

TERAPI FARMAKOLOGIS URTIKARIA KRONIK SPONTAN

Reni Widyastuti,* Dewi Selvina Rosdiana,* Windy Keumala Budianti,** Wresti Indriatmi**

**Departemen Farmakologi dan Terapeutik*

***Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*

FK Universitas Indonesia /RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta-Indonesia

ABSTRAK

Urtikaria spontan kronik adalah sebuah penyakit dengan gejala urtika yang muncul tanpa adanya pencetus yang jelas dan berlangsung selama 6 minggu atau lebih. Saat ini terdapat berbagai pilihan terapi untuk urtikaria kronik spontan. Salah satu panduan terapi urtikaria kronik yang ada saat ini adalah panduan dari European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), the EU-founded network of excellence, the Global Allergy and Asthma European Dermatology forum (EDF) and the World Allergy Organization (WAO)/EAACI/GA²LEN/EDF/WAO. Pilihan terapi yang tercantum dalam panduan tersebut di antaranya antihistamin H-1 generasi kedua, omalizumab, siklosporin, montelukas, dan kortikosteroid. Obat tersebut memiliki mekanisme kerja yang berbeda. Sebagai contoh, antihistamin H1 generasi kedua bekerja dengan cara berikatan secara reversibel dengan reseptor histamin kemudian menstabilkan dan memperahkannya dalam bentuk yang tidak aktif. Omalizumab bekerja dengan cara berikatan pada domain Cε3 dari IgE yang berperan dalam mencegah ikatan antara IgE dan reseptornya sehingga tidak terjadi pelepasan histamin. Montelukas bekerja dengan cara menghambat aksi fisiologis leukotrien pada reseptor cysteinyl leukotrien subtype 1 (CysLT1). Obat-obatan tersebut memiliki berbagai karakteristik farmakokinetik dan farmakodinamik yang berbeda. Indikasi, penggunaan klinis, toleransi, dan keamanan masing-masing obat juga berbeda.

Kata kunci: antihistamin, montelukas, omalizumab, siklosporin, urtikaria

PHARMACOLOGICAL THERAPY OF CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

ABSTRACT

Chronic spontaneous urticaria is defined as the recurrent appearance of hives, angioedema, or both, without specific triggers, for six weeks or more. One of the current guidelines in the management of chronic urticaria is European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), the EU-founded network of excellence, the Global Allergy and Asthma European Dermatology Forum (EDF) and the World Allergy Organization (WAO)/EAACI/GA²LEN/EDF/WAO international guideline. The drugs that belong to this guideline are second-generation H1-antihistamine, omalizumab, cyclosporine A, montelukast, and corticosteroids. Those drugs have different mechanism of actions. For example, second-generation H1-antihistamine binds histamine receptor and stabilizes it into an inactive form. Omalizumab binds Cε3 domain of IgE, which will lead to the inhibition of IgE binding to its receptor and histamine release. Montelukast inhibits physiological action of leukotriene to cysteinyl leukotriene receptor subtype 1 (CysLT1). All of those drugs have different pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. Indication, clinical use, tolerance, and safety of each drug also differ.

Keywords: antihistamine, montelukast, omalizumab, cyclosporine, urticaria.

Korespondensi:

Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta

Pusat

Telp: 021-31930481

Email: reni.widyastuti@gmail.com

PENDAHULUAN

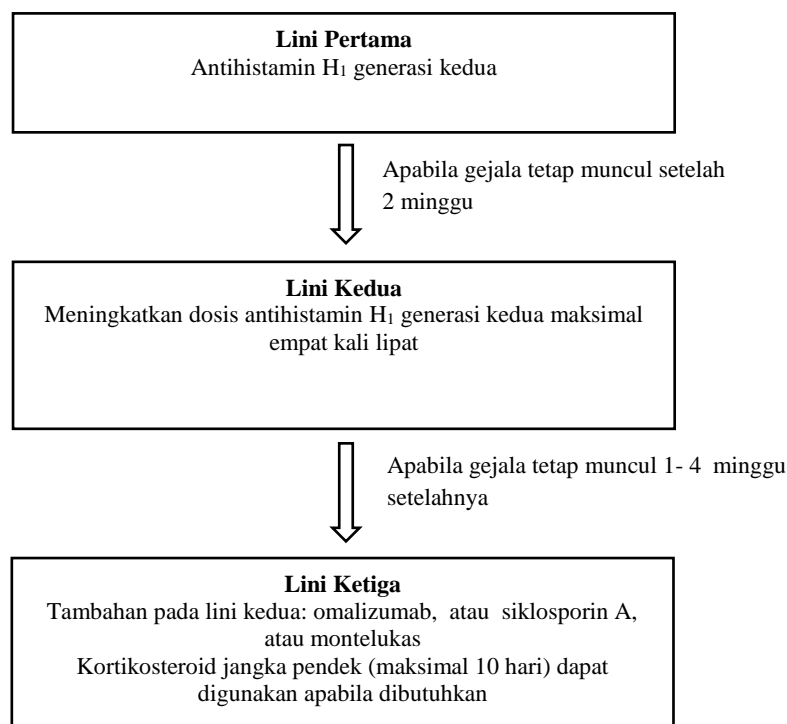
Urtikaria adalah sebuah penyakit yang ditandai dengan urtika, angiodema, atau keduanya. Urtika adalah pembengkakan dermis yang biasanya dikelilingi oleh eritema dan berhubungan dengan rasa gatal atau sensasi terbakar.¹ Diameter urtika berkisar antara beberapa milimeter hingga mencapai 15-20 cm. Urtika biasanya hilang dalam beberapa menit hingga 36 jam.² Angiodema adalah pembengkakan dermis bawah dan subkutis yang berwarna kemerahan atau sewarna kulit. Angiodema kadang terasa sakit dan resolusinya lebih lambat dibandingkan dengan urtika.¹

Urtikaria yang berlangsung kurang dari 6 minggu disebut urtikaria akut, sedangkan urtikaria yang berlangsung selama 6 minggu atau lebih disebut urtikaria kronik.^{1,3} Sebagian besar penyebab urtikaria akut dapat diketahui dan diidentifikasi dari riwayat klinik, tapi sekitar 75% kasus urtikaria kronik tergolong idiopatik.⁴ Urtikaria spontan atau idiopatik adalah urtikaria yang tidak dapat diinduksi kemunculannya sehingga hasil tes provokasi pada pasien biasanya negatif.¹

Urtikaria adalah penyakit yang umum terjadi.¹ Prevalensi urtikaria kronik di Korea adalah 2.265 per 100.000 orang dan cenderung meningkat tiap tahunnya. Prevalensi tertinggi didapatkan pada kelompok usia >65 tahun dengan kejadian lebih tinggi pada perempuan daripada laki-laki. Median durasi urtikaria kronik adalah 591 hari dengan gejala berakhir dalam 1 tahun pada 61,9% pasien.⁵ Saat ini terdapat berbagai pilihan terapi untuk urtikaria spontan kronik. Salah satu panduan terapi urtikaria kronik yang ada saat ini adalah panduan EAACI/GA²LEN/EDF/WAO.¹ Pada tulisan ini akan dibahas mengenai terapi farmakologis urtikaria kronik berdasarkan panduan EAACI/GA²LEN/EDF/WAO.

TERAPI FARMAKOLOGIS URTIKARIA KRONIK BERDASARKAN PANDUAN EAACI/GA²LEN/EDF/WAO

Berikut ini adalah algoritma terapi urtikaria kronik berdasarkan panduan dari EAACI/GA²LEN/EDF/WAO.



Gambar 1. Algoritma terapi urtikaria kronik.¹

ANTIISTAMIN H1 GENERASI KEDUA

Obat golongan antihistamin H1 (antagonis reseptor H1) generasi kedua merupakan *inverse agonist* yang bekerja dengan cara berikatan secara reversibel dengan reseptor histamin kemudian menstabilkan dan mempertahankannya dalam bentuk yang tidak aktif.^{6,7} Antihistamin H1 generasi kedua kurang lipofilik dibandingkan generasi pertama dan berikatan secara selektif pada reseptor H1 perifer sehingga lebih sedikit menimbulkan efek sedasi terhadap sistem saraf pusat. Obat tersebut terdisosiasi secara perlahan sehingga durasi kerja lebih panjang dibandingkan dengan generasi pertama. Antihistamin H1 mengurangi produksi sitokin proinflamasi, ekspresi molekul adhesi sel, dan kemotaksis sel eosinofil dan sel lainnya. Antihistamin H1 juga dapat mengurangi pelepasan mediator sel mast dan basofil melalui penghambatan saluran ion kalsium.⁷ Tabel 1. menunjukkan farmakokinetik beberapa antihistamin.

