

EFEKTIVITAS *AUTOLOGOUS SERUM THERAPY* PADA PASIEN URTIKARIA AUTOIMUN KRONIS DENGAN PENILAIAN *URTICARIA ACTIVITY SCORE 7*

Vika Fintaru, Sunardi Radiono, Sri Awalia Febriana, Niken Indrastuti, Fajar Waskito

Departemen Dermatologi dan Venereologi,
FK Universitas Gadjah Mada/RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Urtikaria spontan kronis (USK) diperantarai oleh sel mast, dengan manifestasi berupa lesi urtika, dan berlangsung lebih dari 6 minggu. Berdasarkan patomekanismenya, urtikaria autoimun kronis (UAK) dikategorikan sebagai USK. Urtikaria autoimun kronis dibuktikan dengan tes deteksi autoantibodi. Autologous serum skin test (ASST) merupakan salah satu tes penapisan untuk UAK dan autologous serum therapy (AST) merupakan pilihan terapi pada UAK. Penilaian urtikaria kronis yang objektif adalah urtikaria activity score 7 (UAS7). Aktivitas penyakit dan respons pengobatan diukur dengan menilai jumlah lesi urtika dan intensitas pruritus. Tujuan penulisan makalah adalah menilai efektivitas AST pada UAK menggunakan UAS7. Makalah ini melaporkan 6 serial kasus UAK yang ditegakkan berdasarkan riwayat klinis, hasil ASST positif, dan riwayat lesi urtika yang tetap kambuh meskipun telah mendapatkan dosis antihistamin harian. Seluruh pasien tersebut kemudian mendapatkan AST 9 siklus dengan interval 1 minggu. Pengukuran UAS7 dilakukan sebelum memulai AST, kemudian setiap minggu hingga minggu ke-8 setelah injeksi AST terakhir. Secara umum, terjadi penurunan UAS7 setelah dilakukan AST, bahkan sampai minggu ke-8 setelah AST, kecuali pada 1 pasien UAK. Disimpulkan terdapat perbaikan aktivitas UAK, dan AST dapat digunakan sebagai salah satu pilihan terapi UAK.

Kata Kunci: urtikaria autoimun kronis, autologous serum therapy, urtikaria activity score 7.

THE EFFECTIVENESS OF *AUTOLOGOUS SERUM THERAPY* IN CHRONIC AUTOIMMUNE URTICARIA ASSESSED BY URTICARIA *ACTIVITY SCORE 7 ASSESSMENT*

ABSTRACT

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is mediated by mast cells, manifest as wheals, and lasts for more than 6 weeks. Based on its pathomechanism, chronic autoimmune urticarial (CAU) is categorized as CSU. Chronic autoimmune urticaria is proven by the autoantibodies detection test. Autologous serum skin test (ASST) is one of the screening tests for CAU. It may be treated with autologous serum therapy (AST). Urticaria activity score7 (UAS7) is an objective assessment for chronic urticaria. Disease activity and response to treatment were measured by assessing the number of wheals and the intensity of pruritus. The aim of this case series was to assess the effectiveness of AST in CAU using UAS7. We reported 6 cases of CAU based on clinical history, positive ASST result, and despite the consumption of antihistamines daily, the lesions were still recurred. Nine AST cycles with 1-week interval were performed. UAS7 measurements were performed prior to AST and assessed regularly every week until the 8th week after the last AST injection. There was a decrease in UAS7, even up to the 8th week after AST, except for one patient. It is concluded that AST can be used as a therapeutic option for CAU.

Keywords: chronic autoimmune urticaria, autologous serum therapy, urtikaria activity score.

Korespondensi:

Jl. Farmako Sekip, Gedung
Radiopoetra Lt.3,
Yogyakarta 55281
Telp/Fax: 0274-560700
Email: vikafintaru@gmail.com

PENDAHULUAN

Urtikaria spontan kronis (USK) adalah penyakit kulit alergik yang diperantarai sel mast dengan manifestasi berupa lesi urtika, dengan atau tanpa angioedema, dan berlangsung lebih dari 6 minggu. Urtikaria kronik terjadi pada 0,5-1% populasi. Penegakan diagnosis hanya berdasarkan klinis. Pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk mencari kemungkinan penyebab, serta menilai aktivitas penyakit dan respons terapi. Kelainan autoimun terdapat pada 40-50% kasus USK. Berdasarkan patomekanismenya, urtikaria autoimun kronis (UAK) dikategorikan sebagai USK. Urtikaria autoimun kronis dapat dibuktikan dengan tes deteksi autoantibodi.^{1,2,3}

Autologous serum skin test (ASST) merupakan uji provokasi kulit yang sensitif, cepat dan mudah dilakukan sebagai pemeriksaan *in vivo* sederhana untuk mendeteksi autoantibodi fungsional dalam sirkulasi pasien USK melalui injeksi serum autolog intradermal. Uji tersebut menunjukkan sensitivitas 70% dan spesifisitas 80%. Hasil positif yang ditemukan pada 30-60% pasien urtikaria kronis membuktikan bahwa terdapat *histamine releasing factor* dalam serum sehingga diagnosis USK didasari oleh proses autoimun.⁴ *Autologous serum therapy* (AST) merupakan terapi alternatif pada UAK.⁵ Debarman menilai aktivitas urtikaria selama 12 minggu setelah injeksi AST terakhir. Gejala urtikaria membaik 4 minggu setelah AST awal dan berkurang dalam 21 minggu setelah injeksi terakhir.⁶ Bajaj menyatakan 60% pasien dengan ASST positif menunjukkan perbaikan aktivitas urtikaria paska 9 siklus AST, dan 10% pasien bebas lesi selama 3 bulan hingga 1 tahun setelahnya.⁵

Gejala urtikaria berfluktuasi setiap hari, sehingga diperlukan alat uji objektif untuk menilainya. *Urticaria activity score 7* (UAS7) merupakan penjumlahan skor 7 hari berturut-turut untuk menetapkan aktivitas penyakit dan respons pengobatan pada pasien USK atau UAK. Pada skoring UAS, dilakukan penilaian derajat urtika dan gatal.⁷

Urtikaria dilaporkan terjadi minimal sekali dalam kehidupan pada 12-22% populasi umum.² Sejak tahun 2014-2018, di poli dermatologi dan venereologi RSUP Dr. Sardjito didapatkan 308 kasus urtikaria kronis. *Autologous serum skin test* (ASST) dilakukan pada 16 pasien urtikaria kronis dan didapatkan hasil positif pada 16 pasien tersebut, namun pada 10 pasien tidak memenuhi kelengkapan evaluasi sampai minggu ke 8 setelah injeksi AST terakhir, sehingga yang dapat dievaluasi sebanyak 6 pasien. Dilaporkan 6 kasus UAK yang didiagnosis berdasarkan klinis dengan hasil ASST positif dan diterapi antihistamin selama 4 minggu dengan peningkatan dosis bertahap sesuai rekomendasi *European Academy of Allergology and Clinical Immunology/the Global Allergy and Asthma European Network/the European Dermatology Forum/and the World Allergy Organization* (EAACI/GA LEN/EDF/WAO), namun kurang berespons. Dilakukan

AST setiap minggu sebanyak 9 siklus dan antihistamin hanya diminum jika biduran atau gatal yang tidak tertahankan. Pengukuran UAS7 dilakukan setiap minggu bersamaan dengan injeksi AST, kemudian dilanjut hingga minggu ke-8 setelah injeksi AST terakhir. Perbaikan urtikaria dapat dilihat pada Tabel 1, Tabel 2, dan Grafik 1.

