

Pruritus Uremik pada Penyakit Gagal Ginjal Kronik

Ago Harlim,¹ Paulus Yogyartono²

¹Departemen Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

²Departemen Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Abstrak

Pruritus uremik merupakan salah satu keluhan yang sangat mengganggu dan sangat sering dirasakan oleh penderita gagal ginjal kronik. Menariknya, gejala tersebut tidak terdapat pada penderita gagal ginjal akut. Sejumlah faktor yang diduga sebagai penyebab terjadinya pruritus uremik ini telah banyak diteliti namun patogenesisnya hingga kini masih belum jelas. Mungkin banyak faktor yang mempengaruhi patogenesis terjadinya pruritus uremik dan masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui patogenesis pruritus uremik ini.

Kata kunci: pruritus uremik, gagal ginjal akut, gagal ginjal kronik, patogenesis.

Uremic Pruritus in Chronic Kidney Disease

Abstract

Uremic pruritus is one of most bothersome symptoms of patients with chronic renal failure. Interestingly, pruritus is typically not seen in acute renal failure. The expanding number of alleged pathogenesis factors bears testimony to the elusiveness of the causes but its pathogenesis remains unclear. Multi factorial facets could be involved in the pathogenesis of uremic pruritus. Further study is needed to reveal the pathogenesis of uremic pruritus.

Keywords: uremic pruritus, acute renal failure, chronic renal failure, pathogenesis.

Pendahuluan

Istilah pruritus berasal dari bahasa latin yang berarti gatal.¹ Pruritus merupakan sensasi kulit yang tidak menyenangkan yang menyebabkan keinginan untuk menggaruk. Pruritus uremik adalah pruritus yang paling sering terjadi pada penderita gagal ginjal kronik (GGK) dengan kadar ureum yang tinggi,^{2,3} dan tidak terlihat pada gagal ginjal akut.^{4,5}

Prevalensi pruritus uremik pada penderita gagal ginjal dengan hemodialisis sekitar 50-90% dan 65% penderita mengeluh pruritus yang persisten.^{2,4,6-8}

Kulit uremik akan terlihat atrofi, kering, berwarna kekuningan yang biasanya tidak menyembuh dengan pemberian emolien.⁵ Penderita pruritus uremik mengeluh sangat gatal, terlihat banyak ekskoriasi mengalami gangguan tidur, depresi, sangat sensitif, kualitas hidup yang rendah bahkan dapat bunuh diri.^{9,10}

Penyebab pasti dan mekanisme pruritus pada gagal ginjal kronik masih belum jelas.^{3,9} Beberapa penyebab yang diduga berperan dalam patogenesis pruritus adalah kulit kering,^{10,11} atrofi kelenjar keringat dan sebasea,^{5,12} hiperparatiroid sekunder,^{11,12} proliferasi sel mast kutan,¹¹⁻¹³ peningkatan plasma histamin, hiperkalsemia, hiperfosfatemia, hipermagnesemia,¹¹ kadar aluminium yang berlebihan,¹¹ anemia defisiensi Fe,^{5,8} hipervitaminosis vitamin A,¹² neuropati perifer,¹³ peptida opioid, sitogen pruritus dan penanda (marker) inflamasi.¹⁴

Pruritus terjadi pada 25-33% penderita pradialisis dan 60-86% penderita dialisis tidak tergantung pada jenis kelamin maupun umur.² Sekitar 10-14% akan berkurang pada penderita dengan *continuous ambulatory peritoneal dialysis* (CAPD) dibandingkan penderita dengan hemodialisis.^{5,15}

Intensitas dan distribusinya bervariasi dari waktu ke waktu tergantung lamanya

penyakit ginjal. Pruritus uremik berkisar dari rasa gatal ringan yang sporadik hingga berlangsung terus menerus sepanjang hari hingga malam. Rasa gatal bersifat individual, sebanyak 25-50% mengeluh pruritus generalisata, terutama pada punggung, wajah dan lengan atas. Awalnya tidak terlihat kelainan kulit, namun kemudian dapat terjadi ekskoriasi karena garukan dengan atau tanpa infeksi sekunder. Pada GGK jarang terjadi prurigo nodularis atau penyakit Kyrle meskipun tidak jelas hubungan penyakit Kyrle dengan pruritus uremik.^{2,5,6,14,16}

Gambaran Klinik Gagal Ginjal Kronik

Ginjal berfungsi mengatur keseimbangan asam basa, hormonal/eritropoetin, dan ekskresi sampah sisa metabolisme.^{17,18} Kriteria GGK adalah kerusakan ginjal yang didefinisikan sebagai kelainan pada pemeriksaan patologi atau ditemukan tanda kerusakan ginjal pada pemeriksaan darah, urin, pencitraan, dan laju filtrasi glomerulus (LFG) < 60 mL/min/1,73m² selama lebih dari tiga bulan meskipun tidak ditemukan kerusakan ginjal.^{18,19}

Pada GGK terjadi sindroma uremia akibat gangguan biokimia yang bersifat sistemik. Terjadi retensi sisa pembuangan metabolisme protein, yang ditandai oleh homeostasis cairan yang abnormal dan elektrolit dengan kekacauan metabolik dan endokrin. Kadar ureum yang tinggi dan berlangsung kronik merupakan penyebab utama. Dialisis tidak dapat menggantikan fungsi endokrin renal yang sehat sehingga tetap terjadi gangguan metabolik seperti gangguan biokimia berupa asidosis metabolik, gangguan ion K, Na dan air, gangguan ion Ca, PO₄, Mg, uremia dan hiperuresemia. Selain itu juga terjadi gangguan sistem gastrointestinal, hematologi, pernafasan, kardiologi, kulit, dan

neuromuskular. *Divalent-ion abnormalities* yang terjadi, diduga menyebabkan pruritus uremik.¹⁷⁻²¹