Tabel 1. Farmakokinetik Antihistamin.⁶

Obat	<i>Tmax</i> (jam)	Awitan (jam)	Metabolisme di hati	Penyesuaian dosis
Setirizin	1,0±0,5	1	<40%	Gagal ginjal
Loratadin	1,2±0,3	2	Ya	Gagal hati dan ginjal
Feksofenadin	2,6	2	<8%	Gagal ginjal
Levosetirizin	0,8±0,5	1	<15%	Gagal hati dan ginjal
Desloratadin	1-3	2	Ya	Gagal hati dan ginjal
Rupatadin	0,75	2	Ya	Gagal hati dan ginjal

Keterangan: *Tmax* = waktu untuk mencapai konsentrasi maksimal

Berdasarkan panduan EAACI/GA²LEN/EDF/WAO 2013, antihistamin H1 generasi kedua merupakan lini pertama terapi urtikaria.¹ Beberapa studi menunjukkan keuntungan penggunaan bilastin, setirizin, desloratadin, levosetirizin, feksofenadin, dan rupatadin dengan dosis sebesar empat kali dosis rekomendasi pada mayoritas pasien.^{1,7} Berdasarkan studi tersebut disimpulkan bahwa pasien yang tidak berespons terhadap antihistamin dosis tunggal akan mendapat keuntungan dari peningkatan dosis antihistamin. Antihistamin H1 generasi kedua dalam dosis yang direkomendasikan adalah terapi lini pertama, sedangkan antihistamin H1 generasi kedua dengan peningkatan dosis adalah terapi lini kedua.¹

Berdasarkan klasifikasi *Food and Drug Administration* (FDA) mengenai penggunaan obat pada kehamilan, sebagian besar antihistamin tergolong kategori B (tidak ada risiko pada hewan, studi pada manusia belum tersedia) atau C (terdapat risiko pada hewan, tapi tidak ada studi pada manusia). Setirizin dan loratadin adalah contoh antihistamin H1 generasi kedua yang tergolong kategori B.⁸ Setirizin dikontraindikasikan pada ibu menyusui karena zat aktifnya disekresikan ke air susu ibu.⁸

Antihistamin H1 generasi kedua, yaitu loratadin, desloratadin, setirizin, dan feksofenadin disetujui penggunaannya pada anak oleh FDA dan tersedia dalam formulasi dengan dosis yang lebih rendah (misalnya dalam bentuk sirup).⁶ Obat tersebut sudah diteliti efikasinya pada populasi anak.¹ Setirizin 2,5-10 mg/hari secara umum dapat ditoleransi oleh pasien bayi dan anak (usia 6 bulan-11 tahun). Pada studi mengenai penggunaan setirizin pada pasien anak (usia 6-11 tahun) didapatkan bahwa sakit kepala, faringitis, nyeri abdomen, batuk, somnolen, dan epistaksis adalah efek samping yang paling sering dilaporkan.¹¹

Antihistamin H1 generasi kedua dapat direkomendasikan untuk pasien lanjut usia (>65 tahun) khususnya untuk pasien dengan gangguan fungsi kognitif karena efek sedatif yang lebih sedikit dibandingkan dengan generasi pertama. Terapi harus diberikan dengan pengawasan karena kemungkinan sudah terjadi gangguan fungsi hati dan ginjal pada pasien sehingga menyebabkan gangguan eliminasi.⁸

Pemberian setirizin secara bersamaan dengan makanan tidak mengurangi absorpsi setirizin, tapi dapat mengurangi kecepatan absorpsi selama 1 jam.¹⁰ Penggunaan secara bersamaan antara setirizin dan ritonavir dapat meningkatkan waktu paruh dan mengurangi *clearance* setirizin. Pasien perlu dimonitor terhadap terjadinya efek samping seperti mengantuk, kelelahan, mulut kering, atau batuk.¹⁰