KASUS

Kasus 1: Seorang wanita berusia 53 tahun mengeluh biduran di hampir seluruh tubuh dan bengkak di kedua kelopak mata yang hilang timbul sejak satu tahun yang lalu. Pasien mendapatkan antihistamin (*cetirizine*) 10 mg/hari dengan dosis dinaikkan bertahap hingga 40 mg/hari selama 4 minggu. Biduran membaik namun keluhan kembali muncul jika obat habis. Pemeriksaan darah rutin, urin rutin, feses rutin, kimia darah, fungsi tiroid, dan pemeriksaan telinga hidung dan tenggorokan (THT) menunjukkan hasil normal. Pada pemeriksaan gigi dan mulut didapatkan karies dan lubang di gigi yang telah diobati, namun keluhan masih muncul.

Kasus 2: Seorang wanita berusia 30 tahun mengeluh muncul biduran sejak 2 minggu di seluruh tubuh terutama malam hari. Pasien minum antihistamin (*cetirizine*) 10 mg/hari dengan dosis dinaikkan bertahap hingga 30 mg/hari selama 4 minggu, namun keluhan muncul kembali jika obat habis. Dilakukan pemeriksaan provokasi untuk urtikaria fisik didapatkan hasil negatif. Pemeriksaan darah rutin, urin rutin, feses rutin, kimia darah, dan fungsi tiroid dalam batas normal. Pada pemeriksaan THT didapatkan impaksi serumen sehingga dilakukan evakuasi serumen dan *aural toilet*. Pada pemeriksaan gigi dan mulut didapatkan kalkulus dan dilakukan *scaling* kalkulus rahang atas dan bawah. Setelah diberikan terapi untuk keluhan telinga, gigi, dan mulut, biduran masih tetap muncul.

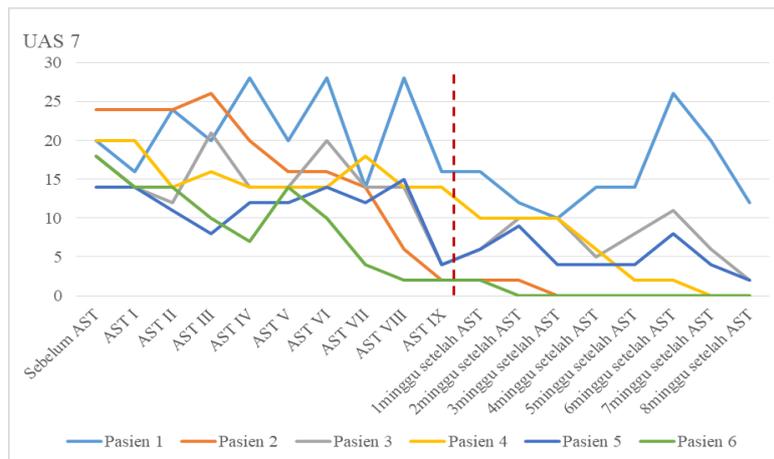
Kasus 3: Seorang wanita berusia 56 tahun mengeluh biduran sejak 4 tahun. Pasien berobat ke dokter dan diberi antihistamin (*loratadin*) 10 mg/hari yang dinaikkan hingga 30 mg/hari selama 4 minggu dan keluhan membaik, namun biduran sering kambuh. Pemeriksaan darah rutin, feses rutin, kimia darah, fungsi tiroid, dan pemeriksaan THT tidak didapatkan kelainan. Pemeriksaan urin rutin didapatkan leukosituria dan pemeriksaan gigi dan mulut didapatkan nekrosis gigi. Setelah dilakukan terapi, biduran masih muncul.

Kasus 4: Seorang wanita berusia 32 tahun mengeluh biduran sejak 2 bulan. Awalnya pasien terkena radang tenggorokan, keesokan harinya muncul biduran di seluruh tubuh. Pasien minum antihistamin (*cetirizine*) 20 mg/hari yang dinaikkan hingga 40 mg/hari selama 4 minggu. Biduran membaik, namun setelah obat habis biduran kambuh kembali. Pemeriksaan darah rutin, urin rutin, feses rutin, kimia darah, fungsi tiroid, dan pemeriksaan gigi dalam batas normal. Pada pemeriksaan THT didapatkan tonsilitis dan sudah diterapi, namun biduran masih sering muncul.

