

Pruritus

pada Penyakit Kronik:

Mekanisme, Terapi Konvensional,
dan Pendekatan Herbal Integratif



Alami
Aman
Terintegrasi
Berbasis Bukti



PRURITUS PADA PENYAKIT KRONIK

Mekanisme, Terapi Konvensional, dan Pendekatan
Herbal Integratif



Oleh:

STISA PRESS

PRURITUS PADA PENYAKIT KRONIK
Mekanisme, Terapi Konvensional, dan Pendekatan Herbal
Integratif

Penulis:

Editor dan Tata Letak:
Nurul Afifah, S.Kom

ISBN:

Cetakan Pertama:
Juni 2026

Hak Cipta 2026, Pada Penulis
Hak Cipta Dilindungi Oleh Undang-Undang
Copyright © 2026
by Penerbit STISA PRESS STIKes Ibnu Sina Ajibarang
All Right Reserved

Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau
memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini
tanpa izin tertulis dari Penerbit.

PENERBIT:
STISA PRESS
STIKES IBNU SINA AJIBARANG
Jalan Raya Ajibarang KM 1, Gedung STIKes Ibnu Sina Ajibarang Lantai 1



Website: www.publisher.stikes-ibnusina.ac.id

Email: stisapress@stikes-ibnusina.ac.id

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat, karunia, dan hidayah-Nya sehingga buku yang berjudul “Pruritus pada Penyakit Kronik: Mekanisme, Terapi Konvensional, dan Pendekatan Herbal Integratif” ini dapat diselesaikan dengan baik. Shalawat serta salam semoga senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW yang telah membawa umat manusia menuju peradaban ilmu pengetahuan dan kesehatan yang lebih baik.

Pruritus atau sensasi gatal merupakan salah satu keluhan yang sering dijumpai pada berbagai penyakit kronik, baik yang bersifat dermatologis maupun sistemik. Kondisi ini sering kali dianggap sebagai gejala ringan, padahal dampaknya terhadap kualitas hidup pasien sangat besar, mulai dari gangguan tidur, penurunan aktivitas harian, gangguan psikologis, hingga menurunnya kesejahteraan secara menyeluruh. Oleh karena itu, pemahaman mengenai mekanisme patofisiologi pruritus dan strategi penatalaksanaannya menjadi sangat penting dalam praktik kesehatan.

Buku ini disusun sebagai upaya untuk menghadirkan kajian yang komprehensif mengenai pruritus, mulai dari konsep dasar, mekanisme terjadinya pruritus, pendekatan terapi konvensional berbasis *evidence-based medicine*, hingga potensi pemanfaatan terapi herbal integratif yang semakin berkembang dalam dunia kesehatan modern. Pendekatan integratif diharapkan dapat menjadi alternatif maupun pelengkap terapi yang lebih holistik, efektif, dan aman bagi pasien penyakit kronik.

Penulis berharap buku ini dapat memberikan manfaat bagi mahasiswa, dosen, peneliti, tenaga kesehatan, serta pembaca umum yang memiliki ketertarikan dalam bidang kesehatan, farmasi, pengobatan herbal, dan terapi integratif. Penulis menyadari bahwa buku ini masih memiliki berbagai keterbatasan, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan demi penyempurnaan di masa mendatang.

Akhir kata, semoga buku ini dapat menjadi salah satu kontribusi ilmiah dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan pelayanan kesehatan, khususnya dalam meningkatkan kualitas hidup pasien dengan pruritus pada penyakit kronik.

Purwokerto, Mei 2026

Penulis

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR TABEL	ix
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Definisi Pruritus	1
1.2 Epidemiologi global dan di Indonesia.....	11
1.3. Dampak pruritus terhadap kualitas hidup pasien	14
1.4. Urgensi pendekatan integratif	16
BAB 2 ANATOMI DAN FISILOGI SENSASI GATAL ..	19
2.1. Struktur Anatomi Kulit sebagai Organ Sensorik	21
2.2. Jalur saraf pruritus.....	31
2.3. Neurotransmitter yang terlibat (histamin, serotonin, opioid).....	34
2.4. Perbedaan jalur nyeri vs gatal	38
BAB 3 PATOFISIOLOGI PRURITUS	42
3.1. Mekanisme imunologis	43
3.3. Gangguan Barrier Kulit dan Amplifikasi Inflamasi.....	58
3.4. Neuroinflamasi dan Cross-Talk Imun–Saraf.....	60
3.5. Dampak Sistemik Inflamasi Kronik pada Pruritus	65
BAB 4 PRURITUS PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK (CKD)	73
4.1 Pengertian Uremic Pruritus / CKD-Associated Pruritus	73

4.2. Hubungan Penurunan Fungsi Ginjal dengan Munculnya Pruritus.....	79
4.3. Jalur Terjadinya Sensasi Gatal	81
4.4. Siklus Gatal-Garuk pada Uremic Pruritus	83
4.5. Peran Stres Oksidatif.....	88
4.6. Hubungan Toksin Uremik, Inflamasi, dan Pruritus	89
BAB 5 TERAPI KONVENSIONAL PRURITUS	134
5.1 Antihistamin	134
5.2 Kortikosteroid	140
5.3 Antidepresan dan Gabapentin	148
5.4 Fototerapi.....	155
BAB 6 PENDEKATAN HERBAL DALAM TERAPI PRURITUS.....	165
6.1. Konsep fitoterapi.....	165
6.2. Tanaman dengan Aktivitas Antipruritik	170
BAB 7 INTEGRASI TERAPI KONVENSIONAL DAN HERBAL KOMBINASI TERAPI	206
7.1. Pendekatan Integratif dalam Terapi Pruritus	206
7.2. Prinsip Penggunaan Terapi Integratif yang Aman....	211
7.3. Keamanan Penggunaan Herbal pada Pasien Gagal Ginjal Kronik	217
7.4. Mekanisme Interaksi Obat–Herbal.....	219
7.5. Peran Tenaga Kesehatan dalam Monitoring Interaksi	224
BAB 8 KESIMPULAN DAN REKOMENDASI	232

8.1. Ringkasan Konsep Utama	232
8.2. Rekomendasi untuk Klinisi	233
8.3. Rekomendasi Penelitian Lanjutan	235
DAFTAR PUSTAKA	238

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Lapisan Epidermis.....	22
Gambar 2. Dermis.....	25
Gambar 3. Hipodermis.....	29
Gambar 4. Jalur saraf pruritus.....	34
Gambar 5. Struktur Histamin.....	35
Gambar 6. Struktur Serotonin.....	36
Gambar 7. Bentuk Sel Imun.....	47
Gambar 8. Struktur flavonoid.....	171
Gambar 9. Struktur Terpenoid.....	172
Gambar 10. Aloe vera.....	175
Gambar 11. Daun Mint.....	180
Gambar 12. Chamomile.....	185
Gambar 13. Centella asiatica.....	195

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Tabel Komparatif Nyeri dan Pruritus Berdasarkan Mekanisme Sensorik dan Neurotransmitter	39
--	----

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Definisi Pruritus

Pruritus, yang secara umum dikenal sebagai rasa gatal, merupakan suatu sensasi tidak nyaman pada kulit yang menimbulkan dorongan refleks untuk menggaruk. Secara klinis, pruritus bukan sekadar gejala sederhana, melainkan suatu fenomena kompleks yang melibatkan interaksi antara sistem saraf perifer, sistem saraf pusat, serta berbagai mediator kimia dalam tubuh. Sensasi ini dapat bersifat akut maupun kronik, dengan dampak yang bervariasi dari gangguan ringan hingga penurunan kualitas hidup yang signifikan [1].

Dalam perspektif medis, pruritus didefinisikan sebagai sensasi somatosensorik spesifik yang berbeda dari nyeri, meskipun keduanya memiliki jalur transmisi saraf yang saling beririsan. Pruritus ditransmisikan melalui serabut saraf C tak bermielin yang khusus merespons rangsangan pruritogenik. Aktivasi reseptor tertentu di kulit, seperti reseptor histamin dan non-histamin, akan memicu sinyal yang diteruskan melalui medula spinalis menuju otak, khususnya ke area korteks somatosensorik, sehingga menghasilkan persepsi gatal [2].

Pruritus dapat diklasifikasikan berdasarkan lamanya gejala menjadi pruritus akut dan pruritus kronik. Klasifikasi ini memiliki nilai klinis yang penting karena mencerminkan perbedaan mekanisme patofisiologi, pendekatan diagnostik, serta strategi terapinya.

1. Pruritus Akut

Pruritus akut didefinisikan sebagai sensasi gatal yang berlangsung kurang dari enam minggu dan umumnya merupakan respons protektif tubuh terhadap berbagai rangsangan eksternal maupun internal yang bersifat sementara. Kondisi ini sering berkaitan dengan paparan alergen, iritan, gigitan serangga, atau reaksi inflamasi lokal pada kulit. Secara patofisiologis, pruritus akut didominasi oleh aktivasi jalur histaminergik, di mana sel mast melepaskan histamin yang kemudian mengaktifkan reseptor pada ujung saraf sensorik di kulit. Impuls ini diteruskan melalui serabut saraf C menuju sistem saraf pusat, sehingga menimbulkan persepsi gatal. Manifestasi klinis pruritus akut biasanya muncul secara cepat, bersifat terlokalisasi, dan sering disertai tanda-tanda inflamasi seperti kemerahan, pembengkakan, atau urtikaria. Secara umum, kondisi ini bersifat reversibel dan memberikan respons yang baik terhadap terapi sederhana, seperti antihistamin atau kortikosteroid topikal.

Secara klinis, pruritus kronik cenderung bersifat persisten atau berulang, dapat terjadi secara generalisata, dan tidak jarang tidak disertai lesi kulit primer. Namun, akibat garukan yang berulang, sering ditemukan lesi sekunder seperti ekskoriasi, likenifikasi, dan perubahan pigmentasi kulit. Dampak pruritus kronik tidak hanya terbatas pada aspek fisik, tetapi juga memengaruhi kualitas hidup pasien secara signifikan, termasuk gangguan tidur, kelelahan, penurunan konsentrasi, serta gangguan emosional seperti kecemasan dan depresi. Kondisi ini juga sering memicu terbentuknya siklus gatal-garuk (*itch-scratch cycle*), di mana garukan menyebabkan kerusakan kulit dan pelepasan mediator inflamasi baru yang justru memperburuk sensasi gatal.

1) Mekanisme Patofisiologi

Pruritus akut terutama dimediasi oleh mekanisme inflamasi lokal dengan dominasi jalur histaminergik. Prosesnya meliputi:

- a) Aktivasi sel mast akibat paparan alergen atau iritan
- b) Pelepasan histamin sebagai mediator utama
- c) Aktivasi reseptor histamin (H1) pada ujung saraf sensorik
- d) Transmisi impuls melalui serabut saraf C ke sistem saraf pusat

Selain histamin, mediator lain seperti prostaglandin dan leukotrien juga berperan, namun dalam derajat yang lebih ringan dibandingkan pruritus kronik.

2) Karakteristik Klinis

- a) Onset cepat dan jelas (seringkali dapat diidentifikasi pencetusnya)
- b) Durasi singkat dan bersifat reversibel
- c) Umumnya terlokalisasi pada area tertentu
- d) Disertai tanda inflamasi kulit seperti eritema, edema, atau urtikaria
- e) Respons baik terhadap terapi sederhana seperti antihistamin atau kortikosteroid topikal

3) Etiologi Umum

- a) Reaksi alergi (makanan, obat, atau kontak)
- b) Gigitan atau sengatan serangga
- c) Dermatitis kontak iritan atau alergi
- d) Infeksi kulit ringan
- e) Paparan faktor lingkungan (panas, kering, bahan kimia)

4) Implikasi Klinis

Pruritus akut jarang menimbulkan komplikasi serius. Namun, jika tidak ditangani dengan baik, garukan berulang dapat menyebabkan:

- a) Ekskoriiasi (luka akibat garukan)
- b) Infeksi sekunder
- c) Transisi menjadi pruritus kronik melalui mekanisme sensitisasi saraf

2. Pruritus Kronik

Pruritus kronik merupakan sensasi gatal yang berlangsung lebih dari enam minggu dan sering kali menjadi manifestasi dari kondisi patologis yang lebih kompleks, terutama penyakit kronik. Berbeda dengan pruritus akut, pruritus kronik melibatkan mekanisme patofisiologi yang multifaktorial dan tidak hanya terbatas pada kulit, tetapi juga melibatkan sistem saraf dan sistem imun. Pada kondisi ini, terjadi sensitisasi perifer berupa peningkatan kepekaan ujung saraf terhadap rangsangan, serta sensitisasi sentral yang menyebabkan peningkatan respons neuron di medula spinalis dan otak terhadap sinyal gatal. Selain itu, jalur non-histaminergik menjadi lebih dominan, dengan keterlibatan mediator seperti interleukin-31, substansi P, dan berbagai sitokin proinflamasi lainnya, sehingga menjelaskan mengapa pruritus kronik sering kali tidak responsif terhadap antihistamin. Pruritus kronik juga sering dikaitkan dengan berbagai penyakit sistemik, seperti penyakit ginjal kronik, penyakit hati kolestatik, gangguan endokrin, serta kondisi neurologis dan psikologis.

1) Mekanisme Patofisiologi

Berbeda dengan pruritus akut, pruritus kronik melibatkan interaksi kompleks antara sistem saraf, sistem imun, dan faktor metabolik. Mekanisme utama meliputi:

- a) Sensitisasi Perifer
Ujung saraf di kulit menjadi hiperresponsif akibat paparan mediator inflamasi kronik.
 - b) Sensitisasi Sentral
Terjadi peningkatan eksitabilitas neuron di medula spinalis dan otak, sehingga ambang rangsang gatal menurun.
 - c) Dominasi jalur non-histaminergik
Mediator seperti IL-31, substansi P, dan protease lebih berperan dibandingkan histamin, sehingga antihistamin sering kurang efektif.
 - d) Disregulasi sistem imun
Peningkatan sitokin proinflamasi (misalnya IL-6, IL-31, TNF- α) mempertahankan kondisi inflamasi kronik.
 - e) Ketidakseimbangan sistem opioid endogen
Aktivasi reseptor μ -opioid meningkatkan gatal, sedangkan reseptor κ -opioid menurunkannya.
 - f) Faktor psikoneuroimunologis
Stres kronik memperburuk persepsi gatal melalui aktivasi brain-skin axis.
- 2) Karakteristik Klinis
- a) Durasi panjang (>6 minggu), sering persisten atau rekuren
 - b) Dapat bersifat generalisata (menyeluruh)
 - c) Sering tidak disertai lesi kulit primer (terutama pada pruritus sistemik)
 - d) Dapat disertai lesi sekunder akibat garukan (lichenifikasi, hiperpigmentasi)
 - e) Sering tidak responsif terhadap terapi antihistamin
 - f) Berdampak signifikan terhadap kualitas hidup (gangguan tidur, stres, depresi)
- 3) Etiologi Utama

- a) Penyakit sistemik
Penyakit ginjal kronik (CKD-associated pruritus),
Penyakit hati (kolestasis), Gangguan endokrin (diabetes mellitus, hipertiroidisme)
 - b) Penyakit dermatologis kronik
Dermatitis atopik, Psoriasis
 - c) Gangguan neurologis
Neuropati perifer, Multiple sclerosis
 - d) Faktor psikogenik
Kecemasan, Depresi
- 4) Dampak Klinis dan Kualitas Hidup
- Pruritus kronik tidak hanya merupakan gejala fisik, tetapi juga kondisi yang memengaruhi berbagai aspek kehidupan pasien:
- a) Gangguan tidur → menyebabkan kelelahan kronik
 - b) Gangguan psikologis → kecemasan, depresi
 - c) Penurunan fungsi sosial dan produktivitas
 - d) Penurunan kualitas hidup secara keseluruhan

Dalam banyak kasus, pruritus kronik menjadi salah satu gejala yang paling mengganggu pada penyakit kronik, bahkan melebihi nyeri.

5) Kompleksitas Terapi

Penanganan pruritus kronik memerlukan pendekatan multimodal karena Mekanismenya tidak tunggal, Sering melibatkan faktor sistemik dan psikologis, Respons terapi bervariasi antar individu. Pendekatan terapi dapat meliputi Farmakoterapi (gabapentin, opioid modulator, imunomodulator), Terapi topikal, Intervensi psikologis, Pendekatan komplementer, termasuk terapi herbal

Lebih lanjut, pruritus kronik sering kali tidak hanya merupakan manifestasi lokal pada kulit, tetapi juga menjadi

indikator adanya gangguan sistemik yang mendasari. Dalam konteks penyakit kronik, seperti gagal ginjal kronik (chronic kidney disease-associated pruritus/CKD-aP), pruritus muncul akibat mekanisme multifaktorial yang melibatkan akumulasi toksin uremik, disregulasi sistem imun, gangguan metabolisme kalsium-fosfat, serta perubahan fungsi sistem saraf. Pruritus merupakan fenomena multidimensional yang dapat diklasifikasikan berdasarkan mekanisme patofisiologinya. Klasifikasi ini penting karena setiap tipe memiliki jalur biologis yang berbeda sehingga implikasi terapinya juga spesifik. Secara umum, pruritus dibagi menjadi lima kategori utama: pruritus dermatologis, sistemik, neuropatik, psikogenik, dan campuran.

a. Pruritus Dermatologis (Pruritoceptive Itch)

Pruritus dermatologis berasal dari kulit dan merupakan tipe yang paling umum dijumpai. Mekanisme utamanya melibatkan aktivasi langsung ujung saraf sensorik di epidermis dan dermis oleh mediator pruritogenik.

Pada kondisi ini, kerusakan atau inflamasi kulit akan memicu pelepasan berbagai mediator kimia, antara lain:

- Histamin (dari sel mast)
- Sitokin proinflamasi (IL-2, IL-4, IL-6, IL-31)
- Protease
- Prostaglandin dan leukotrien

Histamin merupakan mediator klasik yang bekerja melalui reseptor H1 dan H4 pada serabut saraf C. Namun, tidak semua pruritus dermatologis bersifat histaminergik. Pada kondisi seperti dermatitis atopik, jalur non-histaminergik (misalnya melalui IL-31 dan protease-activated receptors/PARs) justru lebih dominan, yang menjelaskan mengapa antihistamin sering kurang efektif.

Selain itu, terjadi fenomena sensitisasi perifer, yaitu peningkatan responsivitas ujung saraf terhadap rangsangan ringan. Hal ini menyebabkan pasien merasakan gatal berlebihan bahkan terhadap stimulus yang minimal.

Contoh kondisi:

- Dermatitis atopik
- Psoriasis
- Urtikaria
- Infeksi kulit

b. Pruritus Sistemik

Pruritus sistemik terjadi akibat gangguan organ internal tanpa keterlibatan primer pada kulit. Tipe ini sering ditemukan pada penyakit kronik dan bersifat kompleks serta multifaktorial.

Beberapa mekanisme utama meliputi:

1. Akumulasi zat pruritogenik dalam sirkulasi
Pada gagal ginjal kronik, terjadi penumpukan toksin uremik yang belum sepenuhnya teridentifikasi, yang dapat mengaktivasi sistem saraf pruritus.
2. Disregulasi sistem imun
Peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan IL-31 berkontribusi terhadap sensasi gatal kronik.
3. Ketidakseimbangan sistem opioid endogen
Aktivasi reseptor μ -opioid meningkatkan rasa gatal, sedangkan aktivasi reseptor κ -opioid bersifat antipruritik. Pada penyakit kronik, terjadi ketidakseimbangan sistem ini.
4. Gangguan metabolik
Pada kolestasis hati, akumulasi asam empedu dan lisofosfatidat (LPA) yang dimediasi oleh enzim autotaxin berperan sebagai pruritogen kuat.

5. Perubahan sistem saraf pusat

Terjadi sensitisasi sentral yang menyebabkan persepsi gatal meningkat. Contoh kondisi Gagal ginjal kronik (CKD-associated pruritus), Penyakit hati kolestatik, Diabetes mellitus, Gangguan tiroid.

c. Pruritus Neuropatik

Pruritus neuropatik disebabkan oleh kerusakan atau disfungsi pada jalur saraf aferen, baik di perifer maupun sistem saraf pusat.

Mekanismenya meliputi:

1. Kerusakan saraf yang menyebabkan firing spontan neuron
2. Disinhibisi jalur saraf gatal
3. Cross-talk antara jalur nyeri dan gatal

Berbeda dengan pruritus dermatologis, pada tipe ini tidak ditemukan stimulus pruritogenik dari kulit. Sensasi gatal muncul akibat gangguan transmisi sinyal saraf. Selain itu, terdapat fenomena central sensitization, di mana neuron di medula spinalis dan otak menjadi hiperresponsif. Hal ini menyebabkan gatal persisten meskipun tidak ada rangsangan perifer.

Contoh kondisi:

- Post-herpetic itch (setelah herpes zoster)
- Multiple sclerosis
- Tumor sistem saraf
- Nerve compression syndromes

d. Pruritus Psikogenik

Pruritus psikogenik berkaitan erat dengan faktor psikologis tanpa adanya penyebab organik yang jelas. Mekanisme utamanya melibatkan interaksi antara sistem saraf pusat dan sistem limbik.

Faktor yang berperan adalah aktivasi berlebihan pada korteks serebral, disregulasi neurotransmiter seperti serotonin dan dopamin, stres kronik yang meningkatkan persepsi gatal. Pada kondisi ini, gatal sering diperburuk oleh faktor emosional seperti kecemasan, depresi, atau stres. Terdapat hubungan erat antara pruritus dan brain-skin axis, di mana kondisi psikologis memengaruhi fungsi kulit melalui jalur neuroimun. Contoh kondisi gangguan kecemasan, depresi, somatic symptom disorder.

e. Pruritus Campuran

Pada banyak kasus, terutama pada penyakit kronik, pruritus tidak dapat dikategorikan secara tunggal. Mekanisme yang terjadi sering merupakan kombinasi dari beberapa tipe. Sebagai contoh, pada pasien gagal ginjal kronik terdapat komponen sistemik (toksin uremik) disertai komponen neuropatik (kerusakan saraf perifer) dan komponen psikologis (stres akibat penyakit kronik).

Interaksi berbagai mekanisme ini menghasilkan pruritus yang lebih kompleks, persisten, dan sering kali sulit diobati. Secara fisiologis, pruritus berperan sebagai mekanisme protektif tubuh untuk menghilangkan agen iritan atau berbahaya dari permukaan kulit. Namun, pada kondisi kronik, fungsi protektif ini berubah menjadi maladaptif, di mana sensasi gatal yang persisten justru menyebabkan kerusakan kulit akibat garukan berulang, meningkatkan risiko infeksi sekunder, serta memperburuk kondisi klinis pasien.

Dampak pruritus, terutama yang bersifat kronik, tidak hanya terbatas pada aspek fisik, tetapi juga meluas ke aspek psikologis dan sosial. Pasien dengan pruritus kronik sering mengalami gangguan tidur, kelelahan, penurunan konsentrasi, hingga gangguan emosional seperti stres dan depresi. Oleh

karena itu, pruritus kini dipandang sebagai masalah kesehatan yang signifikan dan membutuhkan pendekatan penanganan yang komprehensif.

Dengan memahami definisi dan karakteristik dasar pruritus secara mendalam, diharapkan dapat menjadi landasan yang kuat untuk membahas mekanisme patofisiologi, terapi konvensional, serta pendekatan herbal integratif yang akan diuraikan pada bab-bab selanjutnya.

1.2 Epidemiologi global dan di Indonesia

Pruritus merupakan salah satu gejala yang paling sering dilaporkan dalam praktik klinis, baik pada penyakit dermatologis maupun penyakit sistemik. Secara global, prevalensi pruritus bervariasi tergantung pada populasi, kelompok usia, serta kondisi penyakit yang mendasari. Pada populasi umum, studi epidemiologi menunjukkan bahwa sekitar 8–20% individu pernah mengalami pruritus dalam periode tertentu dalam hidupnya. Sementara itu, pada populasi usia lanjut, angka prevalensi cenderung lebih tinggi, bahkan dapat mencapai lebih dari 30%, seiring dengan meningkatnya kejadian xerosis (kulit kering), penyakit kronik, dan perubahan fisiologis kulit akibat penuaan.

Pruritus kronik, yang didefinisikan sebagai gatal yang berlangsung lebih dari enam minggu, menjadi perhatian khusus karena dampaknya yang signifikan terhadap kualitas hidup. Secara global, prevalensi pruritus kronik diperkirakan berkisar antara 10–15% pada populasi dewasa. Pada pasien dengan penyakit tertentu, angka ini meningkat secara drastis. Sebagai contoh, pada pasien dengan penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis, prevalensi pruritus dapat mencapai

40–70%. Kondisi serupa juga ditemukan pada pasien dengan penyakit hati kolestatik, di mana sekitar 20–50% pasien melaporkan pruritus sebagai gejala utama. Selain itu, pruritus juga sering dijumpai pada pasien dengan gangguan endokrin seperti diabetes mellitus, serta pada kondisi neurologis dan keganasan tertentu.

Dari perspektif dermatologi, pruritus merupakan gejala dominan pada berbagai penyakit kulit kronik. Pada dermatitis atopik, hampir seluruh pasien (hingga 90–100%) mengalami pruritus sebagai gejala utama yang mendasari diagnosis. Pada psoriasis, prevalensi pruritus dilaporkan berkisar antara 60–90%, meskipun intensitasnya bervariasi antar individu. Tingginya angka kejadian ini menunjukkan bahwa pruritus tidak hanya merupakan gejala tambahan, tetapi merupakan komponen utama dalam patogenesis dan manifestasi klinis berbagai penyakit kulit.

Di Indonesia, data epidemiologi pruritus secara spesifik masih relatif terbatas dan belum terdokumentasi secara sistematis dalam skala nasional. Namun, berdasarkan pola penyakit yang ada, pruritus diperkirakan memiliki prevalensi yang cukup tinggi, terutama sebagai manifestasi dari penyakit kronik yang semakin meningkat. Indonesia sebagai negara dengan beban penyakit tidak menular yang terus bertambah, seperti penyakit ginjal kronik, diabetes mellitus, dan penyakit hati, memiliki potensi angka kejadian pruritus kronik yang signifikan.

Beberapa laporan klinis di rumah sakit menunjukkan bahwa pruritus merupakan keluhan yang sering ditemukan pada pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis. Meskipun angka prevalensi bervariasi antar fasilitas kesehatan, kecenderungan yang ada menunjukkan bahwa lebih dari

separuh pasien mengalami pruritus dengan derajat keparahan yang beragam. Selain itu, kondisi lingkungan tropis di Indonesia, yang ditandai dengan suhu dan kelembapan tinggi, juga berkontribusi terhadap berbagai kondisi kulit seperti infeksi jamur, dermatitis, dan xerosis akibat paparan faktor lingkungan tertentu, yang semuanya dapat memicu pruritus.

Faktor sosial dan budaya juga turut memengaruhi kejadian dan pelaporan pruritus di Indonesia. Sebagian masyarakat masih menganggap gatal sebagai keluhan ringan sehingga tidak selalu dilaporkan atau ditangani secara medis, terutama pada tahap awal. Selain itu, akses terhadap layanan kesehatan yang belum merata dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis dan penanganan, sehingga pruritus akut berpotensi berkembang menjadi kronik.

Dari sudut pandang kesehatan masyarakat, pruritus—terutama yang bersifat kronik—memiliki implikasi yang luas. Selain meningkatkan beban penyakit secara individu, pruritus juga berkontribusi terhadap penurunan produktivitas, peningkatan biaya kesehatan, serta beban psikososial yang signifikan. Oleh karena itu, pemahaman mengenai epidemiologi pruritus, baik secara global maupun lokal, menjadi penting sebagai dasar dalam pengembangan strategi pencegahan dan penanganan yang efektif.

Dengan meningkatnya prevalensi penyakit kronik di Indonesia dan dunia, pruritus diperkirakan akan menjadi masalah kesehatan yang semakin relevan di masa depan. Hal ini menegaskan perlunya pendekatan yang komprehensif dan integratif, tidak hanya dalam aspek terapi, tetapi juga dalam upaya promotif dan preventif berbasis bukti.

1.3. Dampak pruritus terhadap kualitas hidup pasien

Pruritus, khususnya yang bersifat kronik, tidak hanya merupakan keluhan fisik semata, tetapi juga memiliki dampak multidimensional yang signifikan terhadap kualitas hidup pasien. Sensasi gatal yang persisten dapat memengaruhi berbagai aspek kehidupan, mulai dari fungsi fisik, psikologis, sosial, hingga spiritual. Dalam banyak kasus, pruritus bahkan dilaporkan sebagai salah satu gejala yang paling mengganggu, melebihi nyeri, terutama pada pasien dengan penyakit kronik seperti gagal ginjal kronik dan penyakit hati.

Secara fisik, pruritus kronik sering menyebabkan gangguan tidur yang bermakna. Rasa gatal yang meningkat pada malam hari memicu dorongan untuk menggaruk secara terus-menerus, sehingga pasien mengalami kesulitan untuk memulai maupun mempertahankan tidur. Akibatnya, pasien mengalami kelelahan kronik, penurunan energi, serta gangguan fungsi sehari-hari. Selain itu, garukan berulang dapat menyebabkan kerusakan kulit berupa ekskoriasi, likenifikasi, dan peningkatan risiko infeksi sekunder, yang pada akhirnya memperburuk kondisi klinis dan memperpanjang proses penyembuhan.

Dari aspek psikologis, pruritus kronik memiliki hubungan yang erat dengan gangguan emosional. Sensasi gatal yang tidak kunjung hilang sering menimbulkan perasaan frustrasi, iritabilitas, hingga kecemasan dan depresi. Kondisi ini diperburuk oleh adanya siklus gatal–garuk (*itch-scratch cycle*) yang sulit diputus, sehingga pasien merasa kehilangan kontrol terhadap tubuhnya sendiri. Dalam jangka panjang, beban psikologis ini dapat menurunkan kesejahteraan mental dan memperburuk persepsi terhadap penyakit yang diderita.

Pada aspek sosial, pruritus juga dapat mengganggu interaksi dan produktivitas pasien. Rasa tidak nyaman yang terus-menerus, ditambah dengan adanya lesi kulit yang tampak secara visual, dapat menurunkan kepercayaan diri dan menyebabkan pasien menarik diri dari lingkungan sosial. Gangguan konsentrasi akibat rasa gatal dan kurang tidur juga berdampak pada penurunan kinerja, baik dalam pekerjaan maupun aktivitas sehari-hari. Hal ini pada akhirnya dapat memengaruhi kondisi ekonomi dan hubungan interpersonal pasien.

Selain itu, dalam konteks yang lebih luas, pruritus kronik juga memiliki dampak terhadap dimensi spiritual dan kualitas hidup secara keseluruhan. Pada pasien dengan penyakit kronik, sensasi gatal yang berkepanjangan dapat memengaruhi makna hidup, kesabaran, serta cara individu dalam menghadapi penyakitnya. Oleh karena itu, pendekatan terhadap pruritus tidak hanya cukup dari aspek medis semata, tetapi juga perlu mempertimbangkan dimensi psikososial dan spiritual pasien secara holistik.

Berbagai instrumen pengukuran kualitas hidup, seperti WHOQOL dan instrumen spesifik pruritus, telah menunjukkan bahwa pasien dengan pruritus kronik memiliki skor kualitas hidup yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan populasi umum. Hal ini menegaskan bahwa pruritus merupakan masalah kesehatan yang serius dan memerlukan perhatian khusus dalam praktik klinis.

Dengan demikian, dampak pruritus terhadap kualitas hidup bersifat luas dan kompleks, mencakup interaksi antara faktor biologis, psikologis, dan sosial. Pemahaman yang komprehensif mengenai dampak ini menjadi dasar penting dalam pengembangan strategi penatalaksanaan yang tidak

hanya berfokus pada pengurangan gejala, tetapi juga pada peningkatan kualitas hidup pasien secara menyeluruh.

1.4. Urgensi pendekatan integratif

Pruritus, khususnya yang bersifat kronik, merupakan kondisi yang kompleks dengan mekanisme patofisiologi yang melibatkan interaksi antara sistem saraf, sistem imun, faktor metabolik, serta aspek psikologis. Kompleksitas ini menjadikan pruritus sebagai gejala yang sering kali sulit ditangani secara optimal dengan pendekatan terapi tunggal. Meskipun berbagai terapi konvensional telah tersedia, seperti antihistamin, kortikosteroid, imunomodulator, dan agen neuromodulator, efektivitasnya tidak selalu konsisten pada semua pasien. Hal ini terutama disebabkan oleh dominasi jalur non-histaminergik dan keterlibatan mekanisme multifaktorial pada pruritus kronik.

Dalam praktik klinis, tidak jarang pasien mengalami pruritus yang persisten meskipun telah mendapatkan terapi standar. Selain itu, penggunaan jangka panjang beberapa obat konvensional juga berpotensi menimbulkan efek samping, seperti sedasi pada antihistamin generasi pertama, gangguan metabolik pada penggunaan kortikosteroid, serta risiko ketergantungan atau efek neurologis pada agen tertentu. Kondisi ini menunjukkan adanya kesenjangan antara kebutuhan klinis pasien dan efektivitas terapi yang tersedia, sehingga diperlukan pendekatan yang lebih komprehensif dan berkelanjutan.

Pendekatan integratif muncul sebagai strategi yang menggabungkan terapi konvensional berbasis bukti dengan pendekatan komplementer, termasuk pemanfaatan bahan alam

atau herbal, serta intervensi non-farmakologis lainnya. Pendekatan ini tidak hanya berfokus pada pengendalian gejala, tetapi juga pada perbaikan mekanisme dasar yang mendasari pruritus, peningkatan kualitas hidup, serta penguatan aspek psikologis dan spiritual pasien.

Dalam konteks pruritus, terapi herbal memiliki potensi yang menjanjikan karena berbagai senyawa bioaktif yang terkandung di dalamnya diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi, antipruritik, antioksidan, serta efek menenangkan pada sistem saraf. Tanaman seperti lidah buaya, misalnya, mengandung senyawa yang dapat membantu menurunkan inflamasi kulit, memperbaiki barrier kulit, serta memberikan efek soothing yang dapat mengurangi sensasi gatal. Selain itu, pendekatan herbal umumnya memiliki profil keamanan yang lebih baik jika digunakan secara tepat, sehingga dapat menjadi alternatif atau terapi tambahan yang mendukung terapi konvensional.

Pendekatan integratif juga mencakup intervensi non-farmakologis, seperti edukasi pasien, manajemen stres, terapi relaksasi, serta modifikasi gaya hidup. Mengingat adanya keterkaitan erat antara pruritus dengan faktor psikologis melalui mekanisme brain-skin axis, intervensi yang menargetkan aspek mental dan emosional dapat memberikan kontribusi signifikan dalam mengurangi persepsi gatal. Hal ini menjadi semakin relevan pada pasien dengan pruritus kronik yang sering mengalami gangguan kualitas hidup secara menyeluruh.

Lebih lanjut, pendekatan integratif sejalan dengan konsep pelayanan kesehatan yang berpusat pada pasien (patient-centered care), di mana terapi disesuaikan dengan kebutuhan, kondisi, dan preferensi individu. Dalam hal ini, integrasi antara

terapi medis, herbal, dan pendekatan psikososial dapat memberikan hasil yang lebih optimal dibandingkan pendekatan monoterapi.

Dengan meningkatnya prevalensi pruritus kronik serta dampaknya yang luas terhadap kualitas hidup, urgensi penerapan pendekatan integratif menjadi semakin nyata. Pendekatan ini tidak hanya menawarkan solusi yang lebih komprehensif dalam penatalaksanaan pruritus, tetapi juga membuka peluang pengembangan terapi berbasis bahan alam yang lebih aman, efektif, dan berkelanjutan.

Oleh karena itu, pemahaman mengenai pendekatan integratif menjadi penting sebagai landasan dalam pengembangan strategi terapi yang holistik, yang akan dibahas lebih lanjut pada bab-bab berikutnya, khususnya terkait mekanisme kerja terapi konvensional dan potensi terapi herbal dalam mengatasi pruritus.

BAB 2

ANATOMI DAN FISILOGI SENSASI GATAL

Sensasi gatal (pruritus) merupakan fenomena somatosensorik yang kompleks dan unik, yang melibatkan interaksi erat antara struktur anatomi kulit, sistem saraf perifer, serta sistem saraf pusat. Meskipun secara subjektif sering dianggap sebagai sensasi sederhana, gatal memiliki mekanisme biologis yang sangat spesifik dan berbeda dari sensasi lain seperti nyeri, sentuhan, atau suhu. Dalam beberapa dekade terakhir, perkembangan ilmu neurobiologi telah mengungkapkan bahwa pruritus bukan sekadar variasi dari nyeri dengan intensitas rendah, melainkan suatu modalitas sensorik tersendiri dengan jalur dan mediator yang khas.

Secara anatomi, kulit sebagai organ terbesar tubuh berperan sebagai garis pertahanan pertama sekaligus sebagai reseptor utama dalam mendeteksi rangsangan pruritogenik. Lapisan epidermis dan dermis tidak hanya berfungsi sebagai pelindung fisik, tetapi juga mengandung berbagai sel imun, sel mast, dan ujung saraf sensorik yang berperan aktif dalam proses deteksi dan transmisi rangsangan gatal. Ujung saraf bebas yang tersebar di kulit, khususnya serabut saraf C tak bermielin, merupakan komponen utama dalam menerima dan menghantarkan sinyal pruritus menuju sistem saraf pusat.

Dari sudut pandang fisiologis, sensasi gatal dimulai dari aktivasi reseptor spesifik di kulit oleh berbagai mediator kimia yang dikenal sebagai pruritogen, seperti histamin, sitokin,

neuropeptida, dan molekul bioaktif lainnya. Aktivasi ini memicu impuls listrik yang diteruskan melalui serabut saraf aferen menuju medula spinalis, kemudian diproses lebih lanjut melalui jalur spinotalamik menuju thalamus dan akhirnya ke korteks serebral. Di tingkat ini, sinyal diinterpretasikan sebagai sensasi gatal yang disadari oleh individu, yang kemudian memicu respons perilaku berupa dorongan untuk menggaruk.

Lebih lanjut, sensasi gatal tidak hanya merupakan hasil dari proses linear dari perifer ke pusat, tetapi juga melibatkan mekanisme modulasi yang kompleks di berbagai tingkat sistem saraf. Interaksi antara neuron eksitatori dan inhibitor di medula spinalis, serta pengaruh sistem neurotransmiter di otak, menentukan intensitas dan persepsi akhir dari sensasi gatal. Selain itu, faktor psikologis seperti perhatian, emosi, dan stres juga dapat memodulasi persepsi gatal melalui hubungan antara sistem saraf pusat dan kulit yang dikenal sebagai *brain-skin axis*.

Pemahaman mengenai anatomi dan fisiologi sensasi gatal menjadi sangat penting, terutama dalam konteks pruritus kronik yang melibatkan gangguan pada berbagai tingkat sistem ini. Dengan memahami struktur dan mekanisme dasar yang terlibat, diharapkan dapat memberikan landasan ilmiah yang kuat untuk menjelaskan berbagai mekanisme patofisiologi pruritus yang telah dibahas sebelumnya, serta menjadi dasar dalam pengembangan strategi terapi yang lebih efektif dan terarah.

Pada bab ini, akan dibahas secara lebih rinci mengenai struktur anatomi kulit sebagai organ sensorik, jenis dan fungsi serabut saraf yang berperan dalam transmisi gatal, serta jalur neurofisiologis yang terlibat dalam persepsi pruritus, mulai dari tingkat perifer hingga sistem saraf pusat.

2.1. Struktur Anatomi Kulit sebagai Organ Sensorik

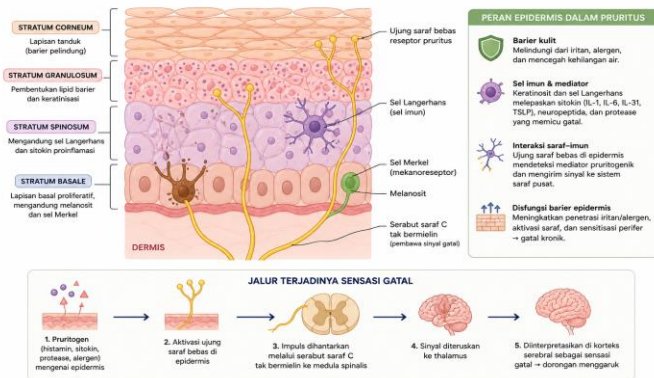
Kulit merupakan organ terbesar tubuh manusia yang memiliki peran multifungsi, tidak hanya sebagai pelindung fisik terhadap lingkungan eksternal, tetapi juga sebagai organ sensorik yang sangat kompleks. Dalam konteks sensasi gatal, kulit berfungsi sebagai lokasi utama penerimaan rangsangan pruritogenik sekaligus sebagai tempat terjadinya interaksi awal antara sistem imun, sistem saraf, dan berbagai mediator kimia. Struktur anatomi kulit yang tersusun atas beberapa lapisan memungkinkan terjadinya proses deteksi, transmisi, dan modulasi sinyal gatal secara terintegrasi.

Secara umum, kulit terdiri atas tiga lapisan utama, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis (subkutis), yang masing-masing memiliki karakteristik dan fungsi spesifik dalam mendukung sensasi somatosensorik, termasuk pruritus.

1. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan terluar kulit yang memiliki peran sentral tidak hanya sebagai barier fisik, tetapi juga sebagai komponen aktif dalam mekanisme sensasi gatal. Secara struktural, epidermis tersusun atas epitel skuamosa berlapis yang mengalami proses diferensiasi berkelanjutan dari lapisan basal hingga lapisan tanduk (*stratum corneum*). Ketebalan dan komposisi epidermis bervariasi tergantung lokasi anatomis, namun secara umum terdiri atas lima lapisan utama, yaitu *stratum basale*, *stratum spinosum*, *stratum granulosum*, *stratum lucidum* (pada area tertentu), dan *stratum corneum*.

Lapisan Epidermis dan Peranannya dalam Sensasi Gatal



Gambar 1. Lapisan Epidermis

Lapisan terdalam, stratum basale, terdiri atas sel-sel keratinosit proliferasi yang berfungsi sebagai sumber regenerasi epidermis. Pada lapisan ini juga terdapat melanosit yang berperan dalam produksi melanin, serta sel Merkel yang berfungsi sebagai mekanoreseptor. Meskipun tidak secara langsung terlibat dalam sensasi gatal, aktivitas proliferasi dan diferensiasi sel pada lapisan ini penting dalam mempertahankan integritas epidermis, yang bila terganggu dapat meningkatkan kerentanan terhadap pruritus.

Lapisan di atasnya, stratum spinosum, mengandung keratinosit yang saling terhubung melalui desmosom, memberikan kekuatan struktural pada epidermis. Pada lapisan ini juga ditemukan sel Langerhans, yaitu sel imun yang berperan sebagai antigen-presenting cells. Aktivasi sel Langerhans dalam kondisi inflamasi dapat memicu pelepasan sitokin proinflamasi yang berkontribusi terhadap sensasi gatal. Interaksi antara sel imun dan serabut saraf di sekitar epidermis

menjadi salah satu dasar terjadinya respons pruritus pada kondisi dermatologis.

Selanjutnya, stratum granulosum ditandai dengan adanya granula keratohialin yang berperan dalam proses keratinisasi. Pada lapisan ini juga terjadi pembentukan lipid interseluler yang penting untuk fungsi barier kulit. Gangguan pada lapisan ini, seperti pada kondisi kulit kering (xerosis), dapat menyebabkan peningkatan kehilangan air transepidermal (transepidermal water loss/TEWL), yang berkontribusi terhadap timbulnya pruritus melalui peningkatan penetrasi iritan dan alergen.

Lapisan paling luar, yaitu stratum corneum, merupakan komponen utama dalam fungsi barier kulit. Lapisan ini tersusun atas korneosit yang telah kehilangan inti sel dan dikelilingi oleh matriks lipid yang terorganisasi. Stratum corneum berfungsi sebagai pelindung terhadap kehilangan cairan serta penetrasi zat asing. Pada kondisi normal, lapisan ini menjaga keseimbangan hidrasi kulit dan mencegah aktivasi berlebihan reseptor sensorik. Namun, pada kondisi patologis seperti dermatitis atopik atau xerosis, terjadi disfungsi barier yang menyebabkan peningkatan paparan pruritogen eksternal maupun internal, sehingga memicu sensasi gatal.

Selain struktur berlapis tersebut, epidermis juga memiliki peran aktif dalam produksi dan pelepasan berbagai mediator pruritogenik. Keratinosit sebagai sel dominan dalam epidermis mampu mensekresikan berbagai molekul bioaktif, seperti interleukin-31 (IL-31), thymic stromal lymphopoietin (TSLP), nerve growth factor (NGF), serta protease yang dapat mengaktivasi reseptor pada ujung saraf sensorik. Mediator-mediator ini berperan dalam menginisiasi dan memperkuat sinyal gatal melalui aktivasi reseptor spesifik seperti protease-

activated receptors (PARs) dan transient receptor potential (TRP) channels.

Lebih lanjut, epidermis juga merupakan lokasi penting interaksi antara sistem saraf dan sistem imun. Ujung saraf bebas dari serabut saraf C menembus hingga ke lapisan epidermis, memungkinkan deteksi langsung terhadap perubahan lingkungan mikro di kulit. Dalam kondisi inflamasi kronik, terjadi peningkatan kepadatan serabut saraf di epidermis (hiperinnervasi), yang disertai dengan peningkatan ekspresi reseptor pruritus. Kondisi ini menyebabkan fenomena sensitisasi perifer, di mana ambang rangsang gatal menjadi lebih rendah sehingga stimulus ringan pun dapat memicu sensasi gatal yang signifikan.

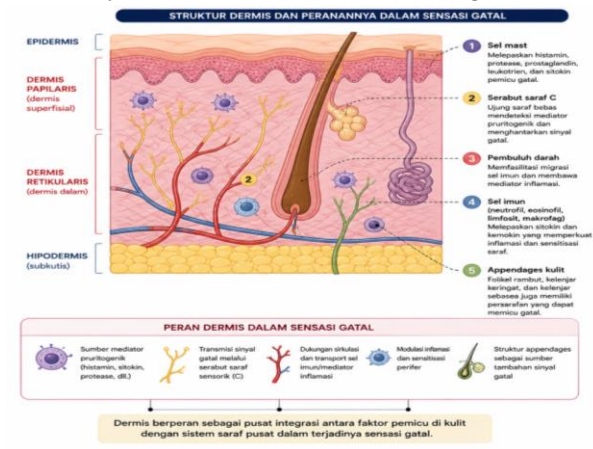
Selain itu, terdapat hubungan erat antara epidermis dan sistem neuroendokrin melalui pelepasan neuropeptida seperti substansi P dan calcitonin gene-related peptide (CGRP), yang dapat memperkuat respons inflamasi dan sensasi gatal. Interaksi kompleks ini menunjukkan bahwa epidermis bukan sekadar lapisan pasif, melainkan pusat integrasi berbagai sinyal biologis yang berperan dalam patogenesis pruritus.

Dengan demikian, epidermis memiliki peran yang sangat penting dalam sensasi gatal melalui fungsi barier, aktivitas imunologis, serta interaksi dengan sistem saraf. Gangguan pada struktur dan fungsi epidermis, baik akibat faktor eksternal maupun internal, dapat memicu dan memperburuk pruritus, terutama pada kondisi kronik. Pemahaman mendalam mengenai peran epidermis ini menjadi dasar penting dalam pengembangan strategi terapi, termasuk penggunaan agen topikal dan bahan alam yang bertujuan memperbaiki fungsi barier kulit serta menurunkan aktivitas mediator pruritogenik.

2. Dermis

Dermis merupakan lapisan kulit yang terletak tepat di bawah epidermis dan berfungsi sebagai pusat utama integrasi antara sistem saraf, sistem imun, dan sistem vaskular dalam mekanisme sensasi gatal. Berbeda dengan epidermis yang lebih berperan sebagai barier dan sumber mediator, dermis memiliki struktur yang lebih kompleks dan dinamis, sehingga berperan penting dalam transmisi dan amplifikasi sinyal pruritus.

Secara histologis, dermis tersusun atas jaringan ikat yang kaya akan serabut kolagen dan elastin, yang memberikan kekuatan dan elastisitas pada kulit. Selain itu, dermis mengandung berbagai komponen penting, seperti pembuluh darah, pembuluh limfatik, serabut saraf sensorik, sel imun, serta struktur tambahan kulit (appendages) seperti folikel rambut, kelenjar keringat, dan kelenjar sebacea. Keberadaan komponen-komponen ini menjadikan dermis sebagai lingkungan mikro yang sangat aktif dalam proses inflamasi dan transmisi sinyal sensorik, termasuk sensasi gatal.



Gambar 2. Dermis

Secara anatomi, dermis dibagi menjadi dua lapisan utama, yaitu dermis papilaris dan dermis retikularis. Dermis papilaris merupakan lapisan superfisial yang berdekatan dengan epidermis dan memiliki struktur yang lebih longgar, dengan banyak papila dermis yang meningkatkan luas permukaan kontak antara dermis dan epidermis. Lapisan ini kaya akan kapiler darah, ujung saraf halus, serta sel imun, sehingga berperan penting dalam deteksi awal rangsangan pruritogenik dan dalam proses inflamasi superfisial.

Sementara itu, dermis retikularis merupakan lapisan yang lebih dalam dan lebih padat, dengan jaringan kolagen yang lebih tebal dan tersusun secara kompleks. Lapisan ini mengandung lebih banyak pembuluh darah besar, serabut saraf yang lebih berkembang, serta struktur tambahan kulit. Dalam konteks pruritus, dermis retikularis berperan dalam transmisi sinyal yang lebih kuat dan berkelanjutan, serta dalam mendukung respons inflamasi kronik.

Salah satu komponen kunci dermis dalam mekanisme pruritus adalah sel mast. Sel mast banyak ditemukan di sekitar pembuluh darah dan ujung saraf di dermis, dan berfungsi sebagai sumber utama mediator pruritogenik, terutama histamin. Ketika teraktivasi oleh alergen, iritan, atau faktor inflamasi, sel mast akan mengalami degranulasi dan melepaskan berbagai mediator seperti histamin, protease, prostaglandin, leukotrien, serta sitokin proinflamasi. Mediator ini kemudian berinteraksi dengan reseptor pada ujung saraf sensorik, sehingga memicu sensasi gatal.

Selain sel mast, dermis juga mengandung berbagai sel imun, seperti makrofag, limfosit, eosinofil, dan neutrofil, yang berperan dalam mempertahankan respons inflamasi. Sel-sel ini

melepaskan sitokin dan kemokin yang tidak hanya memperkuat inflamasi, tetapi juga meningkatkan sensitivitas saraf terhadap rangsangan pruritogenik. Pada kondisi pruritus kronik, terjadi peningkatan infiltrasi sel imun di dermis yang berkontribusi terhadap sensitisasi perifer.

Komponen penting lainnya adalah serabut saraf sensorik, khususnya serabut saraf C tak bermielin yang berperan dalam transmisi sinyal gatal. Ujung saraf bebas dari serabut ini tersebar di dermis dan bahkan menembus hingga ke epidermis. Serabut saraf ini sensitif terhadap berbagai mediator kimia dan memiliki reseptor spesifik yang dapat diaktivasi oleh pruritogen. Pada kondisi patologis, seperti inflamasi kronik, terjadi peningkatan densitas dan sensitivitas serabut saraf ini (hiperinnervasi), yang menyebabkan peningkatan persepsi gatal.

Dermis juga memiliki sistem vaskular yang sangat penting dalam mekanisme pruritus. Pembuluh darah tidak hanya berfungsi sebagai jalur transportasi nutrisi dan oksigen, tetapi juga sebagai sarana distribusi mediator inflamasi dan sel imun ke lokasi peradangan. Vasodilatasi yang terjadi akibat pelepasan mediator seperti histamin dapat meningkatkan permeabilitas vaskular, sehingga memperkuat respons inflamasi dan sensasi gatal.

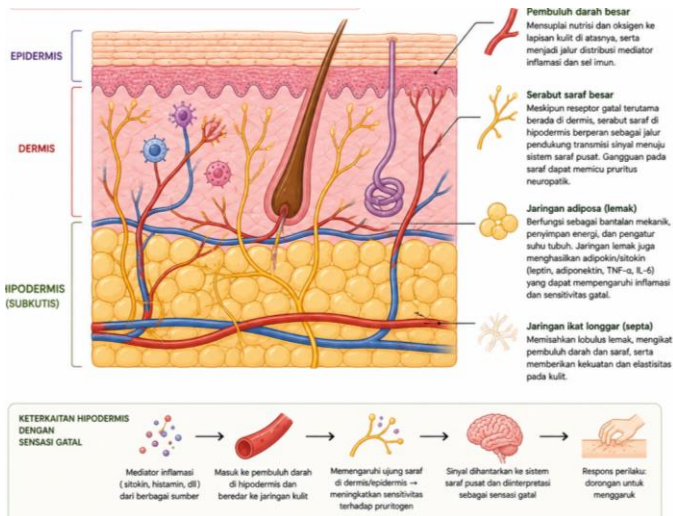
Selain itu, struktur tambahan kulit atau appendages kulit, seperti folikel rambut dan kelenjar, juga berperan dalam sensasi gatal. Folikel rambut memiliki persarafan yang cukup kaya, sehingga dapat menjadi sumber sensasi gatal, terutama pada kondisi tertentu seperti folikulitis atau dermatitis seboroik. Kelenjar keringat dan sebacea juga dapat berkontribusi dalam perubahan lingkungan mikro kulit yang memengaruhi aktivitas mediator pruritogenik.

Dalam kondisi normal, interaksi antara komponen dermis berlangsung secara seimbang untuk menjaga fungsi kulit dan respons terhadap rangsangan. Namun, pada kondisi patologis seperti pruritus kronik, terjadi disregulasi sistem ini, yang ditandai dengan peningkatan pelepasan mediator, hiperaktivitas saraf, serta inflamasi yang persisten. Hal ini menyebabkan dermis menjadi pusat amplifikasi sinyal gatal, sehingga sensasi yang dirasakan menjadi lebih intens dan sulit dikendalikan.

Dengan demikian, dermis tidak hanya berfungsi sebagai struktur penunjang kulit, tetapi juga sebagai pusat integrasi yang sangat penting dalam mekanisme sensasi gatal. Pemahaman mendalam mengenai peran dermis ini menjadi landasan penting dalam pengembangan strategi terapi, khususnya terapi yang menargetkan interaksi antara sistem imun dan sistem saraf di tingkat perifer.

3. Hipodermis

Hipodermis, atau dikenal sebagai jaringan subkutis, merupakan lapisan terdalam dari kulit yang terletak di bawah dermis. Lapisan ini tersusun terutama atas jaringan adiposa (lemak) dan jaringan ikat longgar yang berfungsi sebagai bantalan mekanik, penyimpan energi, serta isolator termal bagi tubuh. Meskipun secara langsung tidak berperan sebagai lokasi utama reseptor pruritus seperti epidermis dan dermis, hipodermis memiliki kontribusi tidak langsung yang penting dalam mendukung mekanisme sensasi gatal, terutama melalui perannya dalam menjaga integritas struktur kulit dan lingkungan mikro jaringan.



Gambar 3. Hipodermis

Secara struktural, hipodermis mengandung adiposit yang tersusun dalam lobulus-lobulus lemak, yang dipisahkan oleh septa jaringan ikat yang mengandung pembuluh darah dan saraf. Pembuluh darah yang terdapat pada lapisan ini berperan dalam suplai nutrisi ke lapisan kulit di atasnya, serta dalam distribusi mediator inflamasi dan sel imun pada kondisi patologis. Dalam konteks pruritus, aliran darah yang adekuat sangat penting untuk mendukung respons inflamasi dan proses penyembuhan jaringan, terutama pada kondisi kulit yang mengalami kerusakan akibat garukan kronik.

Selain itu, hipodermis juga mengandung serabut saraf yang lebih besar dibandingkan dengan lapisan di atasnya. Meskipun sebagian besar ujung saraf sensorik untuk pruritus berada di epidermis dan dermis, hipodermis tetap berperan sebagai jalur pendukung dalam transmisi sinyal saraf menuju

sistem saraf pusat. Gangguan pada struktur saraf di lapisan ini, misalnya akibat neuropati atau kompresi saraf, dapat berkontribusi terhadap munculnya pruritus neuropatik.

Peran hipodermis dalam pruritus juga dapat dilihat dari sudut pandang metabolik dan imunologis. Jaringan adiposa tidak lagi dipandang sebagai jaringan pasif, tetapi sebagai organ endokrin aktif yang menghasilkan berbagai adipokin dan sitokin, seperti leptin, adiponektin, dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). Mediator-mediator ini dapat berkontribusi terhadap proses inflamasi sistemik maupun lokal, yang pada akhirnya dapat memengaruhi sensitivitas saraf terhadap rangsangan pruritogenik.

Dalam kondisi tertentu, seperti obesitas atau gangguan metabolik, terjadi perubahan pada fungsi jaringan adiposa yang dapat meningkatkan keadaan proinflamasi sistemik. Kondisi ini berpotensi memperburuk pruritus, terutama pada pasien dengan penyakit kronik. Selain itu, penurunan kualitas jaringan subkutis, seperti pada penuaan atau malnutrisi, dapat memengaruhi hidrasi dan elastisitas kulit secara keseluruhan, sehingga meningkatkan risiko terjadinya kulit kering (xerosis), yang merupakan salah satu faktor pencetus utama pruritus.

Hipodermis juga berperan dalam menjaga stabilitas mekanik kulit terhadap tekanan dan gesekan. Pada kondisi pruritus kronik, di mana terjadi garukan berulang, keberadaan jaringan subkutis membantu meredam trauma mekanik dan mencegah kerusakan yang lebih dalam. Namun, jika kondisi ini berlangsung lama, dapat terjadi perubahan struktur jaringan yang berkontribusi terhadap gangguan fungsi kulit secara keseluruhan.

Dengan demikian, meskipun hipodermis bukan merupakan lokasi utama terjadinya sensasi gatal, lapisan ini

tetap memiliki peran penting dalam mendukung fungsi kulit secara keseluruhan dan dalam memodulasi lingkungan biologis yang memengaruhi pruritus. Interaksi antara sistem vaskular, saraf, dan metabolik di hipodermis memberikan kontribusi terhadap kompleksitas mekanisme pruritus, terutama pada kondisi kronik yang melibatkan berbagai sistem tubuh.

2.2. Jalur saraf pruritus

Sensasi gatal merupakan hasil dari suatu proses neurofisiologis yang kompleks yang melibatkan jalur saraf spesifik dari perifer hingga sistem saraf pusat. Jalur ini dimulai dari aktivasi reseptor pruritus di kulit oleh berbagai mediator kimia, yang kemudian diteruskan melalui serabut saraf aferen menuju medula spinalis, dan selanjutnya diproses serta diinterpretasikan di berbagai pusat di otak sebagai sensasi gatal yang disadari. Berbeda dengan sensasi nyeri, pruritus memiliki jalur dan mekanisme transmisi yang khas, meskipun terdapat beberapa kesamaan dan interaksi antara keduanya.

Proses awal sensasi gatal dimulai di tingkat perifer, yaitu pada ujung saraf bebas yang terdapat di epidermis dan dermis. Ujung saraf ini, yang sebagian besar merupakan serabut saraf C tak bermielin, berfungsi sebagai pruriseptor yang sensitif terhadap berbagai mediator pruritogenik, seperti histamin, protease, sitokin (misalnya interleukin-31), dan neuropeptida. Aktivasi reseptor ini menyebabkan terjadinya depolarisasi membran neuron, yang kemudian menghasilkan impuls listrik yang akan dihantarkan ke sistem saraf pusat.

Impuls dari pruriseptor dihantarkan melalui serabut saraf aferen menuju ganglion dorsalis (dorsal root ganglion), yang merupakan lokasi badan sel neuron sensorik primer. Dari sini,

sinyal diteruskan ke medula spinalis melalui akar dorsal dan masuk ke kornu dorsalis, khususnya pada lamina I (marginal zone) dan lamina V. Pada tingkat ini, terjadi proses sinaps antara neuron primer dengan neuron sekunder, yang merupakan tahap penting dalam modulasi awal sinyal pruritus.

Di medula spinalis, transmisi sinyal pruritus melibatkan berbagai neurotransmitter dan neuromodulator, seperti glutamat dan gastrin-releasing peptide (GRP), yang berperan dalam memperkuat sinyal gatal. Selain itu, terdapat juga interneuron inhibitor yang menggunakan neurotransmitter seperti gamma-aminobutyric acid (GABA) dan glisin, yang berfungsi menekan transmisi sinyal. Keseimbangan antara neuron eksitatori dan inhibitor ini sangat menentukan intensitas sinyal gatal yang diteruskan ke tingkat yang lebih tinggi.

Setelah melalui proses sinaps di medula spinalis, neuron sekunder akan menyilang ke sisi kontralateral dan naik melalui jalur ascenden menuju otak, terutama melalui traktus spinotalamik. Selain itu, beberapa jalur lain seperti spinoretikular dan spinomesencefalik juga turut berperan dalam penghantaran sinyal pruritus, terutama dalam aspek emosional dan motivasional dari sensasi gatal. Jalur-jalur ini menunjukkan bahwa pruritus tidak hanya merupakan sensasi sensorik, tetapi juga melibatkan komponen afektif yang signifikan.

Di tingkat otak, sinyal pruritus pertama kali mencapai thalamus, yang berfungsi sebagai pusat relay utama dalam sistem sensorik. Dari thalamus, sinyal diteruskan ke berbagai area korteks serebral, termasuk korteks somatosensorik primer yang berperan dalam identifikasi lokasi dan intensitas gatal, serta area lain seperti insula dan korteks cingulata anterior yang berperan dalam aspek emosional dan persepsi tidak nyaman

yang menyertai sensasi gatal. Aktivasi area-area ini menjelaskan mengapa pruritus sering kali disertai dengan dorongan kuat untuk menggaruk.

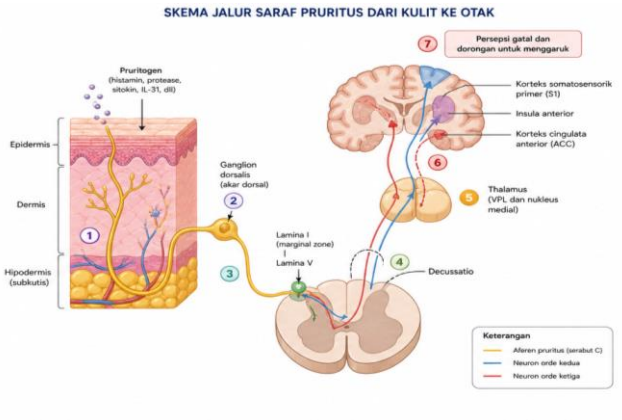
Selain jalur ascenden, terdapat juga mekanisme modulasi desenden dari otak ke medula spinalis yang dapat memperkuat atau menghambat transmisi sinyal pruritus. Sistem ini melibatkan berbagai neurotransmitter, seperti serotonin, norepinefrin, dan opioid endogen. Ketidakseimbangan dalam sistem modulasi ini dapat berkontribusi terhadap peningkatan persepsi gatal, terutama pada kondisi pruritus kronik.

Salah satu konsep penting dalam jalur saraf pruritus adalah interaksi antara jalur gatal dan nyeri. Meskipun keduanya memiliki jalur yang berbeda, terdapat fenomena di mana rangsangan nyeri ringan, seperti garukan, dapat menghambat sementara sensasi gatal melalui mekanisme yang dikenal sebagai “gate control”. Namun, dalam jangka panjang, garukan yang berulang justru dapat memperburuk kondisi melalui peningkatan inflamasi dan sensitisasi saraf, sehingga memperkuat siklus gatal-garuk.

Pada kondisi pruritus kronik, terjadi perubahan pada berbagai tingkat jalur saraf, termasuk peningkatan sensitivitas pruriseptor (sensitisasi perifer), peningkatan respons neuron di medula spinalis (sensitisasi sentral), serta perubahan pada pemrosesan sinyal di otak. Perubahan ini menyebabkan ambang rangsang gatal menjadi lebih rendah dan respons terhadap stimulus menjadi lebih berlebihan, sehingga gatal dapat terjadi bahkan tanpa adanya rangsangan yang jelas.

Dengan demikian, jalur saraf pruritus merupakan sistem yang kompleks dan terintegrasi, yang melibatkan interaksi antara komponen perifer dan sentral, serta berbagai mekanisme modulasi yang memengaruhi persepsi akhir sensasi gatal.

Pemahaman mendalam mengenai jalur ini sangat penting dalam menjelaskan patofisiologi pruritus dan dalam pengembangan terapi yang menargetkan berbagai titik dalam jalur tersebut.



Gambar 4. Jalur saraf pruritus

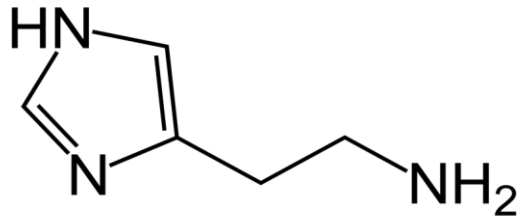
2.3. Neurotransmitter yang terlibat (histamin, serotonin, opioid)

Sensasi gatal dimediasi oleh berbagai neurotransmitter dan neuromodulator yang bekerja pada tingkat perifer maupun sentral. Di antara berbagai mediator tersebut, histamin, serotonin, dan sistem opioid merupakan tiga komponen penting yang memiliki peran signifikan dalam modulasi sinyal pruritus. Masing-masing memiliki mekanisme kerja yang berbeda, sehingga berkontribusi terhadap kompleksitas respons gatal, terutama pada kondisi akut dan kronik.

1. Histamin

Histamin merupakan neurotransmitter klasik yang paling dikenal dalam mekanisme pruritus, terutama pada kondisi akut.

Histamin disimpan dalam granula sel mast dan basofil, dan dilepaskan sebagai respons terhadap berbagai rangsangan seperti reaksi alergi, iritan, atau cedera jaringan.



Gambar 5. Struktur Histamin

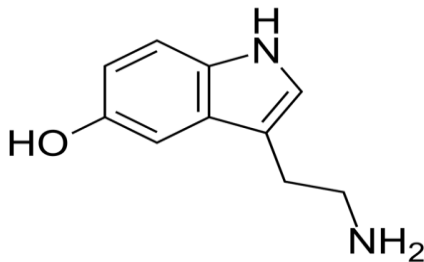
Setelah dilepaskan, histamin berikatan dengan reseptor histamin, terutama reseptor H₁ dan H₄, yang terdapat pada ujung saraf sensorik di kulit. Aktivasi reseptor ini memicu depolarisasi serabut saraf C tak bermielin, sehingga menghasilkan impuls listrik yang diteruskan ke sistem saraf pusat dan diinterpretasikan sebagai sensasi gatal.

Selain efek langsung terhadap saraf, histamin juga menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, yang berkontribusi terhadap tanda-tanda inflamasi seperti kemerahan dan edema. Efek ini sering terlihat pada kondisi seperti urtikaria, di mana pruritus disertai dengan bentol dan eritema.

Namun demikian, peran histamin dalam pruritus tidak selalu dominan, terutama pada pruritus kronik. Banyak kondisi kronik, seperti dermatitis atopik dan pruritus pada gagal ginjal kronik, menunjukkan bahwa jalur non-histaminergik lebih berperan. Hal ini menjelaskan mengapa terapi antihistamin sering kali tidak efektif pada kasus pruritus kronik.

2. Serotonin (5-Hidroksitriptamin / 5-HT)

Serotonin merupakan neurotransmitter yang memiliki peran ganda dalam sistem saraf, termasuk dalam modulasi sensasi gatal. Serotonin dapat dilepaskan oleh berbagai sel, termasuk trombosit, sel mast, dan neuron di sistem saraf pusat.



Gambar 6. Struktur Serotonin

Dalam konteks pruritus, serotonin bekerja melalui reseptor spesifik, terutama reseptor 5-HT₂ dan 5-HT₇ yang terdapat pada serabut saraf sensorik. Aktivasi reseptor ini dapat memicu sensasi gatal melalui mekanisme yang melibatkan peningkatan eksitabilitas neuron.

Berbeda dengan histamin, serotonin memiliki peran yang lebih kompleks karena dapat bersifat pro-pruritik maupun antipruritik, tergantung pada lokasi dan jenis reseptor yang diaktivasi. Di tingkat perifer, serotonin cenderung memicu gatal, sedangkan di sistem saraf pusat, serotonin dapat memodulasi transmisi sinyal gatal melalui jalur desenden.

Serotonin juga berperan dalam hubungan antara pruritus dan kondisi psikologis. Kadar serotonin yang tidak seimbang sering dikaitkan dengan gangguan mood seperti depresi dan kecemasan, yang diketahui dapat memperburuk persepsi gatal. Hal ini menjadi dasar penggunaan obat golongan selective

serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) dalam beberapa kasus pruritus kronik, terutama yang berkaitan dengan faktor psikogenik.

3. Sistem Opioid Endogen

Sistem opioid endogen merupakan salah satu modulasi penting dalam regulasi sensasi gatal, terutama pada tingkat sentral. Sistem ini melibatkan berbagai peptida opioid alami, seperti endorfin, enkefalin, dan dinorfin, yang bekerja melalui reseptor opioid, terutama reseptor μ (mu), κ (kappa), dan δ (delta).

Dalam mekanisme pruritus, aktivasi reseptor μ -opioid cenderung meningkatkan sensasi gatal, sedangkan aktivasi reseptor κ -opioid memiliki efek sebaliknya, yaitu menghambat atau menurunkan sensasi gatal. Ketidakseimbangan antara kedua sistem ini, khususnya peningkatan aktivitas μ -opioid dan penurunan aktivitas κ -opioid, sering ditemukan pada kondisi pruritus kronik, seperti pada pasien gagal ginjal kronik dan penyakit hati.

Sistem opioid juga berperan dalam modulasi jalur saraf di medula spinalis dan otak. Aktivasi reseptor opioid dapat memengaruhi pelepasan neurotransmitter lain, seperti glutamat dan substansi P, sehingga memodulasi transmisi sinyal pruritus.

Secara klinis, pemahaman tentang peran sistem opioid ini telah dimanfaatkan dalam terapi pruritus. Agen antagonis μ -opioid (seperti naltrekson) dan agonis κ -opioid telah digunakan untuk mengurangi pruritus pada kondisi tertentu, terutama yang bersifat kronik dan refrakter terhadap terapi konvensional.

2.4. Perbedaan jalur nyeri vs gatal

Sensasi nyeri (pain) dan gatal (pruritus) merupakan dua modalitas somatosensorik yang memiliki hubungan erat, namun secara fisiologis dan neurobiologis merupakan sistem yang berbeda. Keduanya berfungsi sebagai mekanisme protektif tubuh terhadap rangsangan berbahaya, tetapi menghasilkan respons perilaku yang berbeda. Nyeri umumnya memicu refleks menjauh (withdrawal reflex), sedangkan gatal menimbulkan dorongan untuk menggaruk. Perbedaan ini mencerminkan adanya jalur saraf dan mekanisme modulasi yang spesifik untuk masing-masing sensasi.

Pada tingkat perifer, baik nyeri maupun gatal ditransmisikan melalui serabut saraf aferen, terutama serabut saraf C tak bermielin. Namun, terdapat subpopulasi serabut saraf yang memiliki spesifisitas terhadap rangsangan tertentu. Serabut pruriseptif secara khusus merespons mediator pruritogenik seperti histamin dan interleukin-31, sedangkan nosiseptor lebih responsif terhadap rangsangan nyeri seperti panas, tekanan, atau zat kimia yang merusak jaringan. Meskipun demikian, terdapat tumpang tindih dalam respons kedua jenis serabut ini, yang menunjukkan adanya interaksi antara jalur nyeri dan gatal.

Di tingkat medula spinalis, kedua jalur ini menunjukkan perbedaan dalam organisasi dan modulasi sinyal. Sinyal pruritus terutama diproses di lamina I dan lamina V pada kornu dorsalis, sementara sinyal nyeri juga banyak melibatkan lamina II (substantia gelatinosa). Neuron yang terlibat dalam transmisi gatal memiliki karakteristik neurokimia yang berbeda, misalnya dengan keterlibatan gastrin-releasing peptide (GRP) sebagai neurotransmitter spesifik untuk pruritus. Selain itu,

terdapat interneuron inhibitor yang berperan penting dalam mengatur keseimbangan antara sinyal nyeri dan gatal.

Salah satu fenomena penting dalam hubungan antara nyeri dan gatal adalah adanya mekanisme inhibisi silang (cross-inhibition). Rangsangan nyeri, seperti garukan atau tekanan, dapat menghambat transmisi sinyal gatal melalui aktivasi serabut A δ dan A β bermielin. Mekanisme ini dikenal sebagai bagian dari teori “gate control”, di mana impuls dari serabut saraf yang lebih cepat dapat menekan transmisi sinyal dari serabut yang lebih lambat di medula spinalis. Hal ini menjelaskan mengapa tindakan menggaruk dapat memberikan rasa lega sementara pada pruritus.

Namun, dalam jangka panjang, interaksi ini dapat menjadi maladaptif. Garukan yang berulang dapat menyebabkan kerusakan kulit, pelepasan mediator inflamasi, serta peningkatan sensitisasi saraf, yang pada akhirnya memperburuk sensasi gatal. Kondisi ini memperkuat siklus gatal–garuk (itch-scratch cycle) yang sering ditemukan pada pruritus kronik.

Tabel 1. Komparatif Nyeri dan Pruritus Berdasarkan Mekanisme Sensorik dan Neurotransmitter

Aspek	Nyeri (Pain)	Gatal (Pruritus)
Definisi	Sensasi tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan aktual atau potensial	Sensasi tidak nyaman yang menimbulkan dorongan untuk menggaruk
Fungsi fisiologis	Proteksi terhadap cedera dengan memicu refleks menjauh	Proteksi terhadap iritan permukaan dengan memicu garukan
Respons perilaku	Menghindar (withdrawal)	Menggaruk (scratching)

Reseptor utama	Nosiseptor (mekanik, termal, kimia)	Pruriseptor (reseptor spesifik gatal)
Serabut saraf	Serabut A δ (cepat) dan C (lambat)	Dominan serabut C tak bermielin (lambat)
Mediator utama	Prostaglandin, bradikinin, substansi P, ion H ⁺	Histamin, IL-31, protease, substansi P
Jalur spinal	Lamina I, II (substantia gelatinosa), V	Lamina I dan V
Neurotransmitter khas	Glutamat, substansi P	GRP (gastrin-releasing peptide), glutamat
Jalur ascenden	Traktus spinotalamik (lateral)	Traktus spinotalamik (anterolateral), spinoretikular
Modulasi spinal	Sistem inhibisi kuat (gate control)	Lebih rentan sensitisasi
Efek stimulasi nyeri	Tidak relevan	Menghambat gatal (sementara)
Efek garukan	Menambah nyeri	Mengurangi gatal sementara, namun memperburuk jangka panjang
Area otak dominan	Korteks somatosensorik (lokasi & intensitas)	Insula, korteks cingulata anterior (emosi & dorongan)
Karakter sensasi	Tajam, tumpul, berdenyut	Menggelitik, mengganggu, sulit ditahan
Fenomena patologis	Hiperalgesia, allodynia	Hiperknesis, alloknesis
Respons terapi umum	Analgesik, NSAID, opioid	Antihistamin, imunomodulator, neuromodulator

Di tingkat sentral, jalur nyeri dan gatal juga menunjukkan perbedaan dalam pemrosesan di otak. Meskipun keduanya melibatkan thalamus sebagai pusat relay, area kortikal yang teraktivasi memiliki pola yang berbeda. Sensasi nyeri lebih dominan mengaktivasi area yang berkaitan dengan persepsi intensitas dan lokasi stimulus, sedangkan gatal lebih banyak melibatkan area yang berkaitan dengan motivasi dan dorongan perilaku, seperti korteks cingulata anterior dan insula. Hal ini

menjelaskan mengapa gatal sering disertai dengan dorongan kuat untuk menggaruk yang sulit dikendalikan.

Selain itu, perbedaan juga terlihat pada mediator kimia yang terlibat. Nyeri lebih banyak dimediasi oleh substansi seperti prostaglandin, bradikinin, dan ion hidrogen, sedangkan pruritus melibatkan mediator spesifik seperti histamin, interleukin-31, dan protease. Meskipun terdapat beberapa mediator yang dapat memicu kedua sensasi, respon yang dihasilkan tergantung pada jenis reseptor dan jalur saraf yang diaktivasi.

Pada kondisi patologis, terutama pada pruritus kronik, batas antara jalur nyeri dan gatal menjadi semakin kabur akibat adanya sensitisasi perifer dan sentral. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya fenomena alloknesis, yaitu sensasi gatal yang dipicu oleh rangsangan yang seharusnya tidak menimbulkan gatal, serta hiperknesis, yaitu peningkatan respons terhadap rangsangan gatal. Fenomena ini menunjukkan adanya perubahan plastisitas sistem saraf yang kompleks.

Dengan demikian, meskipun jalur nyeri dan gatal memiliki beberapa kesamaan dalam struktur dan transmisi, keduanya merupakan sistem yang berbeda dengan mekanisme spesifik yang saling berinteraksi. Pemahaman mengenai perbedaan dan interaksi antara kedua jalur ini sangat penting dalam pengembangan strategi terapi, terutama dalam upaya mengatasi pruritus kronik yang sering kali tidak responsif terhadap terapi konvensional.

BAB 3

PATOFISIOLOGI PRURITUS

Pruritus atau rasa gatal merupakan salah satu gejala klinis yang sering muncul pada berbagai penyakit kronik dan memiliki dampak signifikan terhadap kualitas hidup pasien. Meskipun tampak sebagai gejala sederhana, pruritus sesungguhnya merupakan manifestasi kompleks yang melibatkan interaksi antara sistem saraf, sistem imun, mediator kimia, serta kondisi patologis organ yang mendasarinya.

Pada penyakit kronik seperti gagal ginjal kronik, penyakit hati, diabetes melitus, dan gangguan dermatologis tertentu, pruritus tidak hanya bersifat lokal pada kulit, tetapi dapat bersifat sistemik dan persisten. Kondisi ini sering kali bersifat multifaktorial, sehingga pendekatan pemahaman patofisiologinya memerlukan integrasi berbagai aspek biologis, mulai dari aktivasi sel imun, pelepasan sitokin, disfungsi barier kulit, hingga sensitisasi sistem saraf perifer dan sentral.

Pemahaman mengenai patologi pruritus menjadi sangat penting sebagai dasar dalam menentukan strategi terapi yang tepat, baik secara konvensional maupun pendekatan integratif berbasis bahan alam. Oleh karena itu, bab ini akan membahas secara sistematis berbagai mekanisme yang berperan dalam terjadinya pruritus kronik, dimulai dari mekanisme imunologis sebagai salah satu komponen utama yang mendasari proses inflamasi dan persepsi gatal.

3.1. Mekanisme imunologis

Mekanisme imunologis merupakan salah satu fondasi utama dalam patogenesis pruritus kronik, terutama pada kondisi inflamasi sistemik maupun lokal yang menetap. Pada banyak penyakit kronik, gatal tidak lagi sekadar respons terhadap rangsangan eksternal, tetapi menjadi bagian dari disfungsi regulasi imun yang kompleks, melibatkan interaksi antara sel imun, mediator inflamasi, dan sistem saraf perifer. Secara umum, pruritus yang dimediasi sistem imun terjadi melalui tiga proses besar, yaitu: (1) aktivasi sel imun, (2) pelepasan mediator pruritogenik, dan (3) aktivasi serta sensitisasi ujung saraf sensorik.

1. Aktivasi Sel-Sel Imun pada Kondisi Kronik

Pada penyakit kronik, terjadi aktivasi berulang sistem imun yang menyebabkan inflamasi persisten. Sel-sel imun yang berperan penting meliputi:

1) Sel T (T helper cells)

Sel T merupakan regulator utama respon imun adaptif. Pada pruritus kronik, terjadi ketidakseimbangan subpopulasi sel T, terutama Th2 (T helper 2), dominan pada dermatitis atopik dan beberapa pruritus kronik. Menghasilkan IL-4, IL-13, dan IL-31 yang bersifat pruritogenik.

Th1: lebih dominan pada kondisi inflamasi kronik tertentu seperti uremia, namun tetap berkontribusi pada pelepasan sitokin proinflamasi.

Th17: berperan dalam inflamasi kronik yang sulit sembuh dan meningkatkan rekrutmen neutrofil.

Treg (regulatory T cells): mengalami penurunan fungsi sehingga kontrol inflamasi menjadi tidak adekuat.

Ketidakseimbangan ini menyebabkan dominasi sitokin proinflamasi yang berperan dalam sensasi gatal.

2) Sel Mast

Sel mast merupakan komponen kunci dalam pruritus imunologis. Aktivasi sel mast dapat terjadi melalui IgE-dependent pathway maupun non-IgE pathway. Setelah aktivasi, sel mast mengalami degranulasi dan melepaskan mediator seperti Histamin, Protease (tryptase, chymase, Sitokin (TNF- α , IL-4, IL-6).

Histamin merupakan mediator klasik yang mengaktivasi reseptor H1 pada ujung saraf sensorik, meskipun pada pruritus kronik non-histaminergik, perannya sering kali tidak dominan.

3) Eosinofil

Eosinofil berperan penting pada kondisi alergi kronik. Sel ini melepaskan Major Basic Protein (MBP), Eosinophil Cationic Protein (ECP), Leukotrien. Protein-protein ini bersifat neuroaktif dan dapat mengiritasi serabut saraf, sehingga memperkuat sensasi gatal.

4) Basofil dan Makrofag

Basofil memiliki fungsi mirip sel mast dalam menghasilkan histamin dan sitokin. Sementara makrofag berperan dalam inflamasi kronik melalui produksi TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 yang memperkuat respon inflamasi lokal.

2. Mediator Imunologis Pruritogenik

Mediator imunologis merupakan jembatan antara sistem imun dan sistem saraf. Tidak semua pruritus dimediasi oleh histamin, sehingga pada pruritus kronik, berbagai mediator non-histamin menjadi sangat penting.

1) Histamin

Dihasilkan terutama oleh sel mast dan basofil, bekerja melalui reseptor H1 dan H4, menyebabkan vasodilatasi,

edema, dan aktivasi neuron sensorik. Namun, pada pruritus kronik seperti uremik atau kolestatik, histamin bukan mediator utama.

2) Interleukin-31 (IL-31)

Dihasilkan oleh sel Th2, merupakan salah satu key cytokine pada pruritus kronik, reseptornya terdapat pada neuron sensorik kulit, secara langsung menginduksi sensasi gatal tanpa perantara histamin, IL-31 dianggap sebagai “pruritogen modern” dalam patofisiologi pruritus kronik.

3) TNF- α , IL-1, IL-6

Sitokin proinflamasi utama

Meningkatkan sensitivitas saraf terhadap rangsangan gatal

Berperan dalam memperkuat inflamasi sistemik

d. Protease (Tryptase, Kallikrein)

- Mengaktivasi receptor PAR-2 (Protease Activated Receptor-2)
- Jalur ini sangat penting pada pruritus non-histaminergik
- Sering ditemukan pada dermatitis kronik dan uremik pruritus

e. Leukotrien dan Prostaglandin

- Produk metabolisme asam arakidonat
- Berkontribusi pada inflamasi dan sensitisasi neuron
- Leukotrien terutama terkait dengan pruritus alergi

3. Aktivasi dan Sensitisasi Saraf oleh Sistem Imun

Mediator imun tidak hanya bekerja pada sel inflamasi, tetapi juga langsung berinteraksi dengan sistem saraf perifer.

a. Aktivasi ujung saraf bebas (free nerve endings)
Mediator seperti histamin, IL-31, dan protease mengaktivasi reseptor pada serabut C-fiber yang bertanggung jawab terhadap transmisi gatal.

b. Sensitisasi perifer

Inflamasi kronik menyebabkan:

- Penurunan ambang rangsang saraf
- Peningkatan ekspresi reseptor pruritogenik
- Peningkatan pelepasan neuropeptida

Akibatnya, stimulus ringan dapat menimbulkan sensasi gatal yang berlebihan.

c. Neuroimmuno interaction (cross-talk imun–saraf)

Pada pruritus kronik terjadi komunikasi dua arah antara sistem imun dan saraf:

- Sel imun melepaskan mediator yang mengaktifkan saraf
- Saraf melepaskan neuropeptida (substance P, CGRP) yang memperkuat inflamasi

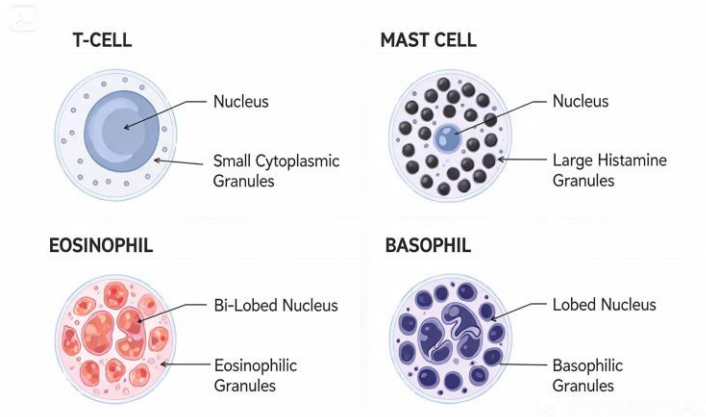
Fenomena ini menciptakan siklus “itch–scratch cycle” yang memperburuk kondisi.

4. Peran Inflamasi Kronik Sistemik

Pada penyakit kronik seperti gagal ginjal kronik, penyakit hati, dan diabetes melitus, terjadi inflamasi sistemik derajat rendah (*low-grade chronic inflammation*). Kondisi ini menyebabkan:

- Aktivasi imun persisten
- Akumulasi toksin uremik atau metabolit abnormal
- Gangguan regulasi sitokin

Hasil akhirnya adalah pruritus yang bersifat difus, persisten, dan sering tidak responsif terhadap antihistamin.



Gambar 7. Bentuk Sel Imun

3.2 Konsep Inflamasi Kronik Derajat Rendah (Low-Grade Inflammation)

Inflamasi kronik derajat rendah (*low-grade chronic inflammation*) merupakan kondisi inflamasi persisten yang berlangsung dalam jangka panjang dengan intensitas ringan hingga sedang, namun menetap secara sistemik. Berbeda dengan inflamasi akut yang ditandai oleh gejala klinis jelas seperti kemerahan, panas, nyeri, dan pembengkakan, inflamasi derajat rendah sering kali bersifat “silent inflammation” karena tidak menimbulkan tanda klinis yang mencolok, tetapi tetap memberikan dampak biologis yang signifikan.

Dalam konteks patofisiologi pruritus kronik, kondisi ini memiliki peran penting karena menciptakan lingkungan imunologis yang terus aktif sehingga memicu sensitisasi saraf perifer dan mempertahankan persepsi gatal yang berkepanjangan.

1. Karakteristik Low-Grade Inflammation

Inflamasi kronik derajat rendah memiliki beberapa karakteristik utama:

1. Persisten dan berlangsung lama
Aktivasi imun tidak berhenti sepenuhnya, tetapi berada dalam keadaan aktif ringan yang terus-menerus.
2. Tidak menimbulkan gejala inflamasi klasik yang jelas
Tidak selalu disertai edema, eritema, atau nyeri akut yang nyata.
3. Peningkatan sitokin secara moderat tetapi stabil
Terdapat peningkatan kadar mediator inflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan CRP dalam kadar rendah namun menetap.
4. Aktivasi sistem imun bawaan dan adaptif secara bersamaan
Baik makrofag, sel T, maupun sel mast berada dalam kondisi “siaga aktif”.

2. Sumber Inflamasi Kronik Derajat Rendah

Inflamasi jenis ini dapat berasal dari berbagai kondisi penyakit kronik, antara lain:

- Penyakit metabolik: diabetes melitus, obesitas
- Penyakit ginjal kronik (uremia)
- Penyakit hati kolestatik
- Penyakit autoimun ringan hingga sedang
- Aging process (inflammaging)
- Disbiosis mikrobiota usus dan kulit

Pada kondisi tersebut, terjadi stimulasi imun berulang akibat akumulasi toksin, gangguan metabolisme, atau paparan antigen kronik.

3. Mediator Molekuler yang Terlibat

Inflamasi kronik derajat rendah ditandai oleh peningkatan beberapa mediator utama:

1. Interleukin-6 (IL-6)

- Berperan dalam respon fase akut
- Meningkatkan produksi protein inflamasi di hati
- Berkontribusi pada aktivasi saraf perifer secara tidak langsung

2. Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α)

- Mengaktifkan endotel vaskular
- Meningkatkan permeabilitas jaringan
- Menurunkan ambang rangsang neuron sensorik

3. C-Reactive Protein (CRP)

- Marker inflamasi sistemik
- Menunjukkan adanya aktivasi inflamasi kronik meskipun ringan
- 4. IL-1 β
- Memperkuat respon inflamasi lokal dan sistemik
- Berperan dalam modulasi sensitivitas nyeri dan gatal

4. Mekanisme Terbentuknya Inflamasi Persisten

Inflamasi derajat rendah terjadi melalui beberapa mekanisme utama:

1. Aktivasi imun berulang (recurrent immune activation)
Paparan antigen kronik menyebabkan sistem imun tidak pernah benar-benar “istirahat”.
2. Disfungsi resolusi inflamasi
Gangguan mediator antiinflamasi (seperti IL-10 dan TGF- β) menyebabkan inflamasi tidak dapat diselesaikan dengan baik.
3. Stres oksidatif (oxidative stress)
Produksi ROS yang berlebihan memperkuat aktivasi sitokin proinflamasi.

4. Gangguan metabolik sistemik
Akumulasi uremik toxin, lipid abnormal, atau bilirubin dapat menjadi stimulus inflamasi.

5. Hubungan Low-Grade Inflammation dengan Pruritus

Inflamasi kronik derajat rendah berkontribusi langsung terhadap pruritus melalui beberapa mekanisme:

1. Sensitisasi saraf perifer
Sitokin seperti IL-6 dan TNF- α menurunkan ambang aktivasi serabut C-fiber sehingga rangsangan ringan sudah menimbulkan rasa gatal.
2. Aktivasi jalur non-histaminergik
IL-31, protease, dan mediator lain mengaktifkan reseptor pada neuron tanpa keterlibatan histamin.
3. Gangguan interaksi imun–saraf
Terjadi komunikasi dua arah antara sel imun dan saraf yang memperkuat sinyal gatal.
4. Perpetuasi itch–scratch cycle
Inflamasi ringan yang terus berlangsung menyebabkan gatal berulang, yang kemudian diperparah oleh garukan dan mikrotrauma kulit.

6. Konsep “Silent but Active Inflammation”

Salah satu konsep penting dalam low-grade inflammation adalah bahwa kondisi ini:

“Tidak terlihat secara klinis, tetapi aktif secara biologis.”

Artinya, meskipun pasien tidak menunjukkan tanda inflamasi akut, tubuh tetap berada dalam keadaan proinflamasi yang konstan. Hal ini menjelaskan mengapa pruritus pada penyakit kronik sering bersifat Persisten, Sulit diobati dengan antihistamin, Berulang meskipun lesi kulit minimal

7. Sitokin Proinflamasi sebagai Penggerak Utama

Sitokin proinflamasi merupakan mediator kunci dalam patogenesis pruritus kronik yang berperan sebagai penghubung antara aktivasi sistem imun dan stimulasi sistem saraf sensorik. Pada kondisi inflamasi kronik derajat rendah, sitokin tidak hanya berfungsi sebagai penanda inflamasi, tetapi juga sebagai *effector molecules* yang secara langsung maupun tidak langsung menginduksi sensasi gatal melalui aktivasi neuron perifer dan modulasi sensitivitas saraf.

Peran sitokin ini menjadi semakin penting pada pruritus kronik karena sebagian besar kasus tidak lagi bergantung pada histamin, melainkan didominasi oleh jalur non-histaminergik yang dimediasi oleh sitokin dan neuropeptida.

a. Konsep Umum Sitokin dalam Pruritus

Sitokin adalah protein sinyal kecil yang diproduksi oleh berbagai sel imun (sel T, makrofag, sel mast, dan eosinofil) yang berfungsi mengatur respon inflamasi.

Dalam konteks pruritus:

- Sitokin proinflamasi → meningkatkan sensitivitas saraf
- Sitokin pruritogenik → secara langsung mengaktivasi neuron gatal
- Sitokin regulatori → berfungsi menekan inflamasi (misalnya IL-10)

Ketidakseimbangan antara sitokin proinflamasi dan antiinflamasi akan mengarah pada dominasi sinyal gatal yang persisten.

b. Sitokin Proinflamasi Utama dan Perannya

1. Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α)

TNF- α merupakan sitokin sentral dalam inflamasi kronik yang diproduksi oleh makrofag, sel T, dan sel mast.

Peran dalam pruritus:

- Meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada endotel → memperkuat infiltrasi sel imun
- Menurunkan ambang aktivasi neuron sensorik
- Memicu pelepasan mediator lain seperti IL-1 dan IL-6
- Berkontribusi pada sensitisasi perifer saraf kulit

TNF- α juga memperkuat siklus inflamasi sehingga pruritus menjadi lebih persisten.

2. Interleukin-1 beta (IL-1 β)

IL-1 β adalah sitokin inflamasi awal yang sangat kuat.

Peran dalam pruritus:

- Mengaktifkan sel endotel dan meningkatkan inflamasi lokal
- Menstimulasi produksi mediator inflamasi lain
- Meningkatkan respons neuron terhadap rangsangan gatal
- Berperan dalam aktivasi jalur nyeri dan gatal secara bersamaan

IL-1 β sering menjadi “pemicu awal” dalam amplifikasi inflamasi kronik.

3. Interleukin-6 (IL-6)

IL-6 merupakan sitokin pleiotropik yang berperan dalam inflamasi sistemik.

Peran dalam pruritus:

- Menginduksi respon fase akut di hati
- Menjaga status inflamasi sistemik derajat rendah

- Berkontribusi pada perubahan sensitivitas sistem saraf pusat
- Meningkatkan persepsi gatal melalui mekanisme neuroimun

IL-6 sering ditemukan meningkat pada penyakit kronik seperti gagal ginjal dan diabetes.

4. Interleukin-8 (IL-8 / CXCL8)

IL-8 adalah kemokin yang berperan dalam kemotaksis neutrofil.

Peran dalam pruritus:

- Menarik neutrofil ke area inflamasi
- Memperkuat reaksi inflamasi lokal
- Berkontribusi pada kerusakan jaringan mikro yang memicu gatal

c. Sitokin Pruritogenik Spesifik

Selain sitokin proinflamasi umum, terdapat sitokin yang secara spesifik berperan dalam sensasi gatal.

1. Interleukin-31 (IL-31)

IL-31 merupakan sitokin paling penting dalam pruritus kronik modern.

Karakteristik:

- Diproduksi oleh sel Th2
- Reseptor terdapat pada neuron sensorik kulit (IL-31RA)

Mekanisme:

- Mengaktivasi langsung serabut saraf gatal (C-fiber)
- Tidak bergantung pada histamin
- Berperan dominan pada dermatitis atopik, uremik pruritus, dan pruritus kronik idiopatik

IL-31 sering disebut sebagai “master cytokine of itch”.

2. IL-4 dan IL-13

Keduanya merupakan sitokin Th2 yang berperan dalam inflamasi alergi.

Peran dalam pruritus:

- Mengganggu fungsi barier kulit
- Meningkatkan ekspresi reseptor pruritogenik pada saraf
- Memperkuat respon IL-31
- Menurunkan ambang sensasi gatal

d. Mekanisme Aksi Sitokin terhadap Sistem Saraf

Sitokin proinflamasi tidak hanya bekerja pada sel imun, tetapi juga berinteraksi langsung dengan sistem saraf melalui beberapa mekanisme:

1. Aktivasi reseptor neuron perifer

- IL-31 → reseptor IL-31RA pada serabut C-fiber
- TNF- α dan IL-1 β → meningkatkan sensitivitas TRPV1 dan PAR-2

2. Sensitisasi perifer

- Menurunkan ambang rangsang neuron
- Meningkatkan eksitabilitas saraf kulit
- Membuat stimulus ringan terasa sebagai gatal

3. Sensitisasi sentral

- Aktivasi berulang menyebabkan perubahan di medula spinalis
- Peningkatan transmisi sinyal gatal ke otak
- Terbentuknya memori gatal (itch memory)

e. Amplifikasi Inflamasi melalui Crosstalk Imun–Saraf

Sitokin berperan dalam memperkuat komunikasi dua arah antara sistem imun dan saraf:

1. Sel imun menghasilkan sitokin → aktivasi neuron
2. Neuron melepaskan neuropeptida (substance P, CGRP)

3. Neuropeptida meningkatkan aktivitas sel imun
4. Terjadi siklus amplifikasi inflamasi
Siklus ini menyebabkan pruritus menjadi kronik dan sulit diputus.

f. Implikasi Klinis

Dominasi sitokin dalam pruritus kronik menjelaskan beberapa fenomena klinis:

- Antihistamin sering kurang efektif
- Gejala bersifat persisten dan rekuren
- Terdapat hubungan erat dengan penyakit sistemik
- Respons terapi lebih baik terhadap imunomodulator atau terapi target sitokin

Hal ini menjadi dasar pengembangan terapi modern seperti:

- Antagonis IL-4/IL-13
- Antibodi anti-IL-31
- Inhibitor TNF- α pada kondisi tertentu

8. Aktivasi Sel Imun dalam Inflamasi Kronik

Aktivasi sel imun merupakan salah satu proses sentral dalam patogenesis inflamasi kronik yang mendasari pruritus persisten pada berbagai penyakit sistemik maupun dermatologis. Berbeda dengan inflamasi akut yang bersifat sementara dan terkoordinasi, aktivasi imun pada inflamasi kronik berlangsung secara terus-menerus, tidak terkontrol sempurna, dan sering disertai kegagalan mekanisme resolusi inflamasi. Kondisi ini menciptakan lingkungan imunologis yang “aktif menetap” sehingga memicu pelepasan mediator inflamasi dan pruritogenik secara berulang.

Pada inflamasi kronik, berbagai sel imun bawaan dan adaptif mengalami aktivasi simultan, yang kemudian saling

berinteraksi melalui jaringan sitokin dan kemokin. Sel-sel ini tidak hanya berfungsi sebagai efektor imun, tetapi juga sebagai sumber utama mediator yang menghubungkan sistem imun dengan sistem saraf dalam menimbulkan sensasi gatal.

Salah satu sel imun utama yang berperan adalah sel T helper (CD4+), khususnya subset Th1, Th2, dan Th17. Pada banyak kondisi pruritus kronik, terjadi pergeseran dominasi ke arah respon Th2 yang menghasilkan sitokin seperti IL-4, IL-13, dan IL-31. Sitokin-sitokin ini tidak hanya memperkuat inflamasi alergi, tetapi juga memiliki efek langsung pada neuron sensorik kulit yang berperan dalam transmisi gatal. Sementara itu, Th17 berkontribusi dalam inflamasi kronik yang lebih persisten dengan meningkatkan rekrutmen neutrofil dan memperkuat respon inflamasi jaringan.

Selain sel T, sel mast juga memiliki peran penting dalam aktivasi imun kronik. Sel ini dapat diaktivasi melalui mekanisme IgE-dependent maupun non-IgE-dependent. Setelah aktivasi, sel mast mengalami degranulasi dan melepaskan berbagai mediator seperti histamin, tryptase, leukotrien, serta sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-6). Histamin berperan pada fase awal pruritus, namun pada kondisi kronik, mediator non-histamin seperti protease dan sitokin menjadi lebih dominan dalam mempertahankan sensasi gatal.

Makrofag merupakan sel imun lain yang sangat penting dalam inflamasi kronik. Makrofag yang teraktivasi secara persisten akan menghasilkan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, serta reactive oxygen species (ROS) yang memperkuat stres oksidatif jaringan. Aktivasi makrofag ini berkontribusi pada terciptanya lingkungan inflamasi yang stabil dan sulit mengalami resolusi, sehingga mendukung kronisitas pruritus.

Eosinofil juga sering ditemukan meningkat pada kondisi pruritus yang bersifat alergi atau Th2-dominan. Sel ini melepaskan protein kationik seperti Major Basic Protein (MBP) dan eosinophil cationic protein (ECP) yang bersifat neurotoksik ringan dan dapat mengiritasi ujung saraf sensorik. Selain itu, eosinofil juga menghasilkan leukotrien yang memperkuat inflamasi dan sensasi gatal.

Basofil, meskipun jumlahnya relatif sedikit dalam sirkulasi, turut berperan dalam amplifikasi respon alergi melalui pelepasan histamin dan sitokin. Peran basofil menjadi lebih signifikan pada fase inflamasi yang berulang dan berkepanjangan.

Aktivasi sel-sel imun ini tidak terjadi secara terisolasi, tetapi berlangsung dalam suatu jaringan komunikasi kompleks melalui mediator kimia. Sitokin dan kemokin yang dilepaskan membentuk suatu *cytokine network* yang memperkuat rekrutmen sel imun baru ke lokasi inflamasi, sehingga menciptakan siklus aktivasi berulang. Selain itu, terjadi interaksi erat antara sel imun dan sistem saraf melalui pelepasan neuropeptida dan ekspresi reseptor pruritogenik pada neuron sensorik.

Secara keseluruhan, aktivasi sel imun dalam inflamasi kronik menciptakan suatu keadaan inflamasi yang persisten, heterogen, dan saling memperkuat antar komponen seluler. Kondisi ini tidak hanya mempertahankan inflamasi jaringan, tetapi juga berperan langsung dalam induksi dan kronisasi pruritus melalui pelepasan mediator pruritogenik serta interaksi dengan sistem saraf perifer dan pusat. Oleh karena itu, target terapi pada sel imun menjadi salah satu pendekatan penting dalam pengelolaan pruritus kronik, terutama melalui strategi imunomodulasi dan penghambatan jalur sitokin spesifik.

3.3. Gangguan Barrier Kulit dan Amplifikasi Inflamasi

Gangguan barrier kulit merupakan salah satu faktor fundamental yang memperkuat dan mempertahankan pruritus kronik. Kulit, khususnya stratum korneum, berfungsi sebagai garis pertahanan utama terhadap lingkungan eksternal, termasuk alergen, iritan, mikroorganisme, dan kehilangan cairan. Ketika integritas barrier ini terganggu, terjadi peningkatan penetrasi faktor pencetus inflamasi yang pada akhirnya mengaktifkan sistem imun dan memperkuat sensasi gatal.

Pada kondisi inflamasi kronik, gangguan barrier kulit tidak hanya merupakan akibat dari proses penyakit, tetapi juga berperan sebagai faktor pemicu dan penguat (*driver*) inflamasi. Dengan demikian, terbentuk suatu hubungan dua arah antara kerusakan barrier kulit dan aktivasi inflamasi yang saling memperkuat.

Secara struktural, gangguan barrier kulit terutama terjadi pada lapisan epidermis, khususnya stratum korneum yang tersusun dari korneosit dan lipid interseluler (ceramide, kolesterol, dan asam lemak bebas). Pada kondisi pruritus kronik, terjadi penurunan kadar ceramide dan gangguan organisasi lipid, sehingga struktur “brick and mortar” kulit menjadi tidak stabil. Akibatnya, terjadi peningkatan *transepidermal water loss* (TEWL) yang menyebabkan kulit menjadi kering (xerosis), yang secara klinis sangat berkaitan dengan peningkatan sensasi gatal.

Kulit yang mengalami gangguan barrier menjadi lebih permeabel terhadap alergen dan iritan lingkungan. Zat-zat ini dapat dengan mudah menembus epidermis dan mencapai sel-

sel imun seperti sel Langerhans, keratinosit, dan sel mast. Aktivasi sel-sel ini memicu pelepasan mediator inflamasi seperti histamin, protease, IL-1 β , IL-6, dan IL-31, yang kemudian mengaktifasi ujung saraf sensorik di kulit. Proses ini memperkuat sensasi gatal dan mempercepat terjadinya siklus inflamasi berulang.

Selain itu, keratinosit yang mengalami stres akibat gangguan barier tidak hanya berperan sebagai sel struktural, tetapi juga sebagai sel imun aktif. Keratinosit dapat menghasilkan berbagai sitokin proinflamasi dan kemokin yang memperkuat rekrutmen sel imun ke lokasi inflamasi. Hal ini menyebabkan terbentuknya lingkungan mikro inflamasi yang terus aktif di kulit, meskipun tidak selalu tampak secara klinis sebagai lesi inflamasi yang jelas.

Gangguan barier kulit juga berkaitan erat dengan aktivasi sistem saraf perifer. Kulit yang kering dan rusak meningkatkan eksposur ujung saraf bebas terhadap rangsangan mekanik dan kimiawi. Kondisi ini menyebabkan penurunan ambang aktivasi neuron sensorik, sehingga stimulus ringan seperti gesekan pakaian atau perubahan suhu dapat memicu sensasi gatal. Hal ini memperkuat fenomena sensitisasi perifer yang berkontribusi pada kronisitas pruritus.

Lebih lanjut, gangguan barier kulit berperan dalam amplifikasi inflamasi melalui mekanisme yang disebut *outside-in and inside-out inflammation*. Pada mekanisme *outside-in*, faktor eksternal seperti alergen dan mikroba masuk melalui barier yang rusak dan memicu inflamasi. Sementara pada mekanisme *inside-out*, inflamasi internal akibat penyakit sistemik menyebabkan kerusakan barier kulit yang kemudian memperburuk inflamasi lokal. Kedua mekanisme ini saling

berinteraksi dan menciptakan siklus inflamasi yang berkelanjutan.

Kondisi ini menghasilkan suatu keadaan amplifikasi inflamasi, yaitu proses di mana inflamasi yang awalnya ringan menjadi semakin berat akibat umpan balik positif antara kerusakan barier, aktivasi imun, dan stimulasi saraf. Amplifikasi ini menjelaskan mengapa pruritus kronik sering bersifat progresif dan sulit dikendalikan meskipun faktor pencetus awal telah dihilangkan.

Secara keseluruhan, gangguan barier kulit merupakan komponen penting dalam patogenesis pruritus kronik yang tidak hanya berperan sebagai faktor predisposisi, tetapi juga sebagai penguat utama inflamasi. Interaksi antara kerusakan barier, aktivasi imun, dan sensitisasi saraf menciptakan lingkungan patologis yang mempertahankan siklus gatal kronik. Oleh karena itu, pemulihan fungsi barier kulit menjadi salah satu target terapeutik utama dalam penanganan pruritus, baik melalui pendekatan farmakologis maupun penggunaan emolien dan agen restoratif kulit.

3.4. Neuroinflamasi dan Cross-Talk Imun–Saraf

Neuroinflamasi merupakan konsep penting dalam memahami pruritus kronik yang menjelaskan adanya keterlibatan aktif sistem saraf dalam proses inflamasi, bukan hanya sebagai penerima sinyal, tetapi juga sebagai “pelaku” yang memperkuat respons imun. Dalam kondisi ini, terjadi interaksi dua arah yang dinamis antara sistem imun dan sistem saraf yang dikenal sebagai *cross-talk imun–saraf*. Interaksi ini membentuk dasar biologis dari sensasi gatal yang persisten, intens, dan sulit dikendalikan pada berbagai penyakit kronik.

Secara normal, sistem imun dan sistem saraf bekerja secara terpisah dengan fungsi masing-masing. Namun, pada kondisi inflamasi kronik, batas fungsional antara kedua sistem ini menjadi kabur. Sel-sel imun seperti sel mast, makrofag, eosinofil, dan limfosit T tidak hanya melepaskan sitokin inflamasi, tetapi juga berinteraksi langsung dengan ujung saraf sensorik di kulit. Sebaliknya, neuron sensorik tidak hanya menghantarkan impuls gatal, tetapi juga melepaskan mediator neurogenik yang dapat memodulasi respon imun.

Pada fase awal neuroinflamasi, aktivasi sel imun menyebabkan pelepasan berbagai mediator seperti histamin, IL-31, TNF- α , dan protease. Mediator ini kemudian berikatan dengan reseptor spesifik pada ujung saraf sensorik, terutama serabut C-fiber yang bertanggung jawab terhadap transmisi sensasi gatal. Aktivasi ini memicu depolarisasi neuron dan transmisi sinyal gatal ke sistem saraf pusat. Namun, proses ini tidak berhenti pada transmisi sinyal semata.

Neuron yang teraktivasi kemudian melepaskan neuropeptida seperti *substance P* dan *calcitonin gene-related peptide* (CGRP). Neuropeptida ini memiliki efek proinflamasi yang kuat, karena dapat meningkatkan degranulasi sel mast, memperkuat vasodilatasi, dan meningkatkan permeabilitas vaskular. Dengan demikian, sistem saraf secara langsung memperkuat proses inflamasi yang awalnya dipicu oleh sistem imun.

Fenomena ini menciptakan suatu lingkaran umpan balik positif antara sistem imun dan sistem saraf. Sel imun mengaktivasi neuron, dan neuron kemudian mengaktivasi kembali sel imun. Inilah yang disebut sebagai cross-talk imun-saraf, suatu mekanisme kunci dalam neuroinflamasi. Dalam kondisi kronik, interaksi ini tidak lagi bersifat protektif,

melainkan menjadi patologis karena mempertahankan keadaan inflamasi dan sensitisasi saraf secara terus-menerus.

Pada tingkat jaringan, neuroinflamasi menyebabkan perubahan struktural dan fungsional pada ujung saraf perifer. Terjadi peningkatan kepadatan serabut saraf di kulit, peningkatan ekspresi reseptor pruritogenik seperti TRPV1 dan PAR-2, serta penurunan ambang aktivasi neuron. Kondisi ini dikenal sebagai sensitisasi perifer, yang menyebabkan stimulus ringan dapat menimbulkan sensasi gatal yang berlebihan.

Lebih lanjut, stimulasi berulang dari perifer akan mempengaruhi sistem saraf pusat, terutama di medula spinalis dan korteks somatosensorik. Terjadi peningkatan eksitabilitas neuron pusat serta reorganisasi jalur transmisi gatal, yang dikenal sebagai sensitisasi sentral. Pada tahap ini, otak dapat “menginterpretasikan” sinyal non-pruritogenik sebagai gatal, sehingga pruritus menjadi lebih kompleks dan sulit dikendalikan.

Neuroinflamasi juga memiliki dimensi psikoneuroimunologis, di mana stres emosional, kecemasan, dan gangguan tidur dapat memperkuat aktivasi sistem saraf simpatis. Aktivasi ini kemudian memodulasi respon imun dan memperburuk pelepasan sitokin proinflamasi, sehingga memperkuat siklus cross-talk imun–saraf. Hal ini menjelaskan mengapa pruritus kronik sering mengalami eksaserbasi pada kondisi stres atau malam hari.

Secara keseluruhan, neuroinflamasi dan cross-talk imun–saraf merupakan mekanisme fundamental dalam patogenesis pruritus kronik yang menjembatani interaksi antara sistem imun dan sistem saraf. Proses ini tidak hanya menjelaskan asal mula sensasi gatal, tetapi juga menguraikan bagaimana gatal menjadi kronik, persisten, dan resisten

terhadap terapi konvensional. Oleh karena itu, pemahaman terhadap mekanisme ini sangat penting dalam pengembangan strategi terapi yang menargetkan baik komponen imunologis maupun neurologis secara simultan.

Siklus Gatal–Gores (Itch–Scratch Cycle)

Siklus gatal–gores (*itch–scratch cycle*) merupakan mekanisme patologis yang sangat penting dalam mempertahankan dan memperberat pruritus kronik. Kondisi ini menggambarkan suatu lingkaran berulang antara sensasi gatal, respons menggaruk, kerusakan jaringan kulit mikro, dan aktivasi kembali proses inflamasi yang pada akhirnya menghasilkan gatal yang semakin intens. Pada banyak kasus pruritus kronik, siklus ini menjadi faktor utama yang menyebabkan gejala sulit dikendalikan meskipun penyebab awalnya telah diatasi.

Secara fisiologis, rasa gatal merupakan mekanisme protektif tubuh yang bertujuan untuk menghilangkan iritan dari permukaan kulit. Namun pada kondisi patologis, terutama pada inflamasi kronik dan gangguan imunologis, sensasi ini menjadi berlebihan dan tidak proporsional. Ketika pasien merespons dengan menggaruk, terjadi kerusakan mikro pada epidermis yang justru memperburuk keadaan kulit.

Garukan berulang menyebabkan disrupsi barier kulit, termasuk peningkatan transepidermal water loss dan kerusakan stratum korneum. Kondisi ini membuat kulit menjadi lebih rentan terhadap penetrasi alergen, iritan, dan mikroorganisme. Akibatnya, sel-sel imun seperti sel mast, keratinosit, dan sel Langerhans kembali teraktivasi dan melepaskan mediator inflamasi seperti histamin, protease, serta berbagai sitokin proinflamasi. Mediator-mediator ini kemudian merangsang ujung saraf sensorik di kulit, sehingga sensasi gatal muncul kembali.

Selain itu, garukan juga memicu pelepasan neuropeptida dari serabut saraf perifer, seperti *substance P* dan *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), yang tidak hanya meningkatkan persepsi gatal tetapi juga memperkuat respon inflamasi lokal. Proses ini menciptakan interaksi dua arah antara sistem saraf dan sistem imun yang dikenal sebagai neurogenic inflammation, di mana saraf tidak hanya menerima sinyal gatal, tetapi juga turut berperan dalam memperkuat proses inflamasi.

Pada tahap berikutnya, inflamasi yang berulang ini menyebabkan sensitisasi saraf perifer, sehingga ambang rangsang terhadap stimulus gatal menjadi semakin rendah. Dalam kondisi ini, rangsangan ringan seperti perubahan suhu, gesekan pakaian, atau bahkan tanpa stimulus eksternal dapat memicu sensasi gatal. Apabila berlangsung terus-menerus, siklus ini dapat berkembang menjadi sensitisasi sentral, di mana sistem saraf pusat ikut beradaptasi dan memperkuat persepsi gatal secara patologis.

Siklus gatal-gores juga memiliki komponen psikoneuroimunologis, di mana stres, kecemasan, dan gangguan tidur dapat memperburuk persepsi gatal. Kondisi psikologis ini dapat meningkatkan aktivitas sistem saraf simpatis dan memodulasi respon imun, sehingga memperkuat inflamasi dan memperpanjang siklus pruritus. Hal ini menjelaskan mengapa pruritus kronik sering memburuk pada malam hari dan pada kondisi stres emosional.

Secara keseluruhan, siklus gatal-gores merupakan mekanisme sentral yang mempertahankan kronisitas pruritus melalui interaksi kompleks antara kerusakan barier kulit, aktivasi sistem imun, pelepasan mediator inflamasi, dan sensitisasi sistem saraf. Pemutusan siklus ini menjadi salah satu target utama dalam terapi pruritus kronik, baik melalui

pendekatan farmakologis maupun non-farmakologis, termasuk penggunaan agen antiinflamasi, imunomodulator, serta pendekatan perilaku untuk mengurangi kebiasaan menggaruk.

3.5. Dampak Sistemik Inflamasi Kronik pada Pruritus

Inflamasi kronik tidak hanya merupakan proses lokal pada jaringan tertentu, tetapi juga dapat berkembang menjadi kondisi sistemik yang melibatkan berbagai organ dan sistem tubuh secara simultan. Dalam konteks pruritus kronik, keterlibatan sistemik ini memiliki peran penting dalam menjelaskan mengapa rasa gatal dapat bersifat difus, menetap, dan sering kali tidak sebanding dengan temuan klinis pada kulit. Kondisi ini terjadi akibat persistennya aktivasi sistem imun yang menghasilkan berbagai mediator inflamasi yang masuk ke sirkulasi darah dan menyebar ke seluruh tubuh.

Pada keadaan inflamasi kronik, berbagai sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, serta mediator lain seperti IL-31 dan protein fase akut (misalnya C-reactive protein) mengalami peningkatan dalam sirkulasi sistemik. Mediator-mediator ini kemudian dapat mencapai jaringan kulit yang jauh dari sumber inflamasi awal, sehingga menimbulkan aktivasi reseptor pada ujung saraf sensorik di berbagai area tubuh. Akibatnya, sensitivitas saraf terhadap rangsangan gatal meningkat secara menyeluruh, dan pruritus tidak lagi bersifat terlokalisasi, melainkan menyebar (generalized pruritus).

Selain penyebaran mediator inflamasi, inflamasi sistemik juga menyebabkan aktivasi sel imun pada berbagai organ, termasuk kulit, hati, ginjal, dan sistem vaskular. Aktivasi multi-organ ini menciptakan suatu jaringan inflamasi yang saling berinteraksi dan memperkuat satu sama lain, sehingga memperbesar beban

inflamasi dalam tubuh. Pada kondisi tertentu seperti gagal ginjal kronik atau kolestasis, akumulasi toksin metabolik seperti uremic toxins atau asam empedu juga turut berperan sebagai pemicu tambahan yang memperburuk sensasi gatal melalui aktivasi langsung maupun tidak langsung terhadap sistem saraf.

Inflamasi kronik sistemik juga berdampak pada gangguan berbagai barier fisiologis, termasuk barier kulit, barier vaskular, dan blood–brain barrier. Gangguan pada barier kulit menyebabkan peningkatan transepidermal water loss serta penurunan fungsi proteksi terhadap iritan, sehingga kulit menjadi lebih sensitif terhadap rangsangan eksternal. Sementara itu, peningkatan permeabilitas vaskular memudahkan masuknya mediator inflamasi ke jaringan perifer, dan gangguan blood–brain barrier dapat memengaruhi pemrosesan sinyal gatal di sistem saraf pusat. Kombinasi ketiga gangguan ini memperkuat transmisi sinyal pruritus dari perifer menuju pusat.

Dampak lain yang sangat penting adalah terjadinya sensitisasi sistem saraf pusat (central sensitization), di mana paparan kronik terhadap mediator inflamasi menyebabkan peningkatan respons neuron di medula spinalis, thalamus, dan korteks somatosensorik. Kondisi ini dapat membentuk “memori gatal” sehingga rangsangan ringan atau bahkan tanpa stimulus perifer yang jelas dapat memicu sensasi gatal yang signifikan. Hal ini menjelaskan sifat pruritus kronik yang sering kali tidak proporsional terhadap kondisi kulit pasien. Secara keseluruhan, inflamasi kronik sistemik menciptakan suatu siklus patologis yang kompleks, di mana peningkatan sitokin dan mediator inflamasi memicu aktivasi saraf, yang kemudian memperkuat persepsi gatal dan mendorong

terjadinya garukan. Garukan ini justru menimbulkan mikrotrauma yang kembali mengaktivasi inflamasi, sehingga terbentuk siklus berulang yang sulit diputus. Oleh karena itu, pruritus yang berhubungan dengan inflamasi sistemik tidak dapat dipahami hanya sebagai gangguan kulit semata, tetapi harus dilihat sebagai manifestasi dari disfungsi imun dan neuroimun yang melibatkan seluruh sistem tubuh.

1. Peran sistem saraf perifer dan sentral

Sistem saraf perifer dan sentral memegang peranan yang sangat penting dalam pembentukan, transmisi, dan persepsi pruritus kronik. Rasa gatal tidak hanya merupakan hasil aktivasi ujung saraf di kulit, tetapi juga merupakan hasil integrasi kompleks antara sinyal perifer yang berasal dari jaringan kulit dengan pemrosesan sentral di medula spinalis dan otak. Oleh karena itu, pruritus kronik dapat dipahami sebagai gangguan neuroimun yang melibatkan perubahan fungsional dan struktural pada sistem saraf secara menyeluruh.

Pada tingkat sistem saraf perifer, pruritus dimulai dari aktivasi ujung saraf bebas (*free nerve endings*) yang terutama berupa serabut C-fiber tidak bermielin yang tersebar di epidermis dan dermis superfisial. Serabut ini memiliki kemampuan untuk merespons berbagai mediator pruritogenik seperti histamin, IL-31, protease (melalui PAR-2), serta berbagai neuropeptida. Pada kondisi inflamasi kronik, terjadi peningkatan ekspresi reseptor-reseptor pruritogenik pada neuron perifer, sehingga ambang aktivasi saraf menjadi lebih rendah. Hal ini menyebabkan stimulus ringan yang seharusnya tidak menimbulkan sensasi gatal dapat dipersepsikan sebagai pruritus yang signifikan.

Selain peningkatan sensitivitas reseptor, sistem saraf perifer juga mengalami perubahan struktural berupa *nerve sprouting* atau peningkatan kepadatan serabut saraf di kulit pada kondisi inflamasi kronik tertentu. Proses ini memperkuat transmisi sinyal gatal dari kulit ke sistem saraf pusat. Aktivasi berulang pada saraf perifer juga menyebabkan pelepasan neuropeptida seperti *substance P* dan *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), yang tidak hanya memperkuat sinyal gatal, tetapi juga meningkatkan inflamasi lokal melalui mekanisme neurogenik. Dengan demikian, sistem saraf perifer tidak hanya berperan sebagai penghantar sinyal, tetapi juga sebagai amplifier proses inflamasi.

Pada tingkat sistem saraf sentral, sinyal gatal yang berasal dari perifer dihantarkan melalui ganglion dorsalis menuju medula spinalis, khususnya pada lamina I dan II kornu dorsalis. Di sini terjadi pemrosesan awal sinyal pruritus sebelum diteruskan ke pusat yang lebih tinggi seperti thalamus dan korteks somatosensorik. Pada pruritus kronik, terjadi perubahan plastisitas neuron di medula spinalis yang menyebabkan peningkatan respons terhadap sinyal gatal, suatu kondisi yang dikenal sebagai *central sensitization*. Kondisi ini menyebabkan sistem saraf pusat menjadi lebih reaktif terhadap input perifer, sehingga persepsi gatal menjadi lebih kuat dan berkepanjangan.

Selanjutnya, di tingkat otak, terutama pada thalamus, korteks somatosensorik, insula, dan sistem limbik, sinyal gatal diproses sebagai pengalaman sensorik dan emosional. Aktivasi sistem limbik menjelaskan mengapa pruritus kronik sering disertai komponen psikologis seperti stres, kecemasan, dan gangguan tidur. Dalam kondisi kronik, terjadi perubahan pada pemrosesan pusat yang dapat menghasilkan itch memory, yaitu

kondisi di mana otak menjadi lebih mudah menginterpretasikan rangsangan non-pruritogenik sebagai rasa gatal.

Selain itu, sistem saraf pusat juga berperan dalam modulasi desenden terhadap sinyal gatal. Jalur inhibitori dari otak ke medula spinalis yang seharusnya menekan transmisi gatal dapat mengalami disfungsi pada kondisi kronik, sehingga kontrol terhadap persepsi pruritus menjadi berkurang. Ketidakseimbangan antara sistem fasilitasi dan inhibisi ini memperkuat persepsi gatal yang menetap.

Secara keseluruhan, peran sistem saraf perifer dan sentral dalam pruritus kronik mencerminkan suatu proses neuroplastik yang kompleks, di mana terjadi peningkatan sensitivitas perifer, amplifikasi inflamasi neurogenik, serta perubahan pemrosesan sinyal di sistem saraf pusat. Interaksi dinamis antara kedua sistem ini menjelaskan mengapa pruritus kronik bersifat persisten, sulit dikendalikan, dan sering kali tidak sebanding dengan temuan klinis pada kulit. Oleh karena itu, pendekatan terapi yang efektif harus mempertimbangkan baik modulasi sistem saraf perifer maupun sentral secara bersamaan.

2. Mediator kimia penyebab gatal

Mediator kimia merupakan komponen utama yang menjembatani aktivasi sistem imun, sistem saraf perifer, dan persepsi gatal di sistem saraf pusat. Pada pruritus kronik, sensasi gatal tidak hanya disebabkan oleh satu mediator tunggal, melainkan oleh interaksi kompleks berbagai molekul pruritogenik yang bekerja melalui jalur histaminergik maupun non-histaminergik. Dominasi jalur non-histaminergik pada banyak kondisi kronik menjelaskan mengapa terapi antihistamin sering tidak memberikan respons yang optimal.

Secara umum, mediator kimia penyebab gatal dapat dibagi menjadi beberapa kelompok utama, yaitu amina biogenik, sitokin, protease, lipid mediator, dan neuropeptida. Setiap kelompok memiliki mekanisme kerja yang berbeda namun saling berinteraksi dalam memperkuat sensasi gatal.

Kelompok pertama adalah amina biogenik, terutama histamin, yang dilepaskan oleh sel mast dan basofil. Histamin bekerja dengan berikatan pada reseptor H1 dan H4 pada ujung saraf sensorik, menyebabkan depolarisasi neuron dan transmisi sinyal gatal. Histamin berperan penting pada pruritus akut, namun pada pruritus kronik kontribusinya sering kali berkurang karena dominasi mediator lain yang lebih kompleks. Meskipun demikian, histamin tetap dapat memperkuat respons inflamasi melalui vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular.

Kelompok kedua adalah sitokin pruritogenik, yang saat ini dianggap sebagai penggerak utama pada pruritus kronik. Salah satu yang paling penting adalah interleukin-31 (IL-31), yang secara langsung berikatan dengan reseptor IL-31RA pada neuron sensorik dan menginduksi sensasi gatal tanpa keterlibatan histamin. Selain IL-31, sitokin lain seperti IL-4, IL-13, TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 juga berperan dalam meningkatkan sensitivitas saraf dan memperkuat inflamasi. Sitokin-sitokin ini tidak hanya bekerja secara lokal, tetapi juga dapat memengaruhi sistem saraf pusat melalui sirkulasi sistemik.

Kelompok ketiga adalah protease, seperti tryptase dan kallikrein, yang dilepaskan terutama oleh sel mast dan keratinosit. Protease ini mengaktifasi *protease-activated receptor-2* (PAR-2) pada ujung saraf sensorik, yang merupakan jalur penting dalam pruritus non-histaminergik.

Aktivasi PAR-2 menyebabkan peningkatan eksitabilitas neuron dan memperkuat transmisi sinyal gatal, terutama pada kondisi inflamasi kronik seperti dermatitis atopik dan uremik pruritus.

Kelompok keempat adalah lipid mediator, terutama prostaglandin dan leukotrien yang berasal dari metabolisme asam arakidonat. Prostaglandin dapat meningkatkan sensitivitas neuron terhadap mediator lain, sedangkan leukotrien berperan dalam rekrutmen sel inflamasi dan amplifikasi respons alergi. Walaupun tidak selalu bersifat pruritogenik langsung, lipid mediator memiliki peran penting dalam memperkuat lingkungan inflamasi yang mendukung terjadinya gatal.

Kelompok kelima adalah neuropeptida, seperti substance P dan calcitonin gene-related peptide (CGRP), yang dilepaskan oleh ujung saraf perifer sebagai respons terhadap inflamasi. Neuropeptida ini tidak hanya berperan dalam transmisi sinyal gatal ke sistem saraf pusat, tetapi juga memperkuat inflamasi lokal melalui mekanisme neurogenik, termasuk degranulasi sel mast dan peningkatan vasodilatasi. Dengan demikian, sistem saraf turut berperan aktif dalam memperkuat proses inflamasi yang menghasilkan gatal. Interaksi antara berbagai mediator kimia ini menciptakan suatu jaringan kompleks yang saling memperkuat (*positive feedback loop*). Aktivasi satu mediator dapat memicu pelepasan mediator lain, sehingga menghasilkan amplifikasi sinyal gatal yang berkelanjutan. Hal ini menjelaskan mengapa pruritus kronik sering bersifat multifaktorial dan sulit diatasi dengan pendekