ❖ Variasi diurnal
- ❖ Bentuk, ukuran, dan distribusi urtika
- ❖ Apakah disertai angioedema
- ❖ Gejala subjektif yang dirasakan pada lesi misalnya gatal dan nyeri. Rasa gatal yang hebat hampir selalu merupakan keluhan subjektif urtikaria, dapat juga timbul rasa terbakar atau rasa tertusuk
- ❖ Riwayat keluarga terkait dengan urtikaria dan atopi
- ❖ Alergi di masa lampau atau saat ini, infeksi, penyakit internal, atau penyebab lain yang mungkin
- ❖ Induksi oleh bahan fisik/ latihan fisik, stres
- ❖ Penggunaan obat (OAINS, injeksi, imunisasi, hormon, laksatif, suppositoria, tetes mata atau telinga, dan obat-obat alternatif)

- ❖ Makanan (mengandung histamin seperti susu sapi, telur ayam, kacang, biji-bijian, keju, ikan, daging yang diproses, tomat, nanas, alpukat, dan anggur merah)¹³
- ❖ Kebiasaan merokok
- ❖ Jenis pekerjaan dan hobi
- ❖ Implantasi bedah
- ❖ Reaksi terhadap sengatan serangga
- ❖ Hubungan dengan siklus menstruasi
- ❖ Kualitas hidup terkait urtikaria

Pemeriksaan fisik secara menyeluruh diperlukan untuk menentukan morfologi, durasi lesi, mengidentifikasi pencetus dengan *challenge test*, dan ada atau tidaknya keterlibatan sistemik yang biasanya normal. Dokumentasi pasien apabila ada sangat bermanfaat karena biasanya lesi urtikaria sudah hilang pada saat pasien datang ke dokter.⁵ Urtikaria ditandai secara khas oleh timbulnya urtika dan atau angioedema secara cepat. Urtika terdiri atas tiga gambaran klinis khas yaitu : (1) edema di bagian sentral dengan ukuran bervariasi, hampir selalu dikelilingi eritema, (ii) disertai oleh gatal atau kadang sensasi seperti terbakar, dan (iii) berakhir cepat, kulit kembali ke kondisi normal biasanya dalam waktu 1-24 jam.¹⁸ Uji dermografisme dapat dilakukan namun dengan syarat menghentikan terapi antihistamin antihistamin setidaknya 2-3 hari dan terapi imunosupresi untuk 1 minggu).

Langkah diagnosis selanjutnya bergantung pada subtipe urtikaria seperti yang dirangkum pada tabel 3.

Tabel 3. Uji Diagnostik Urtikaria^{5,13,19}

Klasifikasi	Subtype	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
Urtikaria spontan	Urtikaria spontan akut (ASU = <i>Acute Spontaneous Urticaria</i>)	<ul style="list-style-type: none">• Infeksi saluran pernapasan atas (ISPA)• Alergi makanan• Alergi obat• Alergi terhadap benda/ bahan	Tidak ada yang spesifik	<ul style="list-style-type: none">• Darah lengkap, urin, dan feses rutin untuk menilai ada atau tidaknya infeksi yang tersembunyi atau infestasi• IgE total dan eosinofil untuk mencari kemungkinan

Klasifikasi	Subtipe	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
si		<p>tertentu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riwayat terkena sengatan serangga • Riwayat transfusi, vaksinasi 		<p>kaitannya dengan faktor atopi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uji tusuk kulit terhadap berbagai makanan dan inhalan • Konsul gigi, THT untuk mencari fokus infeksi • Swab tenggorok

Klasifikasi si	Subtipe	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
Urtikaria spontan kronik (CSU = <i>Chronic Spontaneous Urticaria</i>)		<ul style="list-style-type: none"> • Konsumsi pengawet (tartrazin, pewarna azo), alkohol, rempah-rempah, teh hijau dapat memicu 		<p>jika ada gejala ISPA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Darah lengkap dan hitung jenis leukosit, laju endap darah (LED)/ <i>C-reactive protein</i> (CRP) $\Rightarrow \uparrow$ CRP menandakan peningkatan aktivitas penyakit secara

Klasifikasi	Subtipe	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
		<p>CSU yang sudah ada sebelumnya</p> <p>a pada 30% pasien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komorbid autoimun 		<p>klinis dan durasi penyakit yang lebih pendek</p> <ul style="list-style-type: none"> • IgE total (>100IU/ml mengindikasikan respon baik terhadap omalizumab dan waktu untuk relaps pendek • Uji serum autolog

Klasifikasi si	Subtipe	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
				<p>(<i>Autologous Serum Skin Test-ASST</i>) untuk membuktikan urtikaria autoimun → ↑ ASST berkorelasi positif dengan derajat keparahan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uji untuk menyingkirkan

Klasifikasi si	Subtipe	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
			<p>infeksi</p> <p><i>Helicobacter</i></p> <p><i>pylori</i> (stool antigen, urea breath test)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibodi tiroid (IgG anti-TPO) <p>→ ↑ IgG anti-TPO memiliki perjalanan penyakit lebih lama</p> • Uji fungsi tiroid 	

Klasifikasi si	Subtipe	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
				<ul style="list-style-type: none"> • Autoantibodi spesifik (apabila ada kecurigaan penyakit autoimun) • <i>Basophil histamine release assay/ basophil activation test</i> (apabila curiga autoantibodi fungsional)

Klasifikasi si	Subtipe	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
				<ul style="list-style-type: none"> • Uji tusuk kulit • Uji triptase (untuk penyakit sistemik) • <i>Human Leukocyte Antigen</i> (HLA) DRB1*04 (DR4) dan alel DQB1*0302 (DR8) terkait dengan hasil positif

Klasifikasi si	Subtipe	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
			<p><i>histamine-releasing autoantibody</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • IL-17, IL-31, IL-33 → ↑ kadar mengindikasikan peningkatan aktivitas penyakit dan keparahan gatal • Biopsi kulit • X-foto thoraks (bila ada) 	

Klasifikasi si	Subtipe	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
				kemungkinan limfoma)
Urtikaria kontak dingin fisik (<i>cold urticaria</i>)		<ul style="list-style-type: none"> • Pencetus: • Urtika dan/ atau edema pada paparan mulut, faring, kulit sampai dingin dengan anafilaksis, (angin, hujan, minuman, objek padat) lalu dihangatkan kembali 	<ul style="list-style-type: none"> • Urtika dan/ atau edema pada paparan mulut, faring, kulit sampai dingin dengan anafilaksis, (angin, hujan, minuman, objek padat) lalu dihangatkan kembali 	<ul style="list-style-type: none"> • Uji provokasi (TempTest, mengaplikasikan es batu yang dibungkus plastik ke kulit selama 5-20 menit, dan urtika akan muncul dalam 5-10 menit pada

Klasifikasi si	Subtipe	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
				saat berangsur ke suhu normal)
seperti pada gambar 3				

Klasifikasi si	Subtipe	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
				

Gambar 3. Gambaran klinis
cold contact urticaria

- Gejala sistemik: *flushing*,
palpitasi, nyeri kepala,

Klasifikasi si	Subtipe	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
			wheezing, dan penurunan kesadaran	
		• Pencetus: riwayat penekanan di area lesi	Eritema/ urtika sampai angioedema, seperti gambar 4	• Uji provokasi (weighted rod, dermographic tester, pemberian beban pada bahu)
<i>Delayed pressure urticaria</i>		kurang lebih 4-8 jam secara terus-menerus (pakaian yang ketat,		<ul style="list-style-type: none"> • Leukositosis (tidak spesifik) • Dermografometri

Klasifikasi	Subtipe	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
		<p>pekerjaan, duduk, berjalan)</p> <p>sebelum muncul lesi dan bertahan 12-72 jam</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gejala: Nyeri, gatal, dapat disertai gejala 		<p>Gambar 4. Gambaran klinis <i>Delayed pressure urticaria</i></p>

Klasifikasi si	Subtipe	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
		<p>sistemik:</p> <p><i>flu-like</i></p> <p><i>symptoms,</i></p> <p><i>arthralgia,</i></p> <p><i>myalgia</i></p>		
Urtikaria		<ul style="list-style-type: none"> • Pencetus: <p>paparan kulit terhadap (heat contact <i>urticaria</i>)</p> <p>kontak panas terhadap temperatur hangat</p> <p>28°C –</p> <p>44°C</p>	<p>Urtika muncul 5-10 menit setelah paparan temperatur hangat (28°C – 44°C)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uji provokasi (TempTest) 	

Klasifikasi	Subtipe	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
		<p>selama 5-10 menit (sebelum timbul lesi), berlangsung selama 1 jam</p>		
Urtikaria solaris	Pemicu: paparan sinar matahari	Urtika timbul 5-10 menit setelah paparan sinar matahari, seperti pada gambar 5	Radiasi ultraviolet (UV) A dan B	

Klasifikasi	Subtype	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
				<p>Gambar 5. Gambaran klinis urtikaria solaris</p> <p>Dermografisme merah/ urtika • Uji provokasi (FricTest)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riwayat penggaruk

Klasifikasi si	Subtipe	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
		an/ penggores	gatal, dengan bentuk urtika sama dengan	• Uji dermografisme
		an/ gesekan		positif → muncul 5-10
		kulit yang disengaja, terkena pakaian		menit setelah paparan pemicu, hilang dalam beberapa saat
	• Alergi			atau menetap
		obat (penisilin)	bentuk goresan, seperti gambar 6.	bulan atau tahun
	• Infestasi			
		parasit		

Klasifikasi	Subtipe	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
		<p>(skabies)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terasa sangat gatal 		
Urtikaria	vibratorik	<p>Pemicu getaran: <i>jogging, mesin pemotong rumput</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ringan: eritema/ urtika/ edema terlokalisasi berlangsung dalam 5-10 menit sampai beberapa jam • Berat: eritema generalisata, nyeri kepala, angioedema 	<ul style="list-style-type: none"> • Uji provokasi (Vortex <i>Vibrator</i>)

Klasifikasi	Subtipe	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
		Pemicu: kontak dengan air pada temperatur berapapun	Urtika muncul 5-10 menit setelah paparan air	• Uji provokasi (kompres dengan handuk yang dibasahi air suhu 35 °C - 37°C)
Urtikaria akuagenik		Pemicu: aktivitas olahraga, naiknya suhu tubuh, gangguan emosional,	Urtika berukuran kecil, kasus berat dapat terjadi angioedema, muncul 5-10 menit setelah paparan	Uji provokasi (mesin olahraga, mandi air panas)
Urtikaria kolinergik				