Kasus 5: Seorang wanita berusia 48 tahun mengeluh biduran sejak 2 tahun di hampir seluruh tubuh yang diobati dengan antihistamin (*cetirizine*) 10 mg/hari selama 2 minggu, dilanjutkan antihistamin hingga 30 mg/hari selama 4 minggu dan salep racikan namun tidak diketahui isinya. Biduran membaik, namun sering kambuh. Pemeriksaan darah rutin, feses rutin, kimia darah, fungsi tiroid, dan pemeriksaan THT tidak didapatkan kelainan. Pemeriksaan urin rutin didapatkan leukosituria dan

pemeriksaan gigi dan mulut didapatkan karies dan impaksi gigi, dilakukan terapi namun biduran masih muncul.

Kasus 6: Seorang wanita berusia 36 tahun mengeluh biduran sejak 1 tahun. Biduran muncul tiba-tiba dan hilang dalam 24 jam. Pasien minum antihistamin (*loratadin*) 10 mg/hari dengan dosis dinaikkan bertahap hingga 30 mg/hari selama 4 minggu dan keluhan membaik, namun masih kambuh. Pemeriksaan darah rutin, urin rutin, feses rutin, kimia darah, fungsi tiroid, dan pemeriksaan gigi serta THT tidak didapatkan kelainan.



Grafik 1. Hasil UAS7 selama AST dan setelah 9 siklus AST

Tabel 1. *Urticaria Activity Score 7 (UAS7)* selama AST

No	Nama	Usia (th)	Nilai UAS7									
			Sebelum AST	AST I	AST II	AST III	AST IV	AST V	AST VI	AST VII	AST VIII	AST IX
1	Pasien 1	53	20	16	24	20	28	20	28	14	28	16
2	Pasien 2	30	24	24	24	26	20	16	16	14	6	2
3	Pasien 3	56	18	14	12	21	14	14	20	14	14	4
4	Pasien 4	32	20	20	14	16	14	14	14	18	14	14
5	Pasien 5	48	14	14	11	8	12	12	14	12	15	4
6	Pasien 6	36	18	14	14	10	7	14	10	4	2	2

Tabel 2. *Urticaria Activity Score 7 (UAS7)* setelah 9 siklus AST

No	Nama	Usia (th)	Nilai UAS7							
			1 minggu pasca AST	2 minggu pasca AST	3 minggu pasca AST	4 minggu pasca AST	5 minggu pasca AST	6 minggu pasca AST	7 minggu pasca AST	8 minggu pasca AST
1	Pasien 1	53	16	12	10	14	14	26	20	12
2	Pasien 2	30	2	2	0	0	0	0	0	0
3	Pasien 3	56	6	10	10	5	8	11	6	2
4	Pasien 4	32	10	10	10	6	2	2	0	0
5	Pasien 5	48	6	9	4	4	4	8	4	2
6	Pasien 6	36	2	0	0	0	0	0	0	0

PEMBAHASAN

Urtikaria adalah gangguan alergi yang dialami 20% populasi dengan prevalensi urtikaria dan angioedema sekitar 0,27-2,1%. Diagnosis urtikaria terutama didasarkan pada riwayat klinis dan pemeriksaan fisik yang menyeluruh. Pada anamnesis, terdapat beberapa pertanyaan utama meliputi awitan, frekuensi, durasi, variasi diurnal, bentuk, ukuran, distribusi lesi, ada tidaknya angioedema, keluhan gatal atau nyeri, dan riwayat urtikaria atau atopi.^{1,2}

Urtikaria diperantarai sel *mast*. Banyak teori etiologi urtikaria di antaranya autoimun. Jika serum pasien diinjeksikan ke kulit pasien secara intradermal, ditemukan infiltrasi sel-sel inflamasi yang menyebabkan urtikaria.¹ Selain itu juga ditemukan reaksi awal IgG terhadap subunit α reseptor IgE pada 5-10% pasien, namun berangsur-angsur IgG ini makin banyak ditemukan pada 30-40% pasien urtikaria. Immunoglobulin-G akan terikat pada IgE reseptor mengaktifasi jalur komplemen klasik (dilepaskannya C5a), basofil, dan sel *mast*. Akan tetapi, antibodi ini tidak dapat membuktikan hubungan kausalitas.^{3,8,9}