OMALIZUMAB

Omalizumab merupakan antibodi monoklonal yang bekerja dengan cara berikatan pada domain Cε3 IgE yang berperan dalam ikatan IgE pada FCε3RI (reseptor IgE afinitas tinggi di sel mast). Ikatan antara omalizumab dan IgE mengurangi kadar IgE bebas, mengurangi ekspresi reseptor IgE, dan mencegah ikatan antara IgE dan reseptornya sehingga tidak terjadi pelepasan histamin akibat ikatan IgE dengan permukaan basofil dan sel mas.^{12,13} Supresi maksimal IgE serum terjadi 3 hari setelah pemberian subkutan dan kadar IgE bebas di serum tetap tertekan selama terapi dengan omalizumab yang diberikan setiap 4 minggu.¹³

Rerata bioavailabilitas absolut omalizumab setelah pemberian secara subkutan adalah 62%. Konsentrasi puncak dalam plasma dicapai dalam 6-8 jam setelah pemberian secara subkutan. Volume distribusi obat ini adalah 78 ml/kg. Omalizumab dieliminasi di hepar. Waktu paruh eliminasi omalizumab adalah 24 hari dengan *clearance* sebesar 3 ml/kg/hari. Farmakokinetik omalizumab linier pada dosis lebih dari 0,5 mg/kg.¹³

Pasien yang mendapatkan omalizumab dosis 300 mg menunjukkan respons yang lebih cepat dibanding pasien yang mendapatkan dosis 75 mg, 150 mg, atau plasebo. Dosis 300 mg merupakan dosis yang efektif untuk mengontrol angioedema.¹⁴ Untuk penggunaannya pada ibu hamil, omalizumab termasuk dalam kategori B berdasarkan kategori FDA. Studi pada hewan tidak

menunjukkan adanya bukti toksisitas maternal, embriotoksitas, atau teratogenesitas. Pada studi *Xolair Pregnancy Registry* (EXPECT) (188 dari 191 wanita hamil terpapar omalizumab (atas indikasi asma) selama trimester pertama. Tidak terjadi peningkatan kejadian anomali pada bayi yang dilahirkan.¹⁵

Sebanyak 98 bayi terpapar omalizumab saat menyusui dengan rerata durasi paparan selama 3.9 bulan tidak menimbulkan efek yang tidak diinginkan. FDA menyetujui penggunaan omalizumab untuk terapi urtikaria kronik spontan pada anak berusia 12 tahun keatas yang refrakter terhadap antihistamin H1. Saat ini belum ada penelitian mengenai penggunaan omalizumab pada anak berusia <12 tahun.¹⁵

Pada terapi urtikaria spontan kronik tidak diperlukan penyesuaian dosis berdasarkan usia, ras/etnis, jenis kelamin, berat badan, kadar IgE *baseline*, autoantibodi terhadap FcεRI, dan terapi bersamaan dengan antihistamin H2 atau antagonis reseptor leukotrien.¹³ Efek samping yang terjadi pada pasien yang mendapat omalizumab antara lain mual, nasofaringitis, sinusitis, infeksi saluran napas atas, artralgia, sakit kepala, dan batuk. Tidak ada interaksi obat yang dilaporkan terjadi pada penggunaan omalizumab. Interaksi antara omalizumab dengan obat immunosupresif lain belum diteliti.¹⁵

SIKLOSPORIN

Siklosporin merupakan immunosupresan poten yang diisolasi dari jamur *Tolypocladium inflatum*. Siklosporin menginduksi immunosupresi dengan cara menghambat aktivasi sel T. Siklosporin berikatan dengan siklofilin dan membentuk kompleks siklosporin-siklofilin yang berikatan dan menghambat kalsineurin. Kalsineurin adalah suatu fosfatase yang normalnya mendefosforilasi subunit sitoplasmik dari *nuclear factor of activated T cells*, (NFAT) memungkinkan NFAT bertranslokasi ke nukleus, dan membantu transkripsi banyak sitokin. Pada limfosit T, penghambatan kalsineurin menghambat transkripsi gen interleukin-2 (IL-2) dan penghambatan aktivasi sel T. Siklosporin juga meningkatkan ekspresi TGF-β, suatu inhibitor poten untuk proliferasi sel T dan pembentukan limfosit T sitotoksik.¹⁶

Siklosporin dapat diberikan secara intravena atau oral. Setelah pemberian secara oral, konsentrasi puncak (*Tmax*) di darah dicapai dalam 1,5 – 2 jam. Pemberian bersamaan dengan makanan dapat menghambat dan mengurangi absorpsi. Siklosporin dimetabolisme di hati dengan bantuan enzim sitokrom *P450* (CYP3A) sehingga dapat berinteraksi dengan obat-obat lain yang berperan sebagai penginduksi atau penghambat enzim tersebut. Waktu paruh eliminasi obat ini adalah 6-12 jam pada kondisi tanpa penyakit hati berat dan ekskresi bilier lebih dari 90%.¹⁷

Penggunaan siklosporin A sebagai tambahan terhadap antihistamin H1 generasi II berguna untuk terapi urtikaria kronik yang resisten terhadap antihistamin. Dosis siklosporin yang diberikan adalah 2,5-5 mg/kgBB/hari atau 5 mg/kgBB/hari yang selanjutnya diturunkan menjadi 3 mg/kgBB/hari.¹⁸

Efek samping siklosporin di antaranya hipertensi, disfungsi ginjal, tremor, hirsutisme, hiperlipidemia, dan hiperplasia gusi. Hipertensi dan disfungsi ginjal adalah efek samping utama yang berhubungan dengan penggunaan siklosporin. Risiko efek samping ini dapat dikurangi dengan cara memonitor kreatinin serum, mempertahankan dosis harian <5 mg/kg, dan secara teratur memonitor tekanan darah.¹⁶

Kadar serum kreatinin harus dimonitor selama terapi siklosporin. Jika kadar kreatinin meningkat lebih dari 30% di atas *baseline*, dosis harus dikurangi selama 1-2 minggu. Jika setelah itu terjadi penurunan kadar kreatinin, pemberian siklosporin dapat dilanjutkan kembali dalam dosis kecil. Apabila kadar kreatinin tetap meningkat di atas 30%, pemberian siklosporin harus dihentikan sampai kadar kreatinin kembali ke level 10% di atas kadar sebelum terapi.¹⁷

Siklosporin termasuk dalam kategori C pada kehamilan sehingga hanya diberikan apabila keuntungan yang diperoleh melebihi risikonya. Siklosporin menyebabkan peningkatan kelahiran prematur, retardasi pertumbuhan fetus, aborsi, preeklampsia, dan hipertensi. Siklosporin juga dapat diekskresikan di air susu ibu.¹⁷

Siklosporin dapat berinteraksi dengan banyak obat terutama yang dimetabolisme oleh CYP3A4. Obat yang menghambat CYP3A4 (misalnya *Ca channel blocker*, flukonazol, ketokonazol, eritromisin, metilprednisolon) dapat menghambat metabolisme siklosporin sehingga meningkatkan kadarnya di darah. Siklosporin dapat mengganggu metabolisme statin sehingga meningkatkan kadar statin di plasma dan meningkatkan risiko terjadinya rhabdomyolisis.¹⁶

MONTELUKAS

Montelukas adalah antagonis reseptor leukotrien yang sangat selektif. Obat ini bekerja dengan cara menghambat aksi fisiologis leukotrien pada reseptor *cysteinyl leukotrien* sub tipe 1 (CysLT1).¹⁹ Leukotrien (LTC4, LTD4, LTE4) yang secara kolektif disebut *cysteinyl leukotrien* adalah suatu peptida yang diproduksi oleh eosinofil, basofil, sel mast, dan makrofag yang teraktivasi. Reseptor *cysteinyl leukotrien* sub tipe 1 (CysLT1) ditemukan pada saluran napas dan sel proinflamasi lain (termasuk eosinofil). Karena leukotrien terlibat dalam patogenesis urtikaria, leukotrien menyebabkan terjadinya vasopermeabilitas dan vasodilatasi pada urtikaria, maka antagonis reseptor leukotrien diharapkan dapat bermanfaat untuk terapi urtikaria.²⁰

Montelukas diabsorpsi secara cepat dan mencapai kadar puncak di plasma dalam 3-4 jam. Bioavailabilitas obat ini adalah 64% pada pemberian dengan dosis 10 mg secara oral. Untuk dosis 5 mg, konsentrasi puncak dicapai dalam 2-2,5 jam dengan bioavailabilitas sebesar 73% pada saat puasa dan 63% saat diberikan dengan makanan. Lebih dari 99% obat ini terikat protein plasma dengan distribusi minimal melalui darah-otak. Metabolisme terjadi di hati dengan bantuan enzim CYP3A4 dan CYP2C9. Ekskresi montelukas dan metabolitnya hampir secara eksklusif terjadi melalui empedu dengan waktu paruh 2,7 – 5,5 jam pada orang dewasa sehat.²¹

Pada studi mengenai interaksi obat didapatkan bahwa penggunaan montelukas pada dosis yang direkomendasikan tidak menimbulkan efek secara klinis terhadap farmakokinetik obat teofilin, prednison, prednisolon, kontrasepsi oral, digoksin, dan warfarin. Fenobarbital yang menginduksi metabolisme hepatic dapat mengurangi konsentrasi montelukas di plasma sebesar 40% setelah pemberian montelukas 10 mg dalam dosis tunggal.²¹

Suatu tinjauan sistematik yang melibatkan 10 studi menyimpulkan bahwa antagonis reseptor leukotrien tidak lebih superior dibandingkan dengan plasebo atau anti-histamin, tapi kombinasi antara antagonis reseptor leukotrien dan antihistamin tampak lebih efektif dibandingkan dengan antihistamin saja. Penggunaan antagonis reseptor leukotrien sebagai monoterapi tidak dapat direkomendasikan.²²

Secara umum, tingkat pembuktian efikasi antagonis reseptor leukotrien pada urtikaria termasuk rendah tapi paling baik untuk montelukas. Montelukas direkomendasikan sebagai terapi tambahan terhadap antihistamin H1 generasi kedua pada terapi urtikaria (*weak recommendation / low level of evidence*).¹

Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan obat ini, antara lain sakit kepala, gangguan gastro-intestinal, *fatigue*, faringitis, infeksi saluran napas atas, dan *rash*. Pengawasan fungsi hati perlu dilakukan selama terapi dengan montelukas. Pada pasien yang diterapi dengan montelukas 10 mg selama lebih dari 2 tahun, terjadi peningkatan SGPT pada 2,1% pasien dibandingkan dengan 2% pada plasebo. SGOT meningkat pada 1,6% pasien yang mendapat montelukas dan 1,2% pasien yang mendapat plasebo.²¹

Pasien dengan gangguan fungsi hati ringan hingga sedang dan sirosis mengalami pemanjangan eliminasi montelukas dibandingkan dengan subyek yang sehat. Tidak ada penyesuaian dosis yang dibutuhkan pada pasien dengan gangguan fungsi hati ringan hingga sedang, sedangkan untuk gangguan fungsi hati yang lebih berat belum dievaluasi. Farmakokinetik montelukas tidak dievaluasi pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal karena montelukas dan metabolitnya tidak diekskresikan lewat urin. Tidak ada penyesuaian dosis yang direkomendasikan untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal.²³

KORTIKOSTEROID

Kortikosteroid yang dibahas disini adalah dari kelompok glukokortikoid. Mekanisme kerja kortikosteroid (glukokortikoid) dapat dibagi menjadi tiga. Mekanisme pertama adalah efek langsung pada ekspresi gen dengan berikatan pada reseptor kortikosteroid dan memicu induksi protein, misalnya annexin I dan MAPK fosfatase 1. Annexin mengurangi aktivitas fosfolipase A₂ yang mengurangi pelepasan asam arakidonat dari membran fosfolipid, membatasi pembentukan prostaglandin dan leukotrien. Mekanisme kedua adalah efek tidak langsung pada ekspresi gen melalui interaksi antara reseptor glukokortikoid dengan faktor transkripsi lain. Beberapa efek inhibitor yang paling penting adalah efek inhibitor pada faktor transkripsi AP-1 dan NF-KB. Hal ini mengurangi sintesis sejumlah molekul proinflamasi, antara lain sitokin, interleukin, molekul adhesi, dan protease. Yang ketiga adalah efek yang diperantarai reseptor glukokortikoid pada kaskade *second messenger* melalui jalur non-genomik.²⁴

Kortikosteroid mempengaruhi replikasi dan pergerakan sel sehingga menyebabkan monositopenia, eosinopenia, dan limfositopenia, dan memiliki efek yang lebih besar pada sel T dibandingkan dengan sel B. Kortikosteroid memodulasi kadar mediator radang dan reaksi imun, seperti penghambatan interleukin-1(IL)-1, IL-2, dan IL-6. Selain itu kortikosteroid juga menyebabkan penghambatan sintesis *tumor necrosis factor*. Kortikosteroid menekan fungsi monosit dan limfosit (Th1 dan Th2).²⁴

Tabel 2.Perbandingan potensi dan farmakokinetik beberapa kortikosteroid.²⁴

Nama Kortikosteroid	Potensi glukokortikoid	Potensi mineralokortikoid	Waktu paruh (menit)	Durasi kerja (jam)
Prednison	5	0,25	60	16-36
Prednisolon	5	0,25	200	12-36
Metilprednisolon	4	0	180	12-36
Deksametason	0,75	0	200	36-54

Setelah diabsorpsi melalui pemberian oral, $\geq 90\%$ kortikosteroid berikatan dengan protein. Bioavailabilitas ini berkurang oleh asam lambung dan metabolisme lintas pertama di hati. Kortikosteroid berikatan dengan 2 jenis protein plasma, yaitu globulin dan albumin. Metabolisme terjadi di dalam dan di luar hati. Metabolitnya merupakan senyawa inaktif atau berpotensi rendah. Diperkirakan setidaknya 70% kortikosteroid dimetabolisme di hati dengan masa paruh eliminasi mencapai 1,5 jam.²⁵

Kortikosteroid oral yang sering digunakan adalah prednison. Apabila diberikan selama kurang dari 3-4 minggu terapi kortikosteroid dapat dihentikan tanpa *tapering off*. Kadar puncak kortisol dicapai sekitar pukul 08.00 se-

hingga kortikosteroid sebaiknya diberikan pada pagi hari untuk mengurangi supresi aksis hipotalamus hipofisis.²⁴

Untuk urtikaria akut dan urtikaria spontan kronik eksaserbasi akut, penggunaan kortikosteroid oral jangka pendek (maksimal sampai 10 hari) mungkin dapat membantu mengurangi durasi dan aktivitas penyakit. Dosis kortikosteroid sistemik yang diperlukan adalah setara prednison 20-50 mg/hari.¹

Efek samping penggunaan kortikosteroid (terutama dalam jangka panjang), antara lain supresi adrenal, osteoporosis, *avascular necrosis*, aterosklerosis, perubahan emosi dan kognitif, peningkatan risiko infeksi, ulkus peptikum, katarak, miopati, dan gagal tumbuh pada anak.²⁴

Kortikosteroid dapat menembus plasenta tapi tidak bersifat teratogenik. Janin yang terpajan dari ibu yang mendapat kortikosteroid harus dimonitor pertumbuhannya.³³ Pada pediatrik, kortikosteroid menyebabkan retardasi pertumbuhan dan osteoporosis dini.²⁰ Potensi deksametason dan betametason dalam menekan pertumbuhan 18 kali lipat lebih tinggi dibanding dengan prednisolon. Selain itu anak juga rentan mengalami efek samping dalam hal imunitas dan supresi adrenal.²⁵

Kortikosteroid dapat berinteraksi dengan banyak obat. Barbiturat, fenitoin, dan rifampin dapat menginduksi enzim mikrosomal sehingga mempercepat metabolisme kortikosteroid. Obat lainnya, misalnya kolestiramin, kolestipol, dan antasid dapat mengganggu absorpsi kortikosteroid. Kortikosteroid juga dapat mengurangi kadar salisilat di serum.²⁴