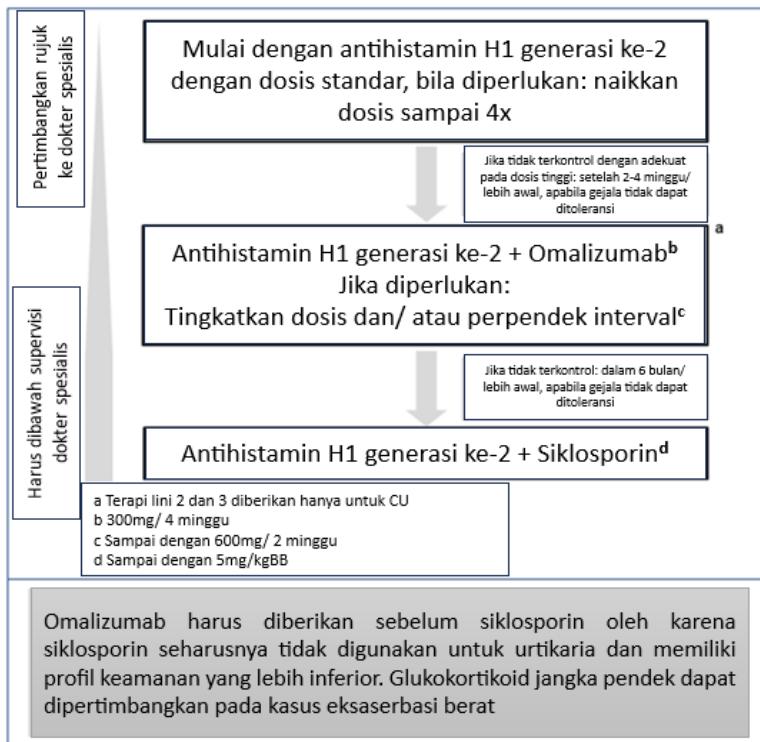
Klasifikasi	Subtipe	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
		<p>konsumsi</p> <p>pedas,</p> <p>mandi air</p> <p>hangat</p>		
Urtikaria kontak		<p>Pemicu:</p> <p>kontak dengan bahan yang menjadi alergen</p> <p>beberapa menit sampai hari</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Urtika meluas melebihi area kontak (imunologi) • Urtika terbatas pada area kontak (non-imunologi) • Lesi urtikaria hilang dalam 2 jam 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Open controlled application testing</i> • Uji tusuk kulit • Uji tempel • IgE spesifik

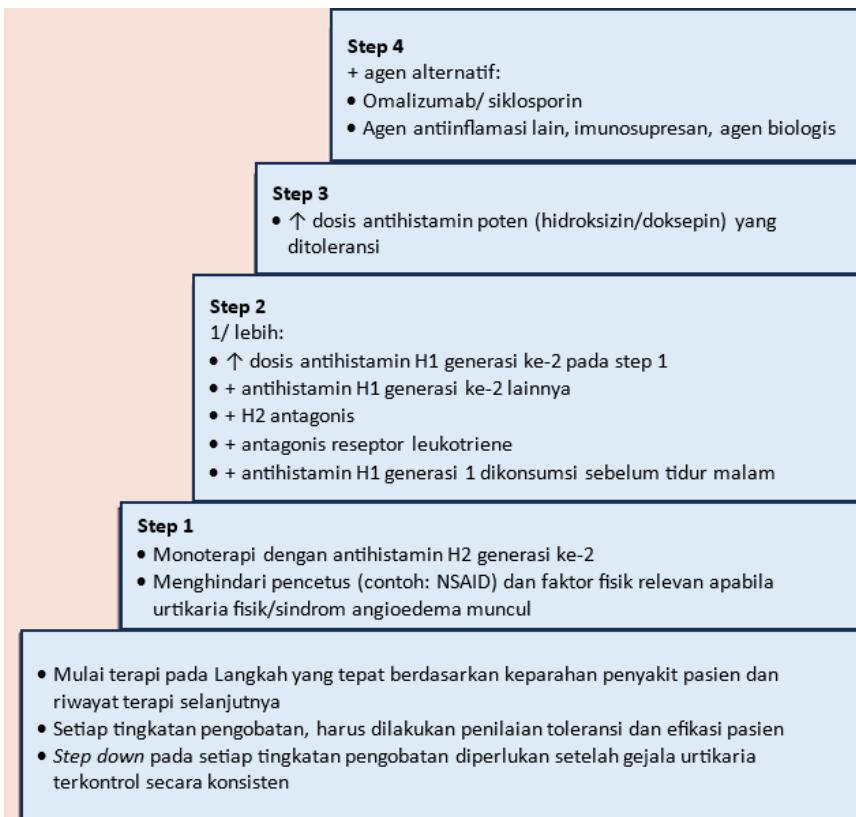
Klasifikasi si	Subtipe	Anamnesis	Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan penunjang
		<p>sebelumnya</p> <p>(imunologi, non- imunologi, lain-lain)</p>		

2.1.7 Penatalaksanaan

Tujuan penatalaksanaan urtikaria adalah mengobati penyakit dengan efisien sampai sembuh dengan target *Urticaria Activity Score 7* (UAS 7) = 0, dan normalisasi kualitas hidup pasien, menghindari faktor pencetus, dan mengendalikan komorbiditas.^{2,4} Pendekatan terapeutik untuk CSU harus meliputi: (1) identifikasi dan eliminasi dari penyebab yang mendasari, (2) menghindari faktor pencetus dan mengurangi aktivitas penyakit, (3) induksi toleransi sehingga mengurangi aktivitas penyakit, (4) penggunaan terapi farmakologis untuk mencegah pelepasan mediator sel mast dan/ atau efek dari mediator sel mast.²⁰

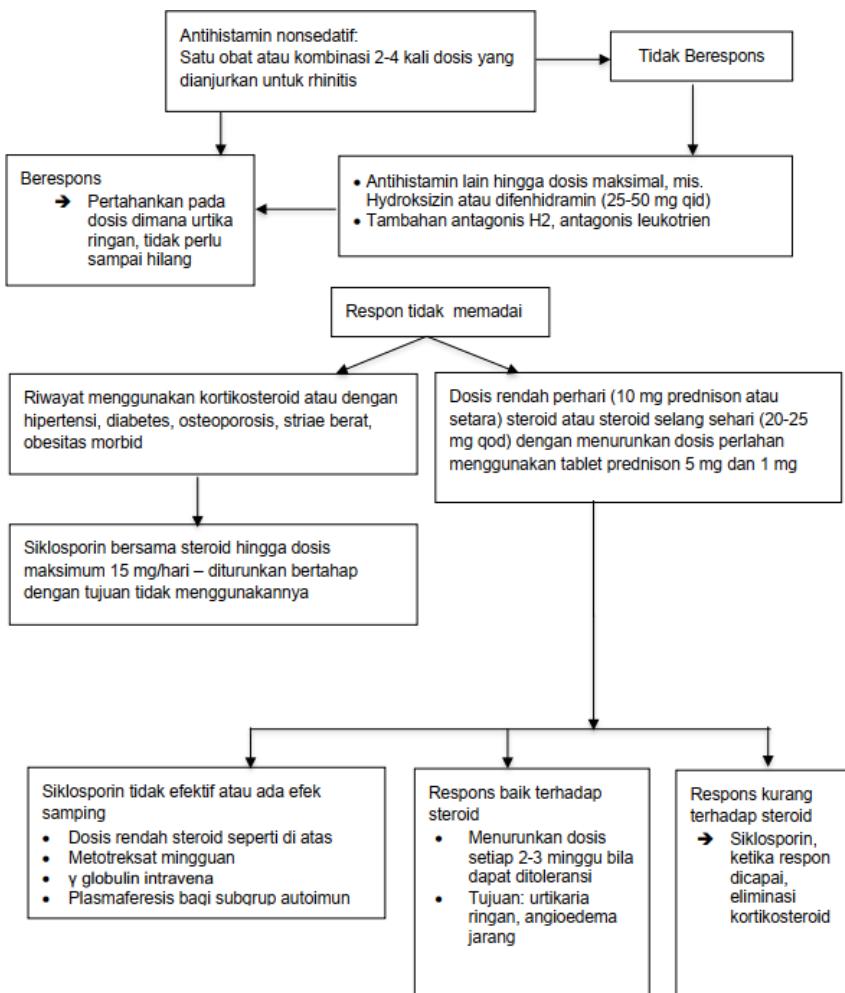
Algoritma penatalaksanaan urtikaria menurut *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI) dapat dilihat pada gambar 7.^{2,21}





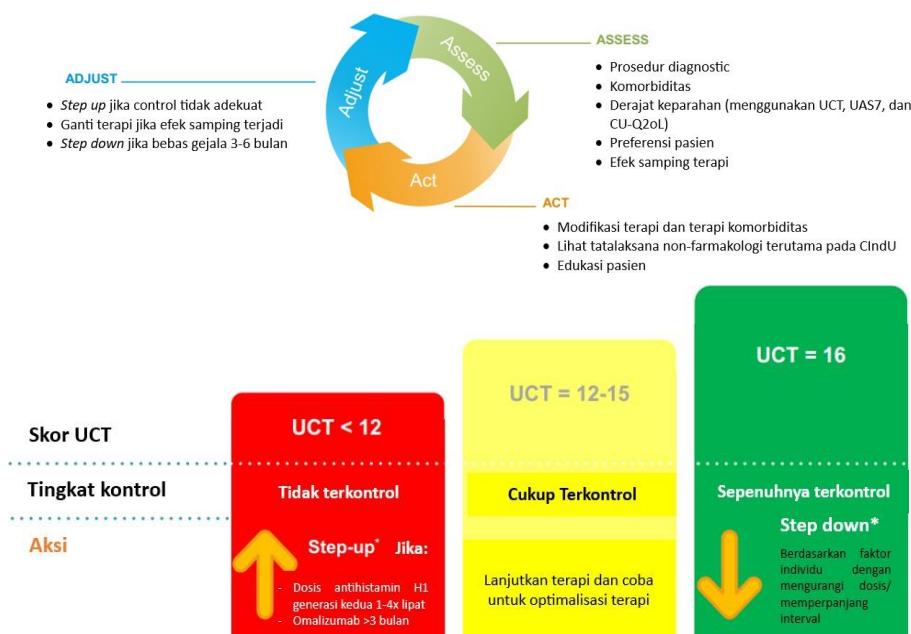
Gambar 7. Rekomendasi algoritma tatalaksana urtikaria menurut EAACI^{1,2,21}

Algoritma penatalaksanaan urtikaria kronik idiopatik autoimun menurut pedoman praktik klinis Perdoski tahun 2021 ditunjukkan pada gambar 8.



Gambar 8. Algoritma penatalaksanaan urtikaria kronik idiopatik autoimun¹⁹

Terapi yang diberikan harus mempunyai prinsip mengobati sejauh yang diperlukan dan dosis sekecil mungkin dengan mempertimbangkan aktivitas penyakit dapat bervariasi, sehingga pengobatan dapat di *step-up* atau *step-down* dari algoritme pengobatan serta mengikuti prinsip *assess, adjust, act, reassess* sesuai perjalanan penyakit, seperti ditunjukkan pada gambar 9.



Gambar 9. Prinsip *assess, adjust, act*. UCT (*Urticaria Control Test*), UAS7 (*Urticaria Severity Score 7*), CU-Q2oL (*Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*)

Keberhasilan terapi dapat dinilai melalui perbaikan klinis dengan instrumen UCT (*Urticaria Control Test*), UAS7 (*Urticaria Activity Score 7*), CU-Q2oL (*Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*) seperti pada gambar 10.

A

URTICARIA CONTROL TEST

Instruksi: Jawablah semua pertanyaan dengan 1 jawaban setiap pertanyaannya. Pertanyaan relevan untuk keluhan dalam 4 minggu terakhir

1. Berapa kali anda menderita gejala fisik urtikaria (gatal, biduran, atau bengkak) dalam 4 minggu terakhir?					
<input type="checkbox"/> sangat sering (0)	<input type="checkbox"/> sering (1)	<input type="checkbox"/> agak sering (2)	<input type="checkbox"/> Sedikit (3)	<input type="checkbox"/> tidak sama sekali (4)	
2. Seberapa besar kualitas hidup anda terdampak oleh urtikaria pada 4 minggu terakhir?					
<input type="checkbox"/> sangat sering (0)	<input type="checkbox"/> sering (1)	<input type="checkbox"/> agak sering (2)	<input type="checkbox"/> Sedikit (3)	<input type="checkbox"/> tidak sama sekali (4)	
3. Seberapa sering terapi yang dikonsumsi dalam 4 minggu terakhir tidak cukup untuk mengontrol gejala urtikaria anda?					
<input type="checkbox"/> sangat sering	<input type="checkbox"/> sering	<input type="checkbox"/> kadang-kadang	<input type="checkbox"/> jarang	<input type="checkbox"/> tidak sama sekali (4)	
4. Secara keseluruhan , seberapa urtikaria anda terkontrol dengan baik pada 4 minggu terakhir?					
<input type="checkbox"/> tidak sama sekali (0)	<input type="checkbox"/> sedikit (1)	<input type="checkbox"/> agak sering (2)	<input type="checkbox"/> baik (3)	<input type="checkbox"/> sangat baik (4)	
SKOR TOTAL:					

Skor	Urtika	Skor	<i>Itch Severity Score (ISS)</i>
0	Tidak ada	0	Tidak ada
1	Ringan (<20 urtika/24 jam)	1	Ringan (muncul lesi, namun tidak mengganggu)
2	Sedang (20–50 urtika/24 jam)	2	Sedang (mengganggu, namun tidak sampai mengganggu aktivitas harian/tidur)
3	Intens (>50 urtika/24 jam atau urtikaria luas yang berkonfluen) <ul style="list-style-type: none">• UAS7 mengukur tingkat keparahan urtikaria kronik spontan selama 7 hari• UAS7 (skor dari 0-42) = jumlah <i>itch severity score</i> (ISS) dan skor urtika dalam 7 hari• Derajat keparahan urtikaria kronik spontan berdasarkan UAS7:<ul style="list-style-type: none">◦ Jumlah skor 28-42 : berat◦ Jumlah skor 16-27 : sedang◦ Jumlah skor 7-15 : ringan◦ Jumlah skor 1-6 : terkontrol◦ Jumlah skor 0 : bebas gatal dan urtika selama 7 hari	3	Intens (sangat gatal, sudah mengganggu aktivitas harian dan tidur)

B

Berilah tanda (X) pada jawaban yang paling sesuai dengan kondisi Anda

Dalam 15 hari terakhir, SEBERAPA TERGANGGU anda dengan gejala-gejala sebagai berikut?

1. Gatal

Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat

2. Bentol/ Biduran/ Kaligata

Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat

3. Bengkak pada mata

Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat

4. Bengkak pada bibir

Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat

Dalam 15 hari terakhir, seberapa besar urtikaria (biduran/ kaligata) MEMBATASI KEGIATAN sehari-hari anda?

5. Pekerjaan

Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat

6. Aktivitas fisik

Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat

7. Tidur

Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat

8. Waktu luang

Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat

9. Hubungan sosial

Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat

10. Kebiasaan makan

Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat

Melalui pertanyaan-pertanyaan berikut, kami ingin mengetahui lebih lanjut kesulitan dan masalah terkait urtiikaria (biduran/ kaliqata) yang mengganggu Anda dalam 15 hari terakhir.

11. Apakah Anda mengalami kesulitan tidur?

Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat

12. Apakah Anda terbangun di malam hari?

Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat

13. Apakah Anda merasa lelah pada siang hari karena tidak dapat beristirahat dengan cukup pada malam hari?

Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat

14. Apakah Anda mengalami kesulitan berkonsentrasi?

Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat

15. Apakah Anda merasa gelisah/gugup?

Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat

16. Apakah Anda merasa sedih/tertekan?

Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat

17. Apakah Anda harus membatasi pilihan makanan Anda?

Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat

18. Apakah Anda merasa malu dengan gejala urtiikaria (biduran/ kaliqata) yg muncul di tubuh Anda ?

Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat

19. Apakah Anda merasa malu pergi ke tempat umum?

Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat

- 20. Apakah anda memiliki masalah dalam menggunakan kosmetik (misalnya; parfum, pelembab, sabun mandi, rias wajah)?**
- Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat
- 21. Apakah Anda mengalami keterbatasan dalam memilih bahan pakaian?**
- Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat
- 22. Apakah urtikaria (biduran/ kaligata) membatasi kegiatan olah raga Anda?**
- Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat
- 23. Apakah Anda terganggu dengan efek samping obat urtikaria (biduran/ kaligata)?**
- Tidak sama sekali Sedikit Cukup Sangat Amat sangat

Skor CU-Q2oL

Setiap item dinilai pada skala 5 poin mulai dari 1 (tidak pernah) hingga 5 (sangat banyak). Pertanyaan dan skor dirumuskan sedemikian rupa sehingga semakin tinggi skor, semakin buruk QoL

Untuk menghitung skor CU-Q2oL, nilai numerik yang telah dikodekan sebelumnya untuk respons terhadap item CU-Q2oL harus dikonversi ke skor poin 0-100 dengan menggunakan rumus berikut untuk setiap faktor dan untuk Global:

$$[(\Sigma \text{ item} - \text{item minimum} / \text{item maks} \Sigma - \text{item minimum})] \times 100$$

di mana:

item = jumlah semua item yang termasuk dalam faktor

min Σ item = skor minimum yang mungkin untuk faktor tersebut maks Σ item = skor maksimum yang mungkin untuk faktor tersebut

Untuk menghitung juga Ringkasan Global, yang mencakup semua 23 item, rumusnya adalah:
(Jumlah item – 23/ 115-23) X100

Gambar 10A-C. UCT (*Urticaria Control Test*), UAS7 (*Urticaria Activity Score 7*), CU-Q2oL (*Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*)^{2,19}

2.1.7.1 Antihistamin H1

Histamin merupakan amin dengan berat molekul rendah yang disintesis oleh L-histidin melalui enzim histidin dekarboksilase yang diekspresikan pada beberapa sel di dalam tubuh. Reseptor histamin H1 diekspresikan pada neuron, otot halus, epitel, endotel, dan sel imun lainnya. Antihistamin H1 merupakan

reverse agonist yang bersifat reversibel yaitu akan berikatan dengan reseptor agonis H1 dengan menginduksi respon yang berlawanan dari agonis. Antihistamin H1 akan mengikat dan menstabilkan reseptor H1 dalam kondisi tidak aktif. Antihistamin H1 yang berikatan dengan reseptor H1 akan mengurangi produksi sitokin proinflamasi, ekspresi molekul adhesi, kemotaksis eosinofil dan sel imun lainnya, mengurangi pelepasan mediator dari sel mast dan basofil (histamin, PGD2, PAF, tromboksan, triptase, kinin, sitokin) melalui inhibisi kanal ion kalsium.^{1,2,4} Pemberian antihistamin H1 terutama untuk CindU bertujuan untuk membantu pasien terbebas dari tanda dan gejala urtikaria sampai dengan menunjukkan remisi spontan.^{20,22}

Antihistamin H1 generasi pertama bersifat lipofilik sehingga dapat penetrasi ke sawar otak dan menyebabkan efek sedasi serta dimetabolisme dengan sitokrom P450 sehingga dapat berinteraksi dengan obat lain yang juga dimetabolisme oleh sitokrom P450, sedangkan antihistamin H1 generasi kedua memiliki penetrasi yang buruk ke sawar otak sehingga bersifat kurang sedatif serta membutuhkan metabolisme hepar lebih sedikit sehingga jarang berinteraksi dengan obat lain. Jenis dan dosis antihistamin H1 generasi pertama dan kedua dapat dilihat pada tabel 4.¹

Tabel 4. Regimen dan Dosis Antihistamin H1²²

Obat	Formulasi	Dosis	Kondisi yang membutuhkan penyesuaian dosis
Antihistamin H1 generasi pertama			
Klorfeniramin	Tablet 2,4,8,12mg	Dewasa: 4 mg/ 8 jam; 8-12mg/12 jam	Gangguan hepar
	Sirup 2mg/5ml	Usia 6-11 tahun: 2mg/6 jam	
Difenhidramin	Tablet 25, 50mg	Dewasa: 25- 50mg/6 jam	Gangguan hepar
	Sirup 12,5mg/5ml	Usia 6-12 tahun: 12,5- 25mg/6 jam	
	Sirup 50mg/15ml	Usia <6 tahun: 5,25- 12,5mg/6 jam	
	Sirup		

Obat	Formulasi	Dosis	Kondisi yang membutuhkan penyesuaian dosis	
		6,25mg/5ml		
Antihistamin H1 generasi kedua				
Setirizin	Tablet 5,10mg	Usia tahun: 10mg/ jam	≥6	Gangguan hepar dan ginjal
	Sirup 5mg/ml	Usia 6tahun: 5mg/24 jam	2-	
		Usia 6 bulan- 2 tahun: 2,5mg/24 jam	2-	
Loratadin	Tablet 10mg Suspensi	Usia tahun: 10mg/24 jam	≥6	Gangguan hepar dan ginjal
		Usia 2-9	2-9	

Obat	Formulasi	Dosis	Kondisi yang membutuhkan penyesuaian dosis	
	5mg/ml	tahun:		
		5mg/24 jam		
Desloratadin	Tablet 2,5;5mg	Usia tahun: 5mg/24 jam	≥12	Gangguan hepar dan ginjal
	Sirup 5mg/ml	Usia tahun: 2,5mg/24 jam	6-12	
		Usia tahun: 1,25mg/24 jam	1-6	
			6-12	
		Usia bulan: 1mg/24 jam		

Pilihan pengobatan lain dan terapi adjuvan yang dapat diberikan untuk pasien urtikaria adalah:

2.1.7.2 Omalizumab

Omalizumab merupakan antibodi monoklonal rekombinan yang berasal dari manusia dan berperan sebagai antibodi anti-IgE, bekerja dengan mencegah ikatan IgE ke sel reseptor.^{2,21} Mekanisme kerja omalizumab masih belum sepenuhnya diketahui, namun Kaplan, dkk menyebutkan mekanisme aksi omalizumab pada terapi CSU adalah dengan mengurangi IgE bebas dan reseptor IgE, menghambat ikatan IgE ke subunit α Fc ϵ RI dengan berkompetisi langsung dengan IgE dalam mengikat Fc ϵ RI, mengurangi kemampuan sel mast untuk melepaskan histamin, memulihkan basopenia dan fungsi reseptor IgE pada basofil, mengurangi aktivitas autoantibodi IgG terhadap IgE dan reseptornya, mengurangi aktivitas intrinsik IgE abnormal, mengurangi autoantibodi IgE terhadap antigen atau suatu autoantigen yang tidak diketahui, dan mengurangi koagulasi abnormal yang berkaitan dengan aktivitas penyakit secara *in vitro*.^{18,20}

Efektivitas omalizumab pada terapi CSU telah dilaporkan pada uji klinis fase II dan III serta meta-analisis. Suatu uji klinis fase III mengamati pasien CSU/ CindU sedang sampai berat yang tidak berespon terhadap terapi standar, diberikan omalizumab dengan dosis 75mg, 150mg, atau 300mg selama 12-24 minggu, didapatkan pengurangan ISS (*Itch Severity Score*) dalam 12 minggu pengobatan.

Dosis efektif omalizumab yang dapat diberikan pada urtikaria sebesar 150-300mg/ bulan didapatkan rerata perbaikan gejala dalam 1-2 minggu. Efek samping yang dapat terjadi adalah nasofaringitis, sinusitis, infeksi saluran napas atas, nyeri kepala, dan batuk. Risiko reaksi anafilaksis mungkin terjadi pada 2 jam setelah pemberian omalizumab, sehingga pemantauan ketat diperlukan.²¹

2.1.7.3 Siklosporin

Siklosporin merupakan salah satu obat golongan inhibitor kalsineurin. Siklosporin direkomendasikan oleh pedoman EAACI sebagai terapi lini keempat pada pasien CSU yang resisten terhadap antihistamin H1 dan omalizumab, namun penggunaannya masih *off-label*.² Mekanisme kerja siklosporin adalah sebagai imunosupresan yaitu menghambat atau melemahkan aktivasi sel T yang dimediasi oleh antigen dengan memblok kaskade persinyalan reseptor sel T, namun tidak menghambat transduksi sinyal limfosit T fase awal.^{21,23} Siklosporin juga bekerja dengan mengganggu pelepasan mediator sel mast seperti leukotrien C4, mengganggu aktivitas TNF- α , dan menginhibisi akumulasi neutrofil.²¹

Dosis yang direkomendasikan yaitu 3,5-5mg/kgBB/hari selama 1-3 bulan dan dievaluasi ulang penggunaannya setiap 3-6 bulan memberikan perbaikan gejala urtikaria berat pada sebagian besar pasien.^{4,20} Siklosporin tidak bisa direkomendasikan sebagai

terapi standar pada urtikaria karena tingginya insidensi efek samping, namun rasio risiko dan manfaatnya lebih baik dibandingkan penggunaan kortikosteroid jangka panjang.^{2,20}

Efek samping yang sering ditimbulkan adalah gejala gastrointestinal (mual, muntah, anoreksia, diare), nyeri kepala, hipertensi, hipomagnesemia, letargi, tremor, parestesi, hipertrikosis, hipertrofi gingiva, dan insufisiensi ginjal.²³

2.1.7.4 Kortikosteroid

Kortikosteroid oral digunakan sebagai terapi *rescue* dan efektif untuk mengurangi gejala urtikaria pada dosis tinggi yaitu setara dengan prednison 0,5mg/kgBB/hari diberikan selama 1-3 hari untuk angioedema pada CU. Penggunaan jangka panjang harus dihindari oleh karena risiko adanya efek samping.

2.1.7.5 Rituksimab

Rituksimab merupakan antibodi monoklonal terhadap CD20. Mekanisme aksi rituksimab pada pasien CSU adalah mencegah produksi autoantibodi. Belum ada uji klinis acak terkontrol yang meneliti rituksimab pada CSU. Pengamatan yang dilakukan pada urtikaria akibat tekanan, dosis sebesar 375mg/m²/minggu intravena didapatkan rerata perbaikan dalam 1 minggu, dengan remisi lebih dari 1 tahun dan setelahnya gejala akan lebih mudah diterapi oleh antihistamin. Namun, belum ada uji klinis acak yang meneliti rituksimab pada CSU.²¹

2.1.7.6 Inhibitor *Tumor Necrosis- α* (inhibitor TNF- α)

Etanercept, infliximab, dan adalimumab digunakan untuk terapi CSU atau urtikaria vaskulitis berdasarkan hipotesis bahwa TNF mungkin memiliki peran penting dalam beberapa tipe urtikaria. Sebuah seri kasus melaporkan *etanercept* 2x25mg/minggu secara subkutan bermanfaat untuk mengobati *delayed pressure urticaria*, didapatkan perbaikan gejala dan tidak muncul gejala sampai hari ke-5 terapi.

Efek samping inhibitor TNF- α yang mungkin terjadi seperti tuberkulosis, infeksi jamur, limfoma, dan keganasan dilaporkan. Pengobatan ini tidak direkomendasikan untuk CSU karena kurangnya bukti yang mendukung keamanan dan efikasi terapi, serta belum adanya uji klinis yang membandingkan inhibitor TNF- α dengan omalizumab yang sudah teruji keamanan dan efikasinya untuk urtikaria.²¹

2.1.7.7 Metotreksat

Metotreksat merupakan salah satu agen metabolismik yang sering digunakan dalam bidang dermatologi. Metotreksat merupakan analog sintetik folat yang secara kompetitif menginhibisi dihidrofolat reduktase sehingga menghambat metabolisme asam folat dan berperan sebagai terapi imunosupresan atau antiinflamasi. Beberapa laporan dan seri kasus telah melaporkan efektivitas metotreksat dalam mengurangi gejala

pasien CSU dengan ketergantungan steroid, *delayed pressure urticaria*, dan CSU autoimun, namun secara umum bukti efektivitas metotreksat pada urtikaria masih sangat rendah.^{20,21} Sebuah uji klinis acak di India menyimpulkan pemberian metotreksat 7,5-15mg/ minggu peroral selama 3 minggu sampai 3 bulan pada urtikaria kronik refrakter tidak menunjukkan manfaat yang signifikan.²¹

2.1.7.8 Mikofenolat mofetil (MMF)

Mikofenolat mofetil merupakan agen imunomodulator etil ester yang biasanya digunakan untuk beberapa kondisi dermatosis secara *off-label*. Mekanisme MMF sebagai imunomodulator pada urtikaria kronik autoimun dan urtikaria idiopatik masih belum sepenuhnya diketahui, diduga dengan menginhibisi produksi autoantibodi terhadap Fc ϵ RI dan/ atau IgE, mengurangi ekspresi molekul adhesi ke sel endotel sehingga menghambat invasi leukosit ke kulit.^{21,23}

Suatu studi klinis melaporkan 9 pasien CSU refrakter yang resisten terhadap antihistamin dan/ atau steroid, pemberian 2x1000mg MMF selama 12 minggu secara peroral mengurangi skor UAS dan mengendalikan aktivitas penyakit bahkan tanpa steroid. Sebuah studi retrospektif pada 19 pasien dengan urtikaria autoimun dan urtikaria idiopatik kronik menunjukkan 89% pasien

dengan gejala terkontrol selama 14 minggu pemberian MMF dosis 1000-6000mg/ hari dalam dosis terbagi.²¹

Efek samping yang mungkin didapatkan adalah gejala gastrointestinal seperti diare.^{21,23} Namun, MMF tidak direkomendasikan untuk diberikan sebagai terapi CSU/ CIndU oleh karena bukti ilmiah yang masih kurang, efek terapeutik yang diragukan, harga mahal, dan efek samping yang ditimbulkan.²¹

2.1.7.9 Antagonis Reseptor Leukotrien (LTRA)

Leukotrien merupakan mediator proinflamasi biologis yang kuat dan diproduksi dalam tubuh dari asam arakidonat oleh enzim 5-lipoksigenase dan dibagi menjadi leukotrien lantai sulfur dan leukotrien non-sisteinil sesuai dengan struktur kimianya. Mediator ini disintesis terutama dalam sel-sel dari sistem kekebalan tubuh bawaan (leukosit, polimorfonuklear, makrofag, sel mast) Leukotrien sisteinil berperan dalam meningkatkan dan mempertahankan respon inflamasi kronis pada penyakit pernapasan dan kulit karena alergi melalui efeknya pada kemotaksis, vasodilatasi, dan edema. Antagonis leukotrien atau antileukotrien adalah obat yang menghambat leukotrien terdiri dari montelukast, zafirlukast, dan pranlukast.²⁴

Chronic Spontaneous Urticaria yang sulit terkontrol hanya dengan antihistamin memiliki kecurigaan keterlibatan peran mediator lain selain histamin (kinin, prostaglandin, leukotrien)

yang bertanggung jawab terhadap terjadinya gejala urtikaria yang tidak terkontrol dengan antihistamin. Leukotrien sisteinil (LTC4, LTD4, LTE4) merupakan mediator proinflamasi poten yang dapat diinhibisi oleh LTRA. Leukotrien menyebabkan vasopermeabilitas dan vasodilatasi pada urtikaria, sehingga antagonis reseptor leukotrien diharapkan dapat bermanfaat untuk terapi urtikaria. Pedoman CSU oleh *British Society for Allergy and Clinical Immunology* (BSACI) dan *The American Consensus Document* merekomendasikan pemberian LTRA sebelum pemberian omalizumab dan siklosporin. Studi terbaru, pemberian kombinasi LTRA dosis 10mg/hari peroral selama 2-4 minggu dengan antihistamin menunjukkan manfaat. Terdapat bukti yang telah dipublikasikan bahwa kombinasi montelukast dengan antihistamin H1 generasi kedua mungkin lebih efektif daripada menggunakan antihistamin H1 generasi kedua saja pada pasien dengan CSU.²⁵ Tersedia data yang lebih sedikit terkait *inducible urticaria*, walaupun terdapat beberapa bukti efektifitas pada *delayed pressure urticaria*; dan beberapa anggota *Guideline Development Group* (GDG) mencoba montelukast pada orang dengan berbagai urtikaria yang dapat diinduksi (*inducible urticaria*).²⁵

Montelukast dapat diresepkan di pelayanan kesehatan primer tanpa pemantauan tes darah, namun harus hati-hati terhadap

efek samping neuropsikiatri yang mungkin terjadi pada sebagian kecil pasien, terutama pada anak-anak.²⁵

2.1.7.10 Antihistamin H2

Antihistamin H2 merupakan golongan obat yang berikatan dengan reseptor histamin H2 yang banyak ditemukan di sel gaster. Antihistamin H2 biasanya digunakan pada ulkus peptikum, gastroesophageal reflux disease (GERD), dan dispepsia. Sebuah tinjauan sistematis menyimpulkan bahwa kombinasi antihistamin H1 dan H2 pada pasien CSU menunjukkan perbaikan klinis dibandingkan antihistamin H1, meskipun bukti ilmiah masih minimal. Mekanisme sinergi antara antihistamin H1 dan H2 masih diperdebatkan, namun penyebab yang dimungkinkan terkait dengan efek farmakokinetik dimana antihistamin H2 menyebabkan peningkatan antihistamin H1 pada plasma, sehingga antihistamin H2 dipertimbangkan untuk terapi urtikaria.²¹

Sebuah uji klinis pada pasien CSU yang mendapatkan terfenadin dan ranitidin sebagai adjuvan menunjukkan hasil yang lebih baik dalam hal berkurangnya keluhan gatal dibandingkan pemberian terfenadin saja.²¹ Antihistamin H2 yang dapat dipertimbangkan sebagai terapi adjuvan adalah ranitidin 150-300mg/hari peroral. Namun, oleh karena mayoritas uji klinis dan beberapa laporan kasus tidak menunjukkan manfaat yang cukup dengan penambahan terapi antihistamin H2 sehingga antihistamin

H2 tidak termasuk dalam terapi primer berdasarkan pedoman EAACI.²¹

Efek samping yang dapat ditimbulkan adalah hipotensi, nyeri kepala, pusing, diare, ruam kulit, ginekomastia, hilang libido, dan hipotensi.²¹

2.1.7.11 Dapson

Dapson merupakan antibiotik golongan sulfonamid yang memiliki sifat bakteriostatik dan antiinflamasi, sering digunakan pada morbus hansen dan beberapa infeksi jamur seperti aktinomisetoma dan rinosporidiosis.²⁵ Dapson telah digunakan pada beberapa penelitian sebagai terapi adjuvan untuk CSU.

Mekanisme kerja dapson pada urtikaria adalah dengan menekan aktivitas prostaglandin dan leukotrien, inhibisi pelepasan mediator proinflamasi (IL-8, PGD2, dan TNF- α) mempengaruhi pelepasan atau fungsi dari enzim lisosomal neutrofil, mengganggu adhesi neutrofil yang dimediasi integrin, inhibisi perekrtutan neutrofil.²¹

Sebuah penelitian uji klinis acak yang terdiri dari 22 pasien CSU yang diterapi dengan dapson 100mg/hari selama 6 minggu menunjukkan hasil yang baik dalam mengontrol gejala urtikaria dan gatal. Kombinasi dapson dengan antihistamin menunjukkan berkurangnya skor UAS dengan remisi sempurna pada beberapa kasus.²¹

Efek samping dapson berupa methemoglobinemia, neuropati perifer, dan hepatotoksisitas. Sebelum memulai terapi penting untuk memeriksa apakah terdapat defisiensi G6PD (*glucose-6 phosphate dehydrogenase*) oleh karena kaitannya dengan efek samping yang ditimbulkan dapson. Ketersediaan bukti ilmiah yang terbatas dan kemungkinan adanya efek samping serius, pedoman EAACI tidak merekomendasikan penggunaan dapson untuk terapi CSU/ CIndU.^{21,26}

2.1.7.12 Sulfasalazin (SSZ)

Sulfasalazin merupakan obat antirheumatik (DMARD = *Disease Modifying Antirheumatic Drug*) yang digunakan untuk kondisi autoimun seperti arthritis rheumatoid dan *inflammatory bowel disease*.²⁷

Mekanisme aksi SSZ pada CSU terkait dengan pelepasan adenosin, mengurangi sintesis leukotrien dan prostaglandin, inhibisi degranulasi sel mast yang diperantarai IgE, serta inhibisi proliferasi fase awal dan diferensiasi limfosit B.²¹

Sebuah studi retrospektif dari 39 pasien CSU refrakter terhadap antihistamin dan terapi lain diberikan SSZ sebagai terapi adjuvan, dengan dosis inisial 500mg/ hari kemudian ditingkatkan per minggu sampai dengan 2000mg/ hari (mencapai 3000mg/ hari pada 15 pasien) apabila dapat ditoleransi. Hasilnya didapatkan

perbaikan pada 84% pasien dalam 3 bulan dengan rerata terapi 74 minggu.

Terapi dengan SSZ dapat dimulai dengan dosis 500mg 1-2 kali per hari, dan dapat ditingkatkan secara gradual sampai 1gram/ 12 jam. Efek samping yang dapat ditimbulkan antara lain mual, nyeri kepala, leukopenia ringan dan transien, dan agranulositosis.²¹

2.1.7.13 Fototerapi

Fototerapi menggunakan psoralen dengan ultraviolet A (PUVA) atau *narrow band* UVB (NBUVB) dan UVA bermanfaat pada CSU. Fototerapi dipertimbangkan sebagai pilihan terapi pada pasien yang intoleransi terhadap obat sistemik. Kulit yang secara langsung dipaparkan radiasi ultraviolet mengalami perbaikan yang cukup signifikan. Mekanisme yang diasumsikan adanya mediator dan sel lokal yang berperan sebagai target primer. Meskipun efektivitas NBUVB pada CSU telah dianjurkan pada beberapa penelitian namun mekanisme pastinya masih belum diketahui pasti.²¹

Narrow Band UVB memiliki efek supresi pada respon imun sistemik dan aktivitas sel *natural killer* (NK), proliferasi limfosit, dan regulasi produksi sitokin oleh Th1 (IL-2, IFN- γ) dan Th2 (IL-10). *Narrow Band* UVB juga memiliki efek inhibisi terhadap mediator proinflamasi dan sitokin.²¹

Suatu tinjauan sistematis menyimpulkan NBUVB merupakan modalitas terapi adjuvan pada tatalaksana CSU refrakter. Sebuah uji klinis acak pada 50 pasien CSU refrakter yang menjalani terapi dengan antihistamin H1 dan ketergantungan steroid oral, dilakukan pemberian NVUVB dan PUVA, terdapat perbaikan klinis yang cukup signifikan pada kelompok NBUVB dibandingkan PUVA. Sebuah studi, fototerapi dosis awal 200mJ/cm^2 sebanyak 16 sesi selama 8 minggu ditambah dengan terapi antihistamin menunjukkan perbaikan skor UAS dibandingkan terapi antihistamin saja.²¹ Menurut Berroeta, dkk, median sesi fototerapi pada pasien CSU adalah 22 sesi, dengan frekuensi 3 kali/ minggu, dimulai dengan dosis eritema minimal kemudian ditingkatkan 10-20% setiap visit, dan dosis medium 1238mJ/cm^2 .²⁸ Efek samping yang dapat ditimbulkan adalah eritema, pruritus, dan vesikulasi.²¹

2.1.7.14 Terapi serum autolog (*Autologous Serum Therapy/ AST*)

Sebanyak 30-50% pasien dengan CSU memiliki autoantibodi yang berikatan dengan Fc ϵ RI subunit α pada basofil atau sel mast yang akan memproduksi histamin dan IgE. Penelitian menurut Hide, dkk melaporkan bahwa injeksi ASST secara intrakutan akan menyebabkan reaksi hipersensitivitas cepat pada pasien CSU yang menandakan CSU autoimun atau autoreaktif. Pasien dengan CSU autoimun memiliki keluhan gatal atau urtikaria

dan gejala sistemik berat lainnya terkait dengan penyakit autoimun lain yang dideritanya.

Penelitian menurut Nageswaramma, dkk melaporkan 50 pasien CSU dengan ASST positif dan negatif, diberikan injeksi *Autologous Serum Therapy* (AST) per minggu selama 9 minggu kemudian 12 minggu. Gejala urtikaria berkurang pada minggu ke-4 dan penggunaan antihistamin berkurang 100% dari awal pada kedua kelompok.²⁹

Dosis AST yang dapat digunakan adalah 0,05ml/kgBB/minggu secara intramuscular selama 4-7 minggu. Terapi AST pada CSU autoimun merupakan salah satu modalitas terapeutik yang tidak mahal, efektif, dan efek samping yang minimal yaitu nyeri pasca suntikan.²¹

2.2 Vitamin D

2.2.1 Definisi

Vitamin D merupakan salah satu antioksidan, prekursor hormon steroid alami yang dapat berasal dari non-tumbuhan maupun dihasilkan oleh tubuh manusia.³⁰ Vitamin D merupakan vitamin larut lemak, memiliki 2 bentuk utama yaitu *ergocalciferol* (vitamin D₂) yang berasal dari tumbuhan serta *cholecalciferol* (vitamin D₃) yang berasal dari makanan hewani (minyak hati ikan kod, ikan salmon, tuna, makarel, kuning telur, hati, keju, susu, daging merah) dan disintesis di kulit manusia dengan bantuan sinar

matahari.³¹ Vitamin D3 juga dapat disintesis di epidermis dari prekursor molekul 7-dehidrokolesterol (provitamin D3) dengan bantuan sinar ultraviolet dengan rentang panjang gelombang 290-320 nm.¹

Vitamin D secara umum berperan dalam absorpsi kalsium dan fosfor di usus, mengurangi kehilangan kalsium di urin, meregulasi metabolisme kalsium dalam tulang, serta menstimulasi mineralisasi matriks tulang, sehingga membantu menjaga kadar serum mineral tersebut normal dalam darah serta berperan dalam kesehatan tulang. Selain itu, vitamin D juga berperan dalam meregulasi pertumbuhan sel, perbaikan jaringan, pencegahan penyakit seperti autoimun dan infeksi, diekspresikan pada jaringan otot, kulit, organ endokrin, sistem saraf, serta sebagai imunomodulator.^{30,32,33}

Faktor yang mempengaruhi kadar serum vitamin D yaitu asupan peroral, paparan sinar matahari, sosiodemografi, jenis kulit menurut Fitzpatrick, usia, jenis kelamin, antropometri, aktivitas fisik, asupan alkohol, dan polimorfisme genetik seperti yang ditunjukkan pada tabel 5.

Tabel 5. Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar serum vitamin D^{32,34}

Variabel	Hasil
Asupan oral	<i>Recommended Dietary Allowance (RDA)</i> vitamin D untuk bayi usia 0-12 bulan adalah 400 IU/ hari; sedangkan usia 1-70 tahun adalah 600 IU/ hari, dan usia >70 tahun adalah 800 IU/ hari
Paparan sinar matahari	Paparan radiasi UVB seluruh tubuh mencapai dosis eritema minimal (sampai dengan berwarna merah muda cerah) selama 15-20 menit setara dengan produksi vitamin D 10.000 IU; kadar vitamin D lebih tinggi dengan peningkatan waktu yang dihabiskan di luar ruangan
Aktivitas fisik	Kadar 25(OH)D yang lebih tinggi dengan peningkatan aktivitas fisik

Garis Lintang	Kadar vitamin D yang lebih tinggi di garis lintang yang lebih rendah
Musim	Kadar vitamin D lebih rendah selama musim dingin
Jenis kulit Fitzpatrick	Kadar vitamin D lebih rendah pada kulit yang lebih gelap
Usia	Kadar vitamin D cenderung lebih rendah pada individu dengan usia lebih tua
Jenis Kelamin	Kadar vitamin D pada wanita lebih rendah
IMT (Indeks Massa Tubuh)	Kadar vitamin D lebih rendah dengan IMT lebih tinggi
Asupan alkohol	Kadar vitamin D lebih rendah dengan asupan berlebihan
	Kadar vitamin D lebih tinggi dengan asupan sedang
Polimorfisme genetik	Kadar vitamin D lebih tinggi dengan rs7041, dan level vitamin D lebih rendah dengan rs458

The Endocrine Society, the National and International Osteoporosis Foundation, dan the American Geriatric Society menyimpulkan status vitamin D seperti tertera pada tabel 6.

Tabel 6. Status Vitamin D

Status Vitamin D	Kadar Vitamin D
Defisiensi	<20ng/ml (49,9nmol/L)
Inadekuat	20-30ng/ml (49,9-74,9nmol/L)
Normal/ adekuat	40-60ng/ml (99,8-149,8nmol/L)
Toksik	>150ng/ml (>325nmol/L)

2.2.2 Metabolisme

Vitamin D terdiri dari 2 bentuk yaitu vitamin D2 (*ergocalciferol*) yang berasal dari tumbuhan dan jamur dan vitamin D3 (*cholecalciferol*) yang berasal dari hewan. Vitamin D3 juga dapat disintesis di epidermis dari protein prekursor 7-dehidrokolesterol (provitamin D3) dengan bantuan UVB dengan rentang panjang gelombang 290-320 nm.^{1,33,35,36} Vitamin D (D2 dan D3) yang berasal dari kulit dan makanan akan didistribusikan ke sirkulasi sistemik melalui ikatan dengan albumin, lipoprotein, dan *vitamin-D binding protein* (VDBP).³⁷ Sebagian besar vitamin D dalam tubuh akan dihantarkan dalam bentuk inaktif (kalsidiol) oleh DBP ke dalam hepar. Vitamin D kemudian akan dikonversi menjadi 25-dihidroksivitamin D (kalsidiol atau 25(OH)D) di hepar, yang merupakan suatu bentuk inaktif intermediet dan dikode oleh

alel CYP2R1. Kalsidiol (25(OH)D) akan dibawa oleh VDBP menuju ke ginjal kemudian diendositosis oleh reseptor megalin di tubulus proksimal ginjal, lalu dikonversikan ke dalam bentuk aktif yaitu kalsitriol (1,25-dihidroksi vitamin D atau 1,25(OH)2D) dengan bantuan 1α -hidroksilase yang dikode oleh alel CYP27B1. Hidroksilasi kalsidiol menjadi kalsitriol diatur oleh hormon paratiroid (PTH), kadar kalsium dan fosfat.³⁵ Pasien dengan kelainan ginjal memiliki kadar DBP yang sangat rendah karena ginjal akan mengekskresikan protein, sehingga pada pasien dengan gangguan ginjal memiliki metabolit vitamin D aktif yang rendah dengan/ tanpa defisiensi pada serum vitamin D karena kadar vitamin D bebas dapat normal.^{38,39}

Kalsitriol (1,25(OH)2D) berikatan dengan reseptor vitamin D (VDR) yaitu reseptor hormon yang berada di inti sel. Reseptor vitamin D (VDR) merupakan faktor transkripsi yang meregulasi ekspresi gen dan memediasi aktivitas biologis. Reseptor vitamin D (VDR) merupakan kelompok besar dari reseptor hormon di inti sel yang meliputi glukokortikoid, mineralokortikoid, hormon seks, hormon tiroid, metabolit vitamin A atau retinoid, VDR tersebar di sebagian besar sel, tidak hanya tulang, usus, dan ginjal yang berkaitan dengan homeostasis mineral, dan tidak terbatas pada jaringan yang menjadi target dari vitamin D. Reseptor vitamin D yang berikatan dengan kalsitriol memiliki ikatan heterodimer

dengan reseptor hormon inti sel lainnya sehingga kerja kalsitriol berkaitan dengan proses fisiologis dan patologis tubuh.³⁸

2.2.3 Sediaan

Suplemen vitamin D tersedia dalam berbagai bentuk sediaan yaitu tablet, kapsul, tablet *effervescent*, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup, maupun intravena. Dosis yang tersedia dipasar dimulai dari 400 IU, 1000 IU, 2000 IU, 5000 IU, 10.000 IU dan 300.000 IU seperti pada gambar 11.⁴⁰



Gambar 11. Sediaan vitamin D dipasaran.⁴⁰

2.2.4 Efek samping

Jumlah vitamin D yang berlebihan bersifat toksik. Vitamin D berfungsi meningkatkan penyerapan kalsium di saluran pencernaan, toksisitas vitamin D menyebabkan hiperkalsemia yang nyata (kadar kalsium total $>11,1$ mg/dL, melebihi kisaran normal yaitu 8,4 hingga 10,2 mg/dL), hiperkalsiuria, dan kadar serum 25(OH)D yang tinggi (biasanya lebih dari 375 nmol/l [150 ng/mL]). Hiperkalsemia dapat menyebabkan mual, muntah, kelemahan otot, gangguan neuropsikiatri, nyeri, kehilangan nafsu makan, dehidrasi, poliuria, rasa haus yang berlebihan, dan batu ginjal.

Toksisitas vitamin D dalam kasus ekstrim dapat menyebabkan gagal ginjal, pengapuran jaringan lunak di seluruh tubuh (termasuk pada pembuluh koroner dan katup jantung), aritmia jantung, dan bahkan kematian. Toksisitas vitamin D disebabkan oleh konsumsi suplemen makanan yang mengandung vitamin D dalam jumlah berlebihan karena kesalahan produksi, konsumsi yang tidak tepat atau dalam jumlah berlebihan, atau kesalahan resep dokter.

Para ahli banyak yang tidak percaya bahwa paparan sinar matahari berlebihan menyebabkan keracunan vitamin D karena aktivasi termal previtamin D3 di kulit menimbulkan berbagai bentuk non-vitamin D yang membatasi pembentukan vitamin D3.

Beberapa vitamin D3 juga diubah menjadi bentuk nonaktif. Namun, seringnya penggunaan *tanning bed*, yang menggunakan radiasi UV buatan, dapat menyebabkan kadar 25(OH)D jauh di atas 375–500 nmol/L (150–200 ng/mL).

Kombinasi asupan kalsium yang tinggi (sekitar 2.100 mg/hari dari makanan dan suplemen) dengan vitamin D dalam jumlah sedang (sekitar 19 mcg [765 IU]/hari dari makanan dan suplemen) meningkatkan risiko batu ginjal sebesar 17% selama 7 tahun di antara 36.282 wanita pascamenopause yang secara acak diminta untuk mengonsumsi 1.000 mg/hari kalsium dan 10 mcg (400 IU)/hari vitamin D atau placebo. Namun, uji klinis lain yang lebih singkat (dari 24 minggu hingga 5 tahun), pemberian suplementasi vitamin D saja atau dengan kalsium pada orang dewasa, menemukan risiko lebih besar terjadinya hiperkalsemia dan hiperkalsiuria, namun tidak pada batu ginjal.

The Food and Nutrition Board (FNB) menetapkan kadar tertinggi untuk vitamin D yang dapat ditoleransi (*Tolerable Upper Intake Levels*) pada tahun 2010 seperti pada tabel 7.

Tabel 7. *Tolerable Upper Intake Levels* untuk Vitamin D⁴⁵

Usia	Laki-Laki	Perempuan	Kehamilan	Laktasi
0-6 bulan	25mcg (1.000IU)	25mcg (1.000IU)		
7-12	38mcg	38mcg		

bulan	(1.500IU)	(1.500IU)		
1-3	63mcg	63mcg		
tahun	(2.500IU)	(2.500IU)		
4-8	75mcg	75mcg		
tahun	(3.000IU)	(3.000IU)		
9-18	100mcg	100mcg	100mcg	100mcg
tahun	(4.000IU)	(4.000IU)	(4.000IU)	(4.000IU)
+19	100mcg	100mcg	100mcg	100mcg
tahun	(4.000IU)	(4.000IU)	(4.000IU)	(4.000IU)

The Food and Nutrition Board mencatat bahwa asupan vitamin D yang lebih rendah dari UL dapat memiliki efek buruk pada kesehatan seiring berjalannya waktu, meskipun tanda-tanda dan gejala toksisitas tidak mungkin terjadi pada asupan harian di bawah 250 mcg (10.000 IU). Oleh karena itu, FNB merekomendasikan untuk menghindari kadar serum 25(OH)D di atas sekitar 125–150 nmol/L (50–60 ng/mL). Namun, kadar serum yang lebih rendah lagi (sekitar 75–120 nmol/L [30–48 ng/ mL]) dikaitkan dengan peningkatan angka kematian karena semua penyebab mortalitas seperti, risiko kanker di beberapa tempat (misalnya pankreas), risiko kejadian kardiovaskular, dan jumlah jatuh dan patah tulang pada orang lanjut usia.⁴⁵

2.2.5 Peran Vitamin D pada Urtikaria

Vitamin D memiliki fungsi esensial untuk homeostasis tulang dan mineral, namun vitamin D juga memiliki fungsi regulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel, serta memiliki sifat imunoregulator dan antiinflamasi. Vitamin D saat ini banyak dipertimbangkan sebagai terapi adjuvan penyakit yang terkait imunitas seperti kanker, penyakit kardiovaskular, artritis, dan penyakit autoimun. Mekanisme efek suplementasi vitamin D pada urtikaria masih terus dikembangkan hingga saat ini karena efeknya pada pasien CSU di beberapa penelitian menunjukkan hasil yang baik.^{33,34}

Kulit memberikan pertahanan lini pertama kepada pejamu sehingga memiliki sistem imun yang kompleks. Sel dendritik, sel langerhans, sel mast, limfosit B dan T, dan keratinosit merupakan kompartemen imunitas kulit. Sel langerhans merupakan bagian khusus dari sel dendritik yang jumlahnya melimpah pada epidermis. Sistem kekebalan kulit memberikan imunitas terhadap patogen (bakteri, virus, protozoa, dll) dan antigen (protein, polisakarida, glikoprotein, dll). Variasi sel imun (sel T, sel B, *antigen-presenting cells* (APC)) dan biomolekul (sitokin, kemokin) terkait dengan jaringan imunitas. Sel imun seperti APC, sel T, sel B, sel *natural killer* (sel NK) mengandung VDR yang memiliki afinitas tinggi untuk pengikatan efektif vitamin D.

Kalsitriol atau vitamin D dalam bentuk aktif bertindak sebagai agen strategis dalam pengaturan homeostasis sistem imun. Vitamin D sebagai imunomodulator menjaga keseimbangan aksi imunostimulator dan imunoregulator pada imunitas bawaan dan adaptif, dengan mengurangi sitokin pro inflamasi, mempengaruhi VDR di nukleus dan plasma membran sel epitel, sel mast, monosit, makrofag, limfosit T dan B, serta sel dendritik. Sel imun seperti APC, sel T, sel B, sel *natural killer* (sel NK) mengandung VDR yang memiliki afinitas tinggi untuk pengikatan efektif vitamin D.³³ Sedangkan peran vitamin D sebagai imunoregulator bekerja dengan menyeimbangkan Th1, Th2, Th17/ Treg pada imunitas adaptif dari yang bersifat proinflamasi menjadi antiinflamasi.³³⁻³⁵.

Reseptor vitamin D (VDR) bersama dengan enzim yang dimetabolisme diekspresikan oleh berbagai sel imun seperti limfosit, monosit, sel T, sel B, APC, makrofag, dan sel dendritik. Vitamin D berespon terhadap imunitas bawaan dan adaptif dengan memberikan imunomodulasi monosit, makrofag, sel dendritik (DC), dan limfosit T dan B. Kompleks kalsitriol-VDR memodulasi imunitas alamiah dengan mengontrol maturasi dan aktivasi sel NKT dan sel NK, produksi IL-2, IL-4, IFN- γ , meningkatkan kadar IL-1 β , IL-8, menghambat aktivitas fagositosis neutrofil dan makrofag, mendukung polarisasi makrofag M2 sehingga berpotensi menghasilkan sitokin anti inflamasi IL-10, TGF- β , menghambat

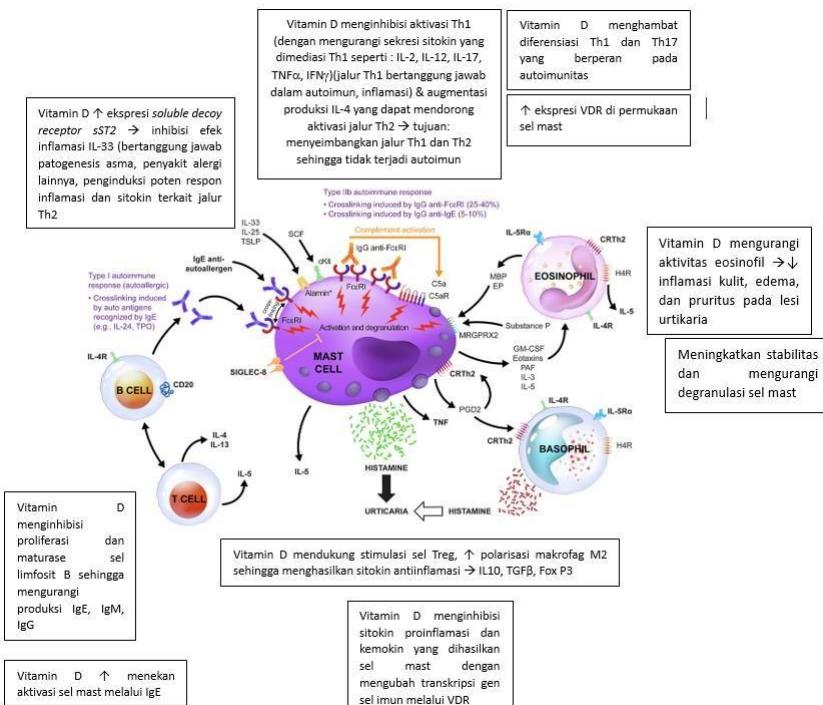
ekspresi sitokin proinflamasi (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, dan TNF- α).^{32,33} Kehadiran VDR pada sel imun seperti makrofag, sel dendritik, sel T dan B mendorong aksi imunomodulator dari vitamin D sehingga menghasilkan efek anti inflamasi, kapasitas tolerogenik, dan mencegah autoimunitas.^{32,33}

Vitamin D dalam bentuk aktif atau kalsitriol pada sistem imun adaptif akan mendorong limfosit T ke polarisasi Th2 dengan meningkatkan kadar sitokin antiinflamasi (IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, TGF- β) yang bertanggung jawab terhadap penyakit alergi dan *antibody-mediated*; menginhibisi perkembangan sel Th1 dengan mengurangi sekresi sitokin dimediasi Th1 seperti IL-2, IL-12, TNF α , IFN γ yang bertanggung jawab terhadap terjadinya penyakit autoimun dan inflamasi; menginhibisi aktivasi Th17 yang dimediasi oleh sitokin IL-17, IL-21, IL-22, dimana Th1 dan Th17 berperan pada mekanisme autoimunitas dan inflamasi pada CSU; menghambat sitokin proinflamasi (IL-17, IL-6, IL-2, IL3, IFN- γ , TNF- α , hs-CRP), efek inhibisi terhadap maturasi sel dendritik dengan mencegah prekursor sel B untuk menjadi sel plasma serta menginhibisi proliferasi dan maturasi sel limfosit B sehingga mengurangi produksi IgE, IgM, dan IgG, hal ini bermanfaat untuk mengurangi pengikatan IgG anti-Fc ϵ RI dan IgE ke Fc ϵ RI di permukaan sel mast sehingga lebih lanjut dapat mengurangi terjadinya patofisiologi CSU autoimun tipe 1 dan 2b, selain itu juga

dapat menekan aktivasi sel mast melalui penghambatan produksi IgE; memfasilitasi pembentukan sel T regulator (Treg) yang menghasilkan sitokin antiinflamasi seperti IL-10, TGF β , dan FoxP3 sehingga berperan dalam pengendalian proses peradangan dan mencegah kerusakan jaringan.¹⁰ Vitamin D juga memiliki efek inhibisi terhadap sifat inflamasi IL-33 yang dihasilkan sebagai respon terhadap alergen atau polutan yang dapat menempel pada permukaan sel mast dan berkontribusi terhadap aktivasi dan degranulasi sel mast. Vitamin D mengurangi aktivitas eosinofil pada urtikaria yang bertanggung jawab terhadap inflamasi kulit, edema, dan pruritus pada lesi urtikaria. Vitamin D dapat menginhibisi sitokin proinflamasi dan kemokin yang dihasilkan sel mast dengan mengubah transkripsi gen sel imun melalui VDR.³³⁻³⁷ Selain itu kalsitriol juga dapat meningkatkan ekspresi VDR pada sel mast. Reseptor vitamin D kemudian akan berikatan dengan reseptor LYN dan memblok interaksi dengan Fc ϵ RI sehingga melemahkan fosforilasi SYK sehingga menghambat aktivasi dan degranulasi sel mast. Reseptor vitamin D juga berikatan dengan promoter TNF α sehingga hampir mengurangi keseluruhan ekspresi TNF α yang dilepaskan oleh sel mast. Penelitian lain menyebutkan bahwa suplementasi vitamin D dapat menginhibisi produksi VEGF yang diproduksi secara tidak langsung oleh sel mast sehingga mengurangi gejala CSU.³⁸

Rasool dkk membuktikan sebanyak 91,3% pasien CSU mengalami defisiensi kadar vitamin D dalam tubuh, memungkinkan adanya peran defisiensi vitamin D3 pada patogenesis dan eksaserbasi CSU.⁴⁰

Mekanisme vitamin D pada urtikaria dapat terlihat pada gambar 12.



Gambar 12. Peran Vitamin D pada Urtikaria³³⁻³⁹

2.3 Suplementasi Vitamin D pada Urtikaria

Pemberian Vitamin D sebagai terapi kombinasi pada pasien urtikaria terutama pasien dengan CSU menunjukkan perbaikan gejala yang lebih baik. Beberapa studi menunjukkan dampak positif dari pemberian suplementasi vitamin D pada pasien CSU yang ditandai dengan perbaikan gejala dan peningkatan kualitas hidup pasien.¹⁰

Penelitian uji acak terkontrol oleh Mony dkk mengemukakan terdapat penurunan signifikan skor UAS 7 dan sitokin inflamasi pada kelompok yang diberikan vitamin D3 60.000 IU/ minggu setelah 12 minggu.³⁶ Penelitian uji acak terkontrol oleh Nabavizadeh, dkk membuktikan suplementasi vitamin D 28.000IU/ minggu (4.000 IU/ hari) selama 12 minggu dapat menurunkan skor USS, menurunkan angka pengobatan, perbaikan skor CU-Q2OL.⁴²

Studi RCT oleh Rasool dkk membagi kelompok ke dalam tiga sub kelompok yang diberikan intervensi berbeda. Sub kelompok A hanya diberikan vitamin D saja, sub kelompok B hanya diberikan terapi standar urtikaria berupa antihistamin dan kortikosteroid sistemik, dan sub kelompok C diberikan terapi standar urtikaria (antihistamin dan kortikosteroid sistemik) ditambah dengan vitamin D sebagai terapi adjuvan. Rata-rata skor VAS pada sub kelompok A, sub kelompok B, dan sub kelompok C secara signifikan menurun dari skor *baseline*. Rerata skor gatal 5-D

pada ketiga sub kelompok juga menunjukkan penurunan yang signifikan dari skor *baseline*. Meskipun ketiga sub kelompok menunjukkan hasil yang baik terhadap intervensi masing-masing, penurunan skor yang paling rendah terdapat pada sub kelompok C yang mendapatkan vitamin D sebagai tambahan terapi standar.¹⁰

Penelitian yang dilakukan oleh Dabas dkk menunjukkan hasil yang berbeda. Studi RCT tersebut membagi pasien secara acak ke dalam 3 kelompok yang diintervensi dengan vitamin D dosis rendah (2000 IU/hari), vitamin D dosis tinggi (60.000 IU/minggu), dan tidak diberi vitamin D. Tidak ada perbedaan signifikan pada rata-rata UAS4 pada 3 kelompok setelah 12 minggu pemberian vitamin D terlepas dari status penggantian vitamin D dan dosis. Namun, pemberian vitamin D menurunkan keparahan gejala pada kebanyakan pasien. Pasien yang awalnya refrakter terhadap antihistamin juga mulai merespon antihistamin dosis regular.¹⁰

Efektivitas vitamin D ditunjukkan melalui penurunan signifikan median skor UAS pada akhir masa suplementasi vitamin D dibandingkan pada saat awal penelitian ($p<0,001$). Selain itu, skor CU Q2oL meningkat dari 38 menjadi 10,8 dari awal hingga 12 minggu masa intervensi ($p<0,001$), yang menunjukkan bahwa terjadi peningkatan yang signifikan terhadap kualitas hidup pasien urtikaria spontan kronis setelah suplementasi vitamin D.¹⁰

Sampai saat ini, tidak ada konsensus mengenai pemberian vitamin D pada pasien urtikaria sehingga sulit untuk menetapkan dosis dan durasi pemberian. Pertimbangan dosis dan durasi pemberian vitamin D pada urtikaria didasarkan oleh kadar vitamin D yang secara signifikan lebih rendah pada pasien, sehingga dosis yang digunakan disesuaikan dengan rekomendasi pengobatan bagi pasien defisiensi vitamin D.¹⁰

Menurut *The Nutritional Medicine Institute* 2022 regimen dosis suplementasi vitamin D yang direkomendasikan untuk pasien urtikaria adalah 600IU/ hari sampai dengan 300.000IU/ bulan (setara dengan kurang lebih 10.000IU per hari) dengan durasi pemberian antara 8-12 minggu dengan evaluasi kadar vitamin D secara rutin.⁴³

Pengobatan vitamin D bagi pasien dengan defisiensi vitamin D, dosis pemberiannya adalah antara 7000-10.000 IU/hari (175-250 mcg/hari) atau 50.000 IU/minggu (1250 mcg/minggu), dengan durasi 1-3 bulan dan *follow up* kadar vitamin D dalam serum minimal 8-12 minggu setelah dosis pertama diberikan.⁴⁴

BAB III

KESIMPULAN

Urtikaria adalah penyakit dengan patogenesis yang kompleks disebabkan oleh banyak faktor pencetus imunologi maupun non imunologi. Dampak terhadap kualitas hidup dan psikologi pasien dengan urtikaria, pilihan terapi urtikaria yang terbatas, menyebabkan efek samping, dan biaya yang kurang terjangkau telah mendorong pengembangan terapi adjuvan baru untuk pasien urtikaria.

Vitamin D merupakan salah satu antioksidan, prekursor hormon steroid alami yang dapat berasal dari hewan, tumbuhan, maupun dihasilkan oleh tubuh manusia. Vitamin D dibuktikan dalam beberapa penelitian berperan sebagai imunomodulator yaitu menjaga keseimbangan aksi imunostimulator dan imunoregulator pada patogenesis urtikaria.

Peran vitamin D sebagai imunomodulator dapat ditunjukkan dengan adanya penurunan konsentrasi sitokin pro-inflamasi setelah suplementasi vitamin D dalam jangka waktu tertentu pada pasien urtikaria, meredakan gejala urtikaria yang ditandai dengan penurunan skor USS, menurunkan angka pengobatan, serta perbaikan skor CU-Q2OL pada beberapa literatur.

Vitamin D berpotensi menjadi terapi yang aman, efektif, dan terjangkau untuk pasien urtikaria namun hingga saat ini masih belum ada panduan standar dosis dan durasi suplementasi vitamin D untuk urtikaria, sehingga masih membutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas dan efikasi suplementasi vitamin D serta efek jangka panjangnya pada pasien urtikaria.

Telah dibacakan pada 28 Juni 2024

Pembimbing,

DR. Dr. Renni Yuniati, Sp. D.V.E, FINSDV, FAADV, MH

DAFTAR PUSTAKA

1. Hide M, Takahagi S, Hiragun T. Urtikaria and Angioedema. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. McGraw-Hill Education; 2019. p. 684–704.
2. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/ EuroGuiderm/APAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77:734–766. doi:10.1111/all.15090
3. Pluta-Kubicz, Marzena, and Zenon Brzoza. 2023. "Chronic Urticaria—Pathogenesis, Diagnostics, Therapy and Influence of Coexisting Angioedema" *Journal of Clinical Medicine* 12, no. 2: 688. <https://doi.org/10.3390/jcm12020688>
4. Grattan CEH, Saini SS. Urtikaria and Angioedema. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L., et al., editors. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018. p. 304–318
5. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nature Reviews Disease Primers*. 2022 Sept 15;8(1):1–22. doi:10.1038/s41572-022-00389-z
6. Sánchez-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 Organization Journal*. 2021 Jun;14(6):1–18. doi:10.1016/j.waojou.2021.100533
7. Liu X, Cao Y, Wang W. Burden of and Trends in Urticaria Globally, Regionally, and Nationally from 1990 to 2019: Systematic Analysis. *JMIR Public Health Surveill* 2023;9:e50114 URL:

- <https://publichealth.jmir.org/2023/1/e50114> doi: 10.2196/50114 PMID: 37883176
8. Cao B, Stevens G, Ho J, Fat DM. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2019 [Internet]. 2020 Dec [cited 2024 Apr 9];1-47. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghe2019_daly-methods.pdf?sfvrsn=31b25009_7 doi:https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghe2019_daly-methods.pdf?sfvrsn=31b25009_7
 9. Jáuregui I, Ortiz de Frutos F, Ferrer M, Giménez-Arnau A, Sastre J, Bartra J, et al. Assessment of severity and quality of life in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(2):80–6.
 10. Izzah N, Akhyar G, Abdiana A. Pengaruh Suplementasi oral vitamin D terhadap penurunan keparahan gejala pada urtikaria spontan kronis: Sebuah Tinjauan Naratif. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*. 2021 Jul 30;2(1):185–94. doi:10.25077/jikesi.v2i1.453
 11. Menaldi SL, Bramono K, Indriatmi W. Ilmu Penyakit Kulit Dan Kelamin. Edisi ke 7. Jakarta: Badan Penerbit FK UI; 2019.
 12. Aslan Kayiran M, Akdeniz N. Diagnosis and treatment of urticaria in primary care. *North Clin Istanb* 2019;6(1):93-99
 13. Clive E. H. Grattan, & Alison V. Sears. (2024). Urticaria. In C. Griffith, J. Barker, T. Bleiker, H. Walayat, & R. Simpson (Eds.), *Rook's Textbook of Dermatology* (10th ed., Vol. 2, p. 42.1-42.20). John Wiley & Sons Ltd.
 14. Peck, G. et al. Global epidemiology of urticaria: increasing burden among children, females and low-income regions. *Acta Derm. Venereol.* 101, adv00433 (2021).

15. Jadhav, R., Alcala, E., Sirota, S. & Capitman, J. Risk factors for acute urticaria in central California. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 18, 3728 (2021).
16. Xiao, Y. et al. The prevalence of atopic dermatitis and chronic spontaneous urticaria are associated with parental socioeconomic status in adolescents in China. *Acta Derm. Venereol.* 99, 321–326 (2019).
17. Rosman, Y. et al. Characterization of chronic urticaria and associated conditions in a large population of adolescents. *J. Am. Acad. Dermatol.* 81, 129–135 (2019).
18. Kaplan A, Lebwohl M, Giménez-Arnau AM, Hide M, Armstrong AW, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy.* 2023;78:389-401. doi:10.1111/all.1560
19. Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia (PERDOSKI). Panduan Keterampilan Klinis Dokter Spesialis Dermatologi dan Venereologi. SS Agnes, Rosita C, Triwayudi D, Keumala W, Mawardi P, Farah R, dkk, editors. Jakarta: PERDOSKI; 2021: p.320
20. Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S, et al. S3 Guideline Urticaria. Part 2: Treatment of urticaria – German-language adaptation of the international S3 guideline. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2023;21:202–215. <https://doi.org/10.1111/ddg.14932>
21. W. Keumala Budianti, S. Mahri and D. Almira, The Role of Adjuvant Therapy in the Management of Chronic Urticaria, ACTAS Dermo-Sifiliográficas, <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.02.015>

22. Tharp Michael. Antihistamines. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. McGraw-Hill Education; 2019. p. 3451–62.
23. Kurtzman D, Vleugels RA, Callen Jeffrey. Antihistamines. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. McGraw-Hill Education; 2019. p. 3518–30.
24. Ranaweera A. Leukotriene antagonist. 2011
25. Sabroe RA, Lawlor F, Grattan CEH, Ardern-Jones MR, Bewley A, Campbell L, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with chronic urticaria 2021*. *Br J Dermatol*. 2022;186(3):398–413.
26. Goh Chee Leok, Pan Jiun Yit. Dapsone. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. McGraw-Hill Education; 2019. p. 3423-30.
27. Choi J, Fenando A. Sulfasalazine. [Updated 2022 Nov 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557809/>
28. Berroeta I, Clark C, Ibbotson SH, Ferguson J, Dawe RS. Narrow band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29:97---9
29. Nageswaramma S, Lakshmi Sarojini V, Bhavani Pujitha B, Sirisha G, Suma G, Bindu. Efficacy of autologous serum therapy in chronic urticaria. *Int J Contemp Med Res*. 2017;4:110---2.

30. Chang S-W, Lee H-C, Umar M, Sastry KS, Al Ali F, Al-Khulaifi M, et al. Vitamin D and the skin: what should a dermatologist know? *Skin Pharmacol Physiol.* 2019 Jun;31(2):237–44
31. Bergqvist C, ezzedine K. Vitamin d and the skin: what should a dermatologist know? *G Ital Dermatol Venereol* 2019;154:669-80. doi: 10.23736/S0392-0488.19.06433-2
32. Samanta S. Vitamin D and immunomodulation in the skin: a useful affirmative nexus. *Explor Immunol.* 2021;1:90-111. <https://doi.org/10.37349/ei.2021.00009>
33. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Apr;19(2):223–35.
34. Sanlier, N. and Guney-Coskun, M. (2022) ‘Vitamin D, the immune system, and its relationship with diseases’, *Egyptian Pediatric Association Gazette*, 70(1), pp. 1–12. doi:10.1186/s43054-022-00135-w.
35. Conti, P., & Kempuraj, D. (2016). Impact of Vitamin D on Mast Cell Activity, Immunity and Inflammation. *Journal of Food and Nutrition Research*, 4(1), 33–39. <https://doi.org/10.12691/jfnr-4-1-6>
36. Mony, A. et al. (2020) ‘Effect of vitamin D supplementation on clinical outcome and biochemical profile in South Indian population with vitamin D-deficient chronic urticarial – a randomized double-blind placebo controlled trial’, *Clinica Chimica Acta*, 504, pp. 1–6. doi:10.1016/j.cca.2020.01.003.
37. Murdaca, G. et al. (2022) ‘Mast cells and vitamin D status: A clinical and biological link in the onset of allergy and Bone Diseases’, *Biomedicines*, 10(8), pp. 1–16. doi:10.3390/biomedicines10081877.

38. Kaag, S.; Lorentz, A. Effects of Dietary Components on Mast Cells: Possible Use as Nutraceuticals for Allergies? *Cells* 2023, 12, 2602. <https://doi.org/10.3390/cells12222602>
39. Liu, Z.-Q. *et al.* (2017) 'Vitamin D contributes to mast cell stabilization', *Allergy*, 72(8), pp. 1184–1192. doi:10.1111/all.13110.
40. Vitamin D [Internet]. Badan Pengawas Obat dan Makanan, Indonesia. [Cited: 8 Agustus 2021]. Diakses melalui: <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-9-gizi-dan-darah/95-vitamin/954-vitamin-d>
41. Rasool, R. *et al.* (2015) 'Chronic urticaria merits serum vitamin D evaluation and supplementation; a randomized case control study', *World Allergy Organization Journal*, 8, pp. 1–10. doi:10.1186/s40413-015-0066-z.
42. Nabavizadeh, S. H., Alyasin, S., Esmaeilzadeh, H., Mosavat, F., Ebrahimi, N. (2023). 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*, 41(2), 150-157. <https://doi.org/10.12932/ap-021219-0705>
43. Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. *Clin Biochem Rev.* 2020 Dec;41(3):103-126. doi: 10.33176/AACB-20-00006. PMID: 33343045; PMCID: PMC7731935.
44. Elgar, K. (2022) Vitamin D: A Review of Clinical Use and Efficacy. *Nutr Med J.*, 1 (2): 54-80
45. *Office of dietary supplements - vitamin D* (2023) *NIH Office of Dietary Supplements*. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/#en155> (Accessed: 02 June 2024).



**Kementerian Kesehatan
Republik Indonesia
2024**