Autologous serum skin test (ASST) adalah salah satu uji pada USK yang dapat menilai proses autoimunitas sehingga digunakan sebagai tes penapisan dengan sensitivitas 70% dan spesifisitas 80%.^{8,10} Hasil ASST positif menunjukkan keterlibatan autoimun tetapi tidak dapat membuat diagnosis pasti UAK. Hasil positif ASST perlu dikonfirmasi dengan uji anti-fragmen, kristalisasi ϵ RI α (Fc ϵ RI α) atau autoantibodi IgE dalam serum pasien. Uji baku emas untuk mendeteksi autoantibodi fungsional pada UAK adalah uji pelepasan histamin oleh basofil namun uji ini sulit dilakukan karena membutuhkan basofil segar dari donor sehat sehingga ASST dianggap sebagai uji klinis untuk deteksi autoimun pada UAK.⁹ Pada laporan ini terdapat 6 orang pasien dengan hasil ASST positif sehingga penyebab USK pada pasien ini adalah autoimun.

Terapi urtikaria kronis mencakup penghindaran faktor pencetus dan pemberian antihistamin. Terapi UAK tidak berbeda dengan subtipe urtikaria kronis lainnya. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI) 2013 merekomendasikan terapi awal dengan antihistamin H1 non-sedatif sebagai pilihan terapi pertama. Jika gejala tidak terkontrol setelah 2-3 minggu, maka dosis antihistamin H1 dapat ditingkatkan hingga 4 kali lipat atau dapat ditambahkan antihistamin generasi kedua, anti-leukotrien, asam traneksamat, dan agen imunomodulator. Urtikaria autoimun kronis (UAK) sangat sulit untuk diobati dengan antihistamin konvensional.^{1,2} Semua pasien mendapatkan terapi antihistamin H1 non-sedatif, dimulai dari dosis standar selanjutnya dosis ditingkatkan hingga 4 kali lipat selama 4 minggu, namun keluhan urtikaria masih muncul sehingga diperlukan terapi tambahan.

Autologous serum therapy (AST) digunakan sebagai salah satu terapi untuk USK. Mekanisme AST saat ini

masih belum diketahui, namun diduga terdapat antibodi idiotipe anti-molekul yang menghambat produksi antibodi terkait UAK.⁵ Asumsi lain adalah bahwa serum autolog mengganggu produksi sitokin Th2 yang menginduksi UAK. Suntikan diberikan 9 siklus dengan interval 1 minggu. *Autologous serum therapy* (AST) dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien. Efek samping yang dilaporkan berupa rasa sakit di tempat suntikan selama 12-24 jam.^{5,11}

Urtikaria kronis dapat mengganggu kualitas hidup. Salah satu kriteria penilaian kualitas hidup adalah *urticaria activity score* (UAS). Kriteria penilaian tersebut digunakan untuk menentukan aktivitas penyakit dan respons terhadap pengobatan, yang meliputi jumlah lesi urtika dan intensitas gatal.¹ Pasien USK diminta untuk mencatat skor evaluasi diri dalam 24 jam terakhir yang kemudian dijumlahkan selama 7 hari berturut-turut (UAS7). Skor yang lebih tinggi menunjukkan tingkat keparahan penyakit yang lebih besar.^{1,7,12}

Tabel 1 menunjukkan nilai UAS7 selama 9 siklus pemberian AST dan Tabel 2 menunjukkan perbaikan aktivitas UAK yang dapat dilihat dari penurunan UAS7 tiap minggu hingga minggu ke 8 setelah AST terakhir. Grafik penurunan UAS7 selama dan setelah 9 siklus AST dapat dilihat lebih jelas pada Grafik 1. *Urticaria activity score 7* (UAS7) yang turun menunjukkan UAK berespons baik terhadap AST yang diberikan. Penurunan aktivitas UAK yang signifikan tampak pada 5 orang pasien UAK dengan respons UAK terhadap AST yang lebih cepat terlihat. Aktivitas UAK juga berkurang pada pasien 1 yang merupakan urtikaria autoimun namun dengan penurunan UAS7 yang kurang signifikan. Respons terapi yang kurang signifikan menunjukkan perlu terapi pilihan lain berupa siklosporin, azathioprine, dapson, mikofenolat mofetil, hingga kortikosteroid sistemik.⁶ Seluruh pasien UAK pada laporan kasus ini mendapat antihistamin 10 mg/hari yang diminum jika muncul keluhan gatal dan biduran selama AST.

Debarman menyatakan bahwa AST dapat digunakan sebagai terapi adjuvan UAK. *Autologous serum therapy* sebagai terapi adjuvan dapat menurunkan nilai total UAS7. Penyebab penurunan UAS7 yang lebih lambat (pasien 1) masih belum dapat dijelaskan. Evaluasi terapi UAK biasanya dilakukan hingga 3-4 bulan setelah AST terakhir, sehingga pada kasus 1 masih perlu evaluasi terapi lebih dari 8 minggu setelah AST terakhir.⁶

SIMPULAN

Urtikaria autoimun kronis merupakan salah satu tipe urtikaria dengan tata laksana yang lebih kompleks dibandingkan urtikaria tipe lainnya. Sering kali UAK tidak memberikan respons yang baik terhadap terapi antihistamin konvensional. Laporan ini membahas enam kasus UAK yang ditegakkan berdasarkan riwayat klinis dengan hasil ASST positif dan diterapi antihistamin

sesuai rekomendasi EAACI/GA LEN/EDF/WAO, namun kurang berespon. *Autologous serum therapy* diberikan sebanyak 9 siklus, dan pada lima kasus terjadi penurunan UAS7 hingga 8 minggu setelah injeksi AST terakhir. Pada satu kasus terjadi perlambatan penurunan UAS7 sehingga perlu evaluasi terapi lebih lanjut. *Autologous serum therapy* dapat digunakan sebagai salah satu pilihan terapi UAK yang tidak memberikan respons signifikan terhadap terapi konvensional.

DAFTAR PUSTAKA

1. Borges M, Asero R, Ansotegui I. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: A worldwide perspective. *World Allergy Organ J.* 2012;5:125-47.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R. The EAACI/GA 2 LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69:868-87.
3. Listyawan Y. CSU, konsep autoreaktif dan autoimun. Dalam: *Urticaria Update.* 2014.h.208-17.
4. Sabroe R, Grattan C, Francis D. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 1999;140:446-52.
5. Bajaj A, Saraswat A, Upadhyay A. Autologous serum therapy in chronic urticaria: Old wine in a new bottle. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74:109-13.
6. Debbarman P, Sil A, Datta P. Autologous serum therapy in chronic urticaria: a promising complement to antihistamines. *Indian J Dermatol.* 2014;59:375-82.
7. Hawro T, Ohanian T, Schoepke N. Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores. *Allergy.* 2017;73:251-5.
8. Asero R, Tedeschi A, Marzano A. Chronic urticaria: a focus on pathogenesis. *F1000Res.* 2017;6:1095.
9. Saini S. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34:33-52.
10. Febrianti E, Thaha M, Rusmawardiana. Hubungan hasil pemeriksaan autologous serum skin test dengan keparahan klinis dermatitis atopik. *MKS.* 2014;46:12-7.
11. Kumaravel S, Manjula J, Balamurugan L. Chronic autoimmune urticaria and efficacy of autologous serum therapy. *Int J Sci Study.* 2017;4:163-6.
12. Hawro T, Ohanian T, Schoepke N. The Urticaria Activity Score-validity, reliability, and responsiveness. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1185-90