SIMPULAN

Urtikaria spontan kronik adalah suatu penyakit yang umum terjadi. Urtikaria spontan kronik memiliki gejala berupa urtika berulang, angiodema, atau keduanya yang muncul tanpa pencetus yang jelas dan berlangsung selama 6 minggu atau lebih. Salah satu panduan terapi urtikaria kronik yang ada saat ini adalah panduan dari EAACI/GA²LEN/EDF/WAO. Pilihan terapi yang tercantum dalam panduan tersebut, adalah antihistamin H-1 generasi kedua, omalizumab, siklosporin, montelukas, dan kortikosteroid. Pemahaman mengenai obat tersebut sangat diperlukan agar dapat memberikan terapi dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Latief AH, Baker D, Balmer B, dkk. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2018; 73(5):1145-46
- Hide M, Takahagi S, Hiragun T. Urticaria and angioedema. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, Orringer J, penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: The McGraw-Hill Companies; 2019. h. 684-90.
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA. The Diagnosis and Management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133 (5): 1270-7
- Dreskin SC, Patel OP. Urticaria and Angiodema. Dalam: Vedantan PK, Nelson H, penyunting. *Textbook of Allergy for The Clinician*. Edisi ke-1. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2014.h.268-72
- Lee N, Lee JD, Lee HY. Epidemiology of Chronic Urticaria in Korea Using the Korean Health Insurance Database, 2010-2014. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(5):438-445.
- Skidgel RA, Kaplan AP, Erdos EG. Histamine, Bradykinin, and Their Antagonist. Dalam Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, penyunting. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. Edisi ke-11. NewYork: McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2006.h.912-25.
- Wood RA. Antihistamines. Dalam Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, penyunting. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Edisi ke-8. New York: The McGraw-Hill Companies; 2012.h.2767-75
- Jauregui I, Ferrer M, Montoro J, Davila I, Bartra J. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007; 17(2): 41-52
- Cuvillo A, Mullol J, Bartra J. Comparative pharmacology of the antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16 (1):3-12
- Package insert tablet for cetirizine tablet. Updated Nov 2013. Available from: http://npra.moh.gov.my/images/reg-and-noti/PI/scheduled-poison/cetirizine_cetirizine_cetirizine.pdf
- Curran MP, Scott LJ, Perery CM. Cetirizine A Review of Its Use in Allergic Disorder. *Drugs* 2004; 64 (5): 523-61
- Kaplan AP, Gimenez-Arnau AM, Saini SS. Mechanism of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2017;72:519-33.
- Horrrillo ML, Ferrer M. Profile of omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015;9:4909-15.
- Gimenez AM, Toubi E, Marsland AM, Maurer M. Clinical management of urticaria using omalizumab:the first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria. *JEADV*.2016;30:25-32
- Full Prescribing information Xolair. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/103976s52251bl.pdf
- Burkhart C, Morell D, Goldsmith L. Dermatological Pharmacology. Dalam: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, penyunting. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. Edisi ke-11. NewYork: McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2006.h.1804-30
- Callen JP. Immunosuppressive and Immunomodulatory Drugs. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, penyunting. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Edisi ke-8. New York: The McGraw-Hill Companies; 2012.h.2807-12
- Wedi B, Therapy of Urticaria. Dalam Zuberbier T, Grattan C, Maurer M, penyunting. *Urticaria and Angiodema*. Edisi ke-1. Berlin: Springer; 2010.h.129-36
- Full Prescribing information Xolair. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/103976s52251bl.pdf

20. Generaly JA, Cada DJ. Montelukast: Chronic Urticaria. *Hosp Pharm*. 2015;50(7):583–585
21. Benninger MS, Waters H. Montelukast: Pharmacology, Safety, Tolerability and Efficacy. *Clinical Medicine: Therapeutics*. 2009; (1) : 1253–61
22. De Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clinical Immunol*. 2014;10 (24):1-6
23. Merck & Co. Singulair (Montelukast Sodium). Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020829s051_020830s052_02_1409s0281b1.pdf
24. Werth VP. Sistemik Glucocorticoid. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, penyunting. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Edisi ke-8. New York: The McGraw-Hill Companies; 2012. h.2715-20
25. Desmukh CT. Minimizing side effects of systemic corticosteroids in children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73(4):218-21