Pada GJK kulit tampak pucat, ekimosis, hematoma, pruritus, dan *uremic frost*.¹⁸ Selain itu ditemukan serosis, bengkak, kulit menjadi kekuningan karena tertahannya urokrom dan karoten. Serosis yang terjadi akan menyebabkan gatal. Hiperpigmentasi terjadi pada kulit yang terpajan matahari akibat peningkatan produksi melanin yang berhubungan dengan rendahnya dialisis *betamelanocyte stimulating hormone*.^{5,6,8,10}

Gangguan pada metabolisme protein, lemak, dan karbohidrat mengakibatkan hiperkatabolisme, penurunan ekskresi sisa katabolisme protein, dan hiperlipidemia. Pada GJK ringan tidak dijumpai keluhan gangguan kencing seperti anuria atau oligouria. Pada GJK sedang atau berat dapat dijumpai keluhan akibat uremia seperti rasa lemah, cepat lelah, nafsu makan kurang, mual, muntah, sukar tidur, sesak nafas karena kelebihan cairan atau asidosis metabolik, gangguan konsentrasi hingga kejang-kejang. Juga dijumpai kulit pucat dan kering, hipertensi, edema, dekompensasi kardis, pernafasan kusmaul, fetor uremik, kesadaran menurun sampai koma.²⁰⁻²¹

Perubahan lain yaitu gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit, gangguan keseimbangan asam basa, hiperfosfatemia, kelainan tulang, anemia, hipertensi, dan gangguan hormon, serta hiperlipidemia. Bila GJK berlanjut dapat terjadi malnutrisi, perdarahan uremik, perikarditis, dan neuropati uremik.²⁰ Malnutrisi menyebabkan nutrisi ke kulit juga kurang, kulit menjadi kering yang akhirnya gatal.

Klasifikasi Pruritus

Klasifikasi pruritus berdasarkan penyebab dapat dibagi menjadi pruritus

karena penyakit kulit,²² penyakit sistemik^{1,23} dan pruritus idiopatik.^{1,22} Pruritus karena penyakit kulit dapat terjadi karena inflamasi seperti pada dermatitis herpetiformis, dermatitis kontak, dermatitis seboroik, dermatitis exfoliativa/eritroderma syndrome, pemfigoid (bullous dan prebullous), atopik eksema, liken simpleks kronis, eksema asteatotik (serosis), psoriasis, urtikaria, dermatographism, miliaria, dan reaksi fotosensitivitas. Infestasi parasit seperti skabies, pedikulosis, gigitan artropoda (lalat, kutu, tungau) dan cacing seperti *onchocerciasis*, *echinococcosis*, *schistosoma*, juga dapat menyebabkan pruritus. Selain itu, infeksi kulit seperti varicella, dermatofitosis, kandidiasis, folikulitis dan impetigo, serta reaksi keganasan mikosis fungoides dan mastositosis juga menimbulkan pruritus. Penyebab yang berasal dari lingkungan juga dapat menyebabkan kelainan yang disertai pruritus seperti *sun burn*, *pernio/chilblains*, dermatitis fiber-glass, dermatitis kontak iritan/alergi, *mucuna pruriens (itch powder)*, dan *sea-bather's eruption*. Pruritus juga dapat disebabkan reaksi hipersensitivitas terhadap obat. Hal lain yang dapat menyebabkan pruritus adalah anogenital, pruritus kolinergik, pruritus aquagenik, pruritus adrenergik dan pruritus kontak.²²

Pruritus juga dapat disebabkan kelainan sistemik, seperti kelainan susunan saraf pusat (SSP): multiple sclerosis, tumor, tabes dorsalis, *general paresis*, kelainan hepar (kolestasis, *primary biliary cirrhosis*, obstruksi ekstra hepatic biliar, hepatitis akut), kelainan renal (gagal ginjal kronik meskipun dengan dialisa), kelainan endokrin (hipo- and hipertiroidism, diabetes mellitus), kelainan hematologi, keganasan (semua jenis karsinoma, terutama jika sudah metastase, sindroma karsinoid, leukimia malignan limfoma, khususnya *hodgkin disease*), dan kehamilan serta infestasi. Kemudian infeksi HIV dan obat-obatan juga

dapat menyebabkan pruritus. Obat-obatan yang diduga menyebabkan pruritus antara lain obat pelepas histamin, opioids, stimulan SSP, alkaloida belladonna, barbiturat, kontrasepsi oral, obat-obatan hepatotoksik, *biologic response mediators* (interferon, interleukin dan lainnya). Gangguan psikologi juga merupakan manifestasi penyebab pruritus karena kelainan sistemik, misalnya kecemasan, *obsessive compulsive disorders* psikosis monosimptomatik (delusi parasitosis, atau lainnya), dan pruritus psikogenik.^{1,23} Pruritus yang tidak diketahui sebabnya, disebut pruritus idiopatik. Kadang-kadang konsultasi psikologi atau psikiatri dapat membantu.

Twyeross, *et al.*¹¹ membuat klasifikasi lain mengenai pruritus. Bentuk pruritoseptif biasanya terjadi pada penyakit kulit, pruritus neurogenik berasal dari molekular atau disfungsi neuropsikologik sistem saraf seperti kolestasis maupun opioid yang menimbulkan pruritus, kemudian neuropatik yang disebabkan kelainan sistem saraf misalnya *multiple sclerosis* dan penyakit Creutz Feldt-Jacob. Pruritus psikogenik juga termasuk di dalamnya. Pruritus uremik merupakan campuran klasifikasi di atas.¹⁶

Patogenesis Pruritus

Mirip nyeri, pruritus diklasifikasikan sebagai respons nosiseptif yang terletak pada kulit dan viseral abdomen yang berespons terhadap stimulus eksternal maupun internal seperti rangsangan fisik dan kimia.¹

Rangsangan kimia dan rangsangan fisik menyebabkan rasa gatal yang akan memacu ujung saraf bebas pada akhir atau dekat dengan *dermo-epidermal junction*. Kemudian impuls disebarkan ke dorsal ujung-kolumna spinalis, melintasi bagian tengah dan selanjutnya dari traktus spinotalamik bagian lateral ke talamus dan akhirnya ke korteks sensoris.^{22, 24}

Gatal menyebar sama dengan jalur

nyeri, namun berbeda karena dibawa oleh saraf sensorik primer dan bukan saraf tipe nyeri.²² Nyeri menyebabkan respons *withdrawal* tetapi gatal menyebabkan keinginan menggaruk. Contohnya morfin menghilangkan nyeri tetapi menyebabkan gatal. Nyeri dapat timbul pada tempat yang sama pada kulit tetapi gatal tidak timbul pada organ dalam.^{1,20}

Persyarafan kulit dapat dibagi menjadi serat A yang bermyelin dan serat C tidak bermyelin. Serat A merupakan nosiseptor mekanik, suatu struktur spesifik yang berespons terhadap berbagai rangsangan. Serat C (serat polimodal) akan menghubungkan pleksus yang banyak mengandung akhiran saraf. Pruritus disalurkan ke saraf pusat melalui serat C.^{1,4,20,22}

Ada beberapa reseptor spesifik utama kulit yang memiliki fungsi dan lokasi berbeda.¹ Misalnya akhiran saraf bebas yang merupakan sumber informasi terdistribusi interkorektif *network* dan berespons terhadap persepsi ringan seperti pergerakan rambut, membedakan dua titik, juga reseptor untuk panas atau nyeri. Selain itu ada sel merkel yang terletak pada lapisan basal yang berhubungan dengan akhiran syaraf bebas. Tonjolan pada ujung serat C menyentuh sel merkel dan berfungsi sebagai reseptor sentuhan. Kemudian pada dermis bagian atas terdapat korpus meissner atau reseptor mekanik, terutama ditemukan di telapak tangan, kaki, glandula mammae dan genitalia. Pada dermis dalam terdapat korpus pacini (vater pacini) yang berguna untuk rasa tekan dalam dan korpus golgi mozzoni yang terletak pada ujung jari dan fungsinya sama dengan korpus pacini. Untuk rasa tekan yang kontinyu ada korpus rufini yang disebut juga reseptor silinder adaptif. Akar rambut berperan sebagai reseptor sentuhan yang sensitif. Sedangkan yang berperan sebagai reseptor adaptasi yang cepat dan rasa dingin yaitu krause atau

reseptor mukokutaneus yang terletak dekat *dermo-epidermal junction*.

Reseptor saraf pada kulit merupakan jaringan transmisi rumit, yang pada keadaan istirahat mempunyai potensial 60-80 mV. Potensial itu terjadi karena meningkatnya K^+ intraselular dan Na ekstraselular serta peningkatan konsentrasi Cl^- . Rangsangan elektrik atau kimia akan menyebabkan ketidakseimbangan trans membran, sehingga ion K^+ meninggalkan sel dan menyebabkan depolarisasi gelombang impuls yang akan diteruskan ke otak melalui penghubung spinal. Setelah berhenti, terjadi inflaks ion Na yang harus dipompa ke luar kembali melalui proses yang difasilitasi ATP untuk membuat kondisi siap bekerja kembali. Saat depolarisasi terjadi pelepasan mediator termasuk neuropeptida khususnya substansi P, juga norepinefrin dan asetilkolin.^{1,11}

Ujung saraf bebas sering berinteraksi dengan sel mast. Sel mast yang teraktifasi akan mengeluarkan triptase yang akan mengaktifkan reseptor pada akhiran serat C yang mengirim rasa gatal ke SSP. Reseptor yang teraktifasi akan mengeluarkan substansi P yang akan mengaktifkan sel mast, sehingga terjadi peningkatan pelepasan $TNF-\alpha$ yang membuat ujung akhiran saraf menjadi sensitif dan memperkuat respons. Substansi P merupakan *neurotransmitter* yang umumnya terletak pada saraf sensorik aferen yang menghasilkan rasa nyeri dan gatal dari perifer ke SSP dan dianggap bertanggung jawab atas terjadinya gatal.^{1,4}

Seperti nyeri, gatal dapat bersifat perifer (dermal atau neuropatik) atau sentral (neuropatik, neurogenik atau psikogenik). Gatal pada kulit disebut pruritoseptif jika disebabkan oleh stimulasi akhiran saraf bebas khususnya serat C oleh satu atau beberapa pruritogen, misalnya bahan kimia endogen yang menyebabkan pruritus lokal pada penyuntikan ke kulit seperti amina, protease, *growth hormon*, neuropeptik, opioids, eicosanoids dan sistokin. Papain

(protease) dikatakan dapat menstimulasi akhiran saraf secara langsung, namun sebagian dari bahan kimia lainnya menyebabkan pelepasan histamin oleh sel mast setempat atau sensitisasi serat C.¹

Mekanisme neurologi pruritus sangat kompleks dan belum dimengerti sepenuhnya.¹ Banyak teori yang menjelaskan terjadinya pruritus, misalnya teori spesifik yang mengatakan bahwa rasa gatal disalurkan melalui serat saraf. Perangsangan dengan intensitas lemah menyebabkan gatal sedangkan intensitas tinggi menyebabkan nyeri. Menurut teori selektivitas, beberapa reseptor perifer mempunyai hubungan sentral spesifik yang dapat merangsang gatal. Teori *pattern* menyebutkan bahwa rasa gatal ditransmisikan sebagai bentuk kompleks pembangkitan persarafan individu.¹

Mediator yang berperan pada pruritus tidak sepenuhnya diketahui, yang utama adalah histamin. Mediator lainnya yang juga berperan pada pruritus antara lain asetilkolin, serotonin, kinin, prostaglandin, peptida, opioids, sitokin seperti IL-2 dan neuropeptida. Peran opioid pada gatal masih belum jelas. Pemberian antagonis opioid akan menghilangkan gatal yang disebabkan oleh opioid spinal, kolestasis dan mungkin uremia. Pengurangan substansi P pada pengolesan kapsaisin pada nyeri kutaneus seperti nyeri post herpetika sama dengan mengurangi gatal. Substansi garam empedu dapat langsung merangsang akhiran saraf atau sel mast dan menyebabkan gatal. Histamin diduga sebagai penyebab utama gatal tetapi banyak pula jenis pruritus yang tidak berespon pada anti histamin non sedatif.^{1,16}

Asetilkolin dapat menyebabkan nyeri pada orang sehat dan gatal pada penderita atopi. Jika penderita GGK memiliki riwayat atopi maka gatal yang dihasilkan dapat disebabkan asetilkolin, karena penderita atopi lebih sensitif terhadap asetilkolin dibandingkan histamin.¹¹

Pada penderita pruritus uremia, konsentrasi histamin plasma lebih tinggi dari pada yang tanpa pruritus tetapi tidak ada korelasi antara beratnya gatal dengan konsentrasi histamin plasma.^{11,14} Pada penderita pruritus uremia, suntikan intradermal histamin menyebabkan gatal setempat yang lebih berat dibandingkan penderita uremia tanpa pruritus dan orang sehat.¹¹

Beberapa pemicu yang diduga berperan dalam timbulnya pruritus uremik adalah histamin, serotonin, protease, leukotrin, prostaglandin, dan substansi P. Protease merupakan pelepas histamin yang poten, sedangkan leukotrin merupakan mediator pruritus. Prostaglandin bukan termasuk pruritogenik tapi berpotensi membuat gatal melalui histamin atau mediator lain. Prostaglandin merupakan modulator yang membuat batas ambang histamin menjadi rendah dalam menginduksi gatal. Substansi P merupakan neuropeptida yang dihasilkan oleh *proteinase activated receptor* tipe-2 (PAR-2) dari nonseptif serat C. PAR-2 merupakan mediator inflamasi neurogenik pada saraf sensorik. Triptase dari sel mast dan netrofil memecah PAR-2 yang menyebabkan pengeluaran histamin.^{5,11,16}

Serotonin juga dapat menyebabkan gatal baik secara perifer maupun sentral. Pada mekanisme perifer, serotonin bekerja secara tidak langsung melalui pelepasan histamin dari sel mast di dermal, sedangkan secara sentral melalui opioid neurotransmitter.^{11,24}

Selain pemicu di atas pada umumnya gatal juga dipicu oleh sitokin. Penyuntikan intradermal IL-2 baik penderita atopik maupun non atopik dapat menyebabkan gatal, eritem dalam 2-3 hari. Kulit kering merupakan penyebab gatal yang juga berhubungan dengan produksi lokal sitokin. Disregulasi imun dengan produksi sitokin yang khas berperan dalam timbulnya konsentrasi interferon. Interleukin (IL-2) dan IL-12 menurun dan IL-14 – IL-5, IL-6,

IL-10 meningkat pada pasien HIV.¹¹

Etiopatogenesis Pruritus Uremik pada Penyakit Gagal Ginjal Kronik

Kadar ureum yang tinggi pada GJK menyebabkan sindroma uremia yang akan menimbulkan kelainan berupa gangguan biokimia sistemik yang dapat menyebabkan pruritus, namun penyebab mekanisme pruritus uremik masih belum sepenuhnya dimengerti.¹²⁻¹⁴ Banyak faktor yang diduga merupakan penyebab pruritus uremik, meskipun masih ada kontroversi. Kemungkinan penyebab multifaktorial turut berperan pada pruritus uremik ini.^{8,9} Penyebab pruritus uremik pada GJK antara lain:

- a. Kulit kering/serosis
Kulit kering ini sering terjadi pada uremia dan disebut sebagai kulit uremik yaitu kulit kering, atrofi, berwarna kekuningan. Kekeringan kulit terjadi karena uremia menyebabkan perubahan pada maturasi korneosit.^{4-6,8,11} Ada dugaan bahwa serosis pada GJK disebabkan penurunan kandungan air epidermis, menurunnya volume kelenjar keringat dan atrofi kelenjar sebacea.⁶
- b. Atrofi kelenjar keringat dan sebacea
Atrofi kelenjar sebacea dan keringat akan menyebabkan penurunan lipid permukaan. Berkurangnya keringat menyebabkan hidrasi kulit menurun dan terjadi kerusakan ekskresi normal elektrolit, laktat, urea dan substansi pruritogenik. Atrofi kelenjar sebacea dan keringat juga terjadi karena nutrisi kulit yang berkurang. Malnutrisi dan anemia sering dijumpai pada penderita gagal ginjal.^{4-6,8-10,20}
- c. Proliferasi sel mast kutan.
Pada pruritus uremik ditemukan banyak sel mast pada kulit, mungkin akibat peningkatan konsentrasi plasma hormon paratiroid yang terjadi sekunder

terhadap hiperparatiroid. Sel mast tersebar luas pada dermis dan umumnya terdegranulasi. Perubahan tersebut juga bisa terjadi karena respons terhadap kerusakan kulit akibat gatal.^{4-6,8-12}

- d. Peningkatan kadar histamin plasma
Histamin dilepaskan oleh sel mast dan langsung merangsang reseptor H1 pada serat C spesifik. Jumlah sel mast maupun basofil meningkat pada pruritus uremia. Konsentrasi histamin serum lebih tinggi pada penderita uremik dengan gatal dibandingkan penderita tanpa keluhan gatal. Tidak ditemukan hubungan antara berat ringan gatal dengan konsentrasi histamin plasma.^{2,4-6,8,9,11} Penelitian lain menyatakan tidak ada keterlibatan peningkatan konsentrasi histamin plasma dalam pruritus uremik.¹¹⁻¹³
- e. Peningkatan konsentrasi Kalsium, Magnesium dan Fosfat pada kulit (*divalent-ion abnormalities*).

Peningkatan konsentrasi divalent kulit ditandai oleh endapan mikro Kalsium dan magnesium fosfat yang akan menimbulkan gatal.⁶ Magnesium terlibat dalam modulasi konduksi saraf dan pelepasan histamin dari sel mast. Pada pasien dengan dialisis ternyata perbaikan pruritus terjadi pada pengurangan kadar Kalsium dan Magnesium.¹¹⁻¹³ Magnesium dieskresi di ginjal, jika ada kelainan pada ginjal maka dapat terjadi hipertermagnesium.^{19,21}

Hubungan konsentrasi ion plasma aluminium yang tinggi dengan gatal pada penderita hemodialisis yang lama juga pernah dilaporkan.¹¹ Pada GGK terjadi asidosis metabolik, pH asam dapat merusak tulang akibatnya terjadi pengeluaran calcium dan fosfor dari tulang ke jaringan termasuk ke kulit.²⁵ Hal itu juga terjadi akibat hipertiroid sekunder.^{25,26}

- f. Hipervitaminosis A
Patogenesis rasa gatal karena

hipervitaminosis A belum jelas. Hipervitaminosis A dapat menyebabkan kulit kering yang akhirnya menyebabkan gatal. Vitamin A larut dalam lemak dan tidak keluar pada saat hemodialisis,⁵ meskipun kepustakaan lain dinyatakan hipervitaminosis A pada GGK dengan kulit kering tidak berbeda secara bermakna dengan GGK tanpa kulit kering.^{6,8,12}

- g. Peptida opioid
Hipotesis peptida opioid juga diduga menyebabkan pruritus seperti yang terjadi pada pruritus kolestasis.^{4,14} Pada uremia terjadi perubahan reseptor mu dan kappa opioid limfosit, karena ketidakseimbangan ekspresi reseptor subtype opioid. Ada dua penelitian *placebo-controlled crossover* yang memberikan hasil berbeda. Penelitian pertama pada penderita hemodialisis, gatal sudah berkurang sejak 1-2 hari pemberian nalfrexone. Pada penelitian ke-2, juga pada penderita yang menjalani hemodialisis, ternyata efek pemberian nalfrekson tidak berbeda dengan plasebo pada pemberian hingga empat minggu.^{11,13}
- h. Sitokin pruritogenik
Sitokin pruritogenik diproduksi dalam dermis karena aktivasi berbagai sel dekat reseptor gatal.¹¹ Interleukin-1 bukan pruritogenik tetapi menyebabkan pengeluaran pruritogen dan merangsang pruritus. Interleukin-2 yang dikeluarkan sel Th1 juga terlibat dalam patogenesis pruritus uremia.^{4,14}
- i. Petanda inflamasi
Petanda inflamasi seperti transferin dan albumin ditemukan lebih rendah pada penderita dengan pruritus uremik yang menjalani hemodialisis. Protein serum C reaktif dan interleukin-6 meningkat pada penderita dengan pruritus dibandingkan dengan penderita tanpa pruritus.^{4,14}

Ada beberapa zat dan kondisi yang awalnya diduga menyebabkan pruritus pada hemodialisis, namun kemudian tidak terbukti. Hal itu antara lain, hormon paratiroid, hiperkalsemia, hiperfosforemia, hipermagnesemia, anemia defisiensi. Selain itu, dialisis yang tidak adekuat, kulit kering, vitamin A, histamin dan opioid peptida juga pernah diduga sebagai penyebab. Beberapa agen lain yang dianggap sebagai penyebab pruritus pada hemodialisis, adalah kelebihan aluminium, sel mast kulit, neuropati/perifer substansi P, asam empedu, inflamasi, interleukin-2, interleukin-6 yang semuanya belum terbukti kebenarannya.⁴

Konsep Terkini Patogenesis Pruritus Uremia

Sejak 20 tahun terakhir banyak hipotesis tentang patogenesis pruritus uremik. Konsep lama menganggap hormon paratiroid sebagai penyebab utama. Pada pruritus uremik sering terjadi hiperparatiroid dan pruritus sembuh setelah dilakukan paratiroidektomi, namun data terakhir tidak mendukung teori itu. Konsep lain seperti endapan kristal Kalsium, fosfat, histamin yang dihasilkan oleh sel mast juga masih kontroversial, karena belum seluruhnya terbukti.^{4,13,14}

Hipotesis imun

Pruritus uremia dianggap sebagai penyakit sistemik dan bukan penyakit kulit, yang bekerja mengacaukan sistem imun dengan bentuk inflamasi.¹⁴

Gilcrest (dikutip dari Mettang *et al*¹⁴) memperlihatkan penyinaran dengan ultraviolet (UV) B dapat menghilangkan pruritus uremik. Pada penelitian itu pruritus sembuh, meskipun hanya sebagian tubuh yang disinari. Berdasarkan pengamatan itu diasumsikan bahwa radiasi UVB mempunyai efek sistemik. Sinar UVB

memperlihatkan kemampuan sebagai imuno modulator diferensiasi limfosit Th1 dan Th2, selain itu juga dapat melemahkan ekspresi dari Th1.^{4,14}

Beberapa penelitian memperlihatkan peningkatan dosis dialisis mengakibatkan perbaikan pada pruritus uremia. Peningkatan dosis dialisis dan penggunaan kt/V, atau regimen *creatinin clearance-guarded dialysis* akan menurunkan insiden pruritus uremia. Efikasi dialisis juga meningkat dengan penggunaan membran dialisis yang permukaannya lebih luas. Selain itu perbaikan kemampuan biologis serat sintetik seperti polisulfon atau *polyacrylnitrile* juga memperbaiki kondisi pruritus. Pasien yang menjalani dialisis dengan membran cuprophan lebih banyak mengeluh pruritus dari pada pasien yang menggunakan membran polisulphon.^{11,14,16}

Obat lain seperti talidomid dan takrolimus efektif untuk terapi pruritus uremik. Talidomid yang biasa digunakan sebagai imunomodulator pada pengobatan reaksi *graft-versus-host*, ternyata dapat menekan produksi TNF- α dan membuat diferensiasi limfosit Th2 dengan menekan IL-2 yang dihasilkan oleh limfosit Th1. Takrolimus juga mempunyai efek menekan diferensiasi limfosit Th1 dan selanjutnya IL-2.^{4,14}

Penderita dengan transplantasi ginjal yang mendapat terapi immunosupresif tidak mengeluh pruritus meskipun terjadi kerusakan pada sebagian fungsi ginjal.^{11,14}

Pada pengamatan di atas terlihat mekanisme imunologi berperan pada patogenesis pruritus uremik. Banyak faktor yang terlibat seperti IL-2 yang dihasilkan oleh limfosit Th. Hal itu dibuktikan pada pasien yang mendapatkan IL-2 pada pengobatan keganasan sering mengalami pruritus.¹⁴ Interleukin-2 dianggap sebagai penyebab yang berhubungan dengan sitokin pruritus uremik dan difrensiasi sel T. Anak yang menjalani dialisis jarang mengeluh

pruritus uremik. Pada orang tua diferensiasi sel Th cenderung ke arah Th1, dibandingkan individu yang lebih muda.¹⁴ Beberapa penelitian memperlihatkan ada diferensiasi Th₁ pada penderita pruritus uremik daripada yang non pruritus, yang dapat diukur dengan mengukur TNF- α intrasitoplasma pada sel CD4. Terjadi peningkatan sitokin proinflamasi Th1 seperti TNF- α . Hasil tersebut mendukung hipotesis bahwa terjadi inflamasi pada pruritus uremik.¹⁴

Hipotesis opioid

Peran sistim opioidergik dalam patogenesis pruritus untuk pertama kali diketahui pada pruritus kolestasis. Hal itu dibuktikan dengan pemberian obat reseptor μ agonis yang dapat mencetuskan pruritus. Pada hewan coba terlihat hubungan antara kolestasis dengan peningkatan opioidergik, dan pemberian antagonis opiat ternyata dapat mengatasi pruritus kolestasis.¹⁴

Pada tahun 1985 untuk pertama kali dilaporkan keberhasilan pemberian opiat antagonis yaitu nalokson secara intravena pada penderita pruritus uremik. Antagonis opiat digunakan berdasarkan pemikiran bahwa peptida opiat endogen terlibat dalam patogenesis pruritus uremik. Pemberian reseptor μ antagonis seperti nalokson oral berhubungan dengan penurunan persepsi gatal pada pruritus uremik yang berat.^{4,11,14,16} Pada penelitian dengan populasi yang lebih besar dan waktu lama (selama empat minggu) ternyata secara statistik pemberian nalokson tidak memberikan respons yang bermakna.²⁷

Aktivasi reseptor κ (TRK-820) oleh sel dermal dan limfosit dapat menekan pruritus. Ketika respons reseptor kurang kuat atau berlebihan dalam stimulasi reseptor μ , penderita akan merasakan pruritus. Dapat disimpulkan bahwa opioidergik berperan secara bermakna dalam patogenesis pruritus uremik.¹⁴

Faktor yang Mempengaruhi Pruritus Uremik

Banyak faktor yang mempengaruhi pruritus, yang bila dipahami dengan baik bisa menjadi dasar penanganan penderita. Pada penelitian Zuker *et al.*² ternyata pruritus uremik cenderung dapat memanjang, makin sering dan makin kuat, sehingga mengganggu kualitas hidup, gangguan tidur dan *mood*. Faktor yang mempengaruhi ekserbasi pruritus adalah kulit kering, panas, istirahat dan berkeringat, sedangkan aktivitas, tidur, mandi air panas atau dingin dan hawa dingin mengurangi pruritus.² Lingkungan yang panas menyebabkan peningkatan aliran darah dan dapat menyebabkan gatal, sementara kelembaban udara < 40% akan mengurangi kelembaban pada kulit.

Obat anti hipertensi pada GGK seperti angiotensin inhibitor akan lebih sering mengakibatkan pruritus uremik dibanding furosemid.² Dialisis dengan menggunakan membran polisulphone lebih jarang menimbulkan pruritus uremik dibandingkan cuprophan.^{11,14,16} Selain itu, pruritus uremik berhubungan dengan durasi hemodialisis pada pasien GGK,²⁸ dan tidak berhubungan dengan jenis penyakit ginjal dan umur.^{2,8}

Faktor lain yang berpengaruh yaitu penyakit yang menyebabkan lain pruritus non uremik, baik yang baru terjadi maupun sebelum GGK. Kondisi tersebut antara lain penyakit kulit kronis seperti dermatitis atopik, dermatitis seboroik, psoriasis. Diabetes melitus yang merupakan salah satu penyebab GGK, tirotoksikosis, dan tumor ganas juga dapat menyebabkan pruritus.⁴

Diagnosis banding pruritus uremik adalah semua pruritus termasuk pruritus neuropatik pada nyeri pasca herpetika dan neuropatik sentral yang berhubungan dengan *multiple sclerosis*.^{4,22}

Terapi Pruritus Uremik

Penyebab pruritus uremik masih belum sepenuhnya diketahui, karena itu belum ada terapi efektif yang memuaskan.⁴ Pada penderita yang menjalani dialisis, keteraturan dialisis dapat menghilangkan rasa gatal. Alat dialisis yang efisien dan optimal dengan Kt/V urea value > 1.2,^{5,14} dan penggunaan membran dialisis dengan permeabilitas tinggi dan mempunyai sifat biologi yang lebih baik, seperti polisulfone, dapat mengurangi reaksi alergi pasien terhadap membran dialisis.^{11,14,16} Pada GGK mudah terjadi peningkatan fosfat,^{5,25} sehingga diperlukan diet ketat asupan fosfat untuk mengurangi rasa gatal. Suplemen Fe diperlukan karena biasanya penderita GGK menderita anemia.⁵

Kulit kering dapat menyebabkan gatal, dan diperlukan perawatan khusus selain obat-obatan. Pada perawatan kulit kering ada beberapa hal yang perlu dihindari seperti berendam dengan air panas, menggunakan sabun yang mengandung detergen, terlalu sering berendam atau berendam lebih dari ½ jam, penggunaan *bubble bath*, penggunaan deodorant anti perspiran, lingkungan yang kering, pakaian yang dicuci dengan detergen, pakaian terbuat dari wool sintetis/serat yang kasar, minum alkohol, makanan yang dapat menyebabkan vasodilatasi seperti makanan pedas.^{29,30} Dianjurkan menggunakan sabun ringan/sabun untuk kulit sensitif, berendam ½ jam setiap hari atau setiap dua hari, berendam dengan tepung gandum dengan kalium permanganat atau baking soda, menjaga kelembaban lingkungan, mencuci pakaian menggunakan sabun ringan untuk bayi, mengenakan pakaian yang longgar dengan bahan katun atau serat yang halus.^{4,30} Selain itu dapat digunakan campuran emolien dengan kortikosteroid topikal seperti hidrokortison 1%, asam salisilat 3%, propilen glikol 5%, urea 10%, dengan dasar glukosa.⁵

Terapi UVB dapat dilakukan tiga kali dalam seminggu selama tiga minggu. Biasanya remisi terjadi dalam waktu tiga bulan. Terapi UVB menyebabkan inaktivasi bahan-bahan pruritogenik karena UVA dan UVB dapat menurunkan kadar vitamin A epidermis. Fototerapi juga dapat menurunkan jumlah sel mast kulit dan menghasilkan hasil yang bervariasi.^{4,13,14,29-31}

Obat yang diberikan dapat berupa antihistamin, kolesteramin, karbon aktif, kapsaisin topikal, eritropoetin, talidomid, takrolimus, naltrekson, dan ondansetron. Antihistamin H1 seperti hidrokisisin, difenhidramin, siproheptadin juga dapat digunakan.²⁹⁻³¹ Anti histamin menghasilkan perbaikan pruritus yang bervariasi. Dosis kolesteramin adalah 4-5g, dan diberikan 1-3x sehari.^{29,31} Kepustakaan lain mengatakan bahwa kolesteramin tidak efektif dengan efek samping konstipasi, mual, muntah, asidosis dan kejang otot.^{5,32} Absorpsi kolesteramin menurun jika digabung dengan digoksin, warfarin dan fenitoin.^{5,32,33}

Karbon aktif 6 g/hari yang dibagi menjadi 4-6 dosis dapat digunakan selama delapan minggu, namun perlu diperhatikan gangguan absorpsi obat lain.^{5,13,31} Terapi topikal dengan kapsaisin 0,025% cukup membantu. Penggunaannya dapat didahului dengan pemberian anestesi topikal untuk mengurangi rasa panas. Kapsaisin dilaporkan dapat menyembuhkan pruritus lokal pada pasien yang didialisis.^{4,31,33}

Pemberian eritropoetin dapat menurunkan kadar histamin plasma.^{5,30-32} Efek anti pruritus mulai terlihat dalam satu minggu setelah terapi, tetapi sebaiknya dilanjutkan hingga empat minggu agar mendapatkan hasil maksimal. Efek anti pruritus bertahan hingga tujuh hari sejak eritroprotein dihentikan.

Talidomid,^{4,11,29,31,34} dan takrolimus^{4,14} sama-sama bekerja sebagai penekan produksi IL-2 dan talidomid digunakan untuk pruritus uremik yang refrakter dan

lebih dari 50% pruritus uremik sembuh.¹¹ Naltrekson sebagai antagonis opiat,^{4,11,16,31,35} diduga berperan dalam patogenesis pruritus uremik baik secara sentral maupun perifer. Dosis 50 mg dapat dinaikkan hingga 250 mg/hari, 1x sehari.¹⁸ Dari penelitian terakhir didapatkan seluruh penderita pruritus uremik mengalami perbaikan dengan pemberian ondansentron. Ondansentron merupakan 5 – hidroksi triptamin yang potent dan selektif. Dosis 4 mg perhari peroral yang dibagi menjadi dua dosis dan diberikan hingga tiga bulan.^{15,31}

Terapi lain dapat berupa paratiroidektomi, akupunktur dan pemberian peroral *primrose oil* pada sore hari yang banyak mengandung asam linolenat gama dan asam linolenat dengan dosis 2g/hari selama enam minggu akan terlihat penyembuhan.^{33,36,37} Pengobatan dengan akupunktur dan *electric needle stimulation* akan menyembuhkan pruritus uremik setelah beberapa sesi terapi.^{4,28,30,35} Paratiroidektomi dapat dilakukan pada pasien dengan paratiroid sekunder dan akan mengurangi gatal dalam 24 - 48 jam pasca operasi, tetapi jika penderita menjadi hiperkalsemia setelah operasi maka pruritus akan terjadi kembali, meskipun ada penelitian yang mengatakan bahwa hiperkalsemia tidak menyebabkan gatal.^{11,31}

Modifikasi pola hidup, misalnya mengurangi stres dapat menurunkan intensitas gatal. Karena stres dan faktor psikogenik lainnya berperan penting dalam mencetuskan rasa gatal.³⁸

Kesimpulan

Pruritus uremik sering terjadi pada penderita gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis. Penyebab dan patogenesis pruritus uremik masih belum jelas. Faktor yang mempengaruhi pruritus uremik adalah kulit kering, berkeringat, istirahat, beraktivitas, tidur, mandi air panas/dingin,

hawa dingin/panas dan keberadaan pruritus non uremia

Terapi pruritus uremik adalah hemodialisis yang adekuat, diet rendah fosfat, penanganan kulit kering, UVB, pemberian suplemen Fe, antihistamin, kolesteramin, arang aktif, kapsaisin topikal, eritropoetin, talidomid, tacrolimus, naltrekson, ondansentron, paratiroidektomi, akupunktur, *evening primrose oil*.

Daftar Pustaka

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HN, Burdorf WHC. Pruritus, prurigo, self induced disease, psychiatric disease and neurologic disease. *Dermatology*, 2ndeds. Berlin: Springer-Verlag; 2000.p.989-1012.
2. Zuker I, Yosipovitch G, David M, Uzi G. Prevalence and characterization of uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatology*. 2003;49(5): 842-6.
3. Szepletowski J, Sikora M, Krustal M. Uremic pruritus: A clinical study of maintenance hemodialysis patients. *J Dermatol*. 2002; 29(10):621-27.
4. Virga G. Pruritus in hemodialysis patients, 3rd Congress of nephrology in internet. CIN; 2003.
5. Stahle-Backdahl. Pruritus clinical aspects. The cause of uremic pruritus is unknown. *Dermatol*. 1995; 14:297-301.
6. Nunley JR, Elston DM, Hogan DJ, Vinson RP, Chan EF, eds. *Dermatologic manifestation of renal disease*. Update 11 April 2012. Diunduh dari: www.emedicine.com. 29 April 2012.
7. Ashmore SD. Ondansentron therapy for uremic pruritus in hemodialysis pruritus. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35(5):827-31.
8. Odom RB, James WD, Berger TG. Pruritus and neurocutaneous dermatosis. *Andrew's Diseases of the skin*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2000.p.49-68.
9. Kantor G. Pruritus. In: Sams WM, Lynch PJ. eds. *Principle and practice of dermatology*. New York: Churchill Livingstone. 1996.p.881-87.
10. Tepel M, Sanner BM. Disturbances of sleep in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dialysis Transplant*. 2000;15:9-15.
11. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE. Itch: scarthing more than the surface. *Q J Med*. 2003; 96:7-26.

12. Scott M. Renal failure associated pruritus: Uremic pruritus. A family medicine resource. Revised 5/10/2008. Diunduh dari www.familypracticenotebook.com. 18 Maret 2012.
13. Peharda V, Gruber F, Kastelan M, Brajac I, Cabriyan L. Pruritus an important symptom of internal diseases. *Dermato Venereol.* 2000;3:1-10.
14. Mettang T, Magnus CP, Alscher DM. Uraemic pruritus-new perspectives and insights from recent trials. *European Renal Association European Dialysis and Transplant Association. Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17(9): 1558-63.
15. Balaska E. Histamin and serotonin in uremic pruritus effect of ondansetron in CAPD pruritic patients. *Nephron.* 1998;78:395-402.
16. Greaves MW, Freeberg IM, Eizen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine.* 6thed. New York: Mc Graw-Hill Inc; 2003.p.398-406.
17. Peterson JC. Gagal ginjal kronik. Dalam: Tisher CC, Wilcox CS eds. *Nefrologi.* Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 1997.p.15-30.
18. Lestariningsih. Penatalaksanaan konservatif CKD. Simposium gagal ginjal. RSDK Semarang, 19 Maret 2005.
19. Chasani SC. Patogenesis dan penyebab penyakit gagal ginjal kronik. Simposium gagal ginjal. RSDK Semarang, 19 Maret 2005.
20. Effendi I. Patofisiologi gagal ginjal. Workshop nefrologi klinik. Pertemuan Tahunan 2003. Perhimpunan Nefrologi Indonesia. Palembang 2-3 Oktober 2003.
21. Siregar P, Roesma, Suhari DA, Parsudi I. Gangguan elektrolit dalam klinik. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ketiga. Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia, jilid II. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2001.p.307-33.
22. Bernhard JD. Pruritus: Pathophysiology and clinical aspects. In: Moschella SL, Hurley HJ eds. *Dermatology.* Philadelphia: WB Saunders Company; 1992.p.2042-7.
23. Nowak MA, Tsoukas MM, Deimus FA. Generalized pruritus without primary lesions. Differential diagnosis and approach to treatment. *Postgrad Med.* 2000;107(2): 41-2, 45-6
24. Scott M. Pruritus. *J Am Fam Physician.* 2003;68(6): 1135-42.
25. Andaya. Manajemen gagal ginjal kronik. Workshop Nefrologi Klinik Pertemuan Tahunan 2003. Perhimpunan Nefrologi Indonesia. Palembang 2-5 Oktober 2003
26. Soeatmadji JW. Kendali hormonal metabolisme *Calcium* dan skeletal. Kursus dasar metabolisme calcium & penyakit tulang. Laboratorium Biomedik Falkutas Kedokteran Universitas Brawijaya. Malang 26-28 April 2002.
27. Magus P, Mikus G, Alscher DM, Krischner T, Nagel W, Gugeler N. Naltrexone does not relieve uremic pruritus: results of a randomized, double – blind, plasebo-controlled crossover study. *J AM Soc Nephrol.* 2000; 11(3):514-9.
28. Adams J. Uremic pruritus related to duration, haemodialysis type in renal failure. *J Dermatol.* 2002; 29(10):621-7.
29. Quade G. Pruritus. Supportive care statement for professionals. Med News, National Cancer Institute. Update 10/23/2012. Diunduh dari http://www.meb.uni-bonn.de/Cancernet/CDR0000062748.html#REF_298. 27 Maret 2012
30. Ionnides D. Pruritus. In: Katsambas AD, Lotti TM eds. *European hand book of dermatological treatment.* 2nd ed. Berlin: SpringerVerlag ; 2000. p . 470-76.
31. Arnat K, Bowens KE. *Pruritus Manual of dermatologic therapeutics.* 6thed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.p.166-172.
32. De Marchi S, Cecchin E, Vilalta D, Sepiacci G, Santini G, Bartoli E. Relief of pruritus and decrease in plasma histamin concentrations during erythropoetin therapy in patients with uremia. *New Engl J Med.* 1992; 326(15):969-74.
33. Butler, D. Pruritus and systemic disease treatment and management. *Medscape.* 2010; 21: 1-2. Diunduh dari <http://www.medscape.com>. 6 Februari 2012.
34. Silve SR, Viana PC, Lugon NV, Hoette M, Ruvany F, Lugo JR. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron.* 1994;67(3): 270-3.
35. Shapiro R, Stockard. Successful treatment of uremic pruritus. The acupuncture aproach revisited. Devison of Nephrology, Department of Medicine, Medical College of Ohio, May 2003. Diunduh dari <http://www.eneph.com/pdf/V32n5P257.pdf>. 11 Februari 2012.
36. Yashimoto Furuie K, Yasimoto K, Tanaka T. Effects of oral supplementation with evening primrose oil for six weeks on plasma essential fatty acid and uremic skin symptoms in hemodialysis patients. *Nephron.* 1999; 81(2):151-9.
37. Reddy K, Patel TV, Armstrong AW, Singh AK. Uremic Pruritus. *Kidney Int.* 2007;72:373-7.
38. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7thed. USA : The Mcgraw-Hill Inc, 2008; Vol 1: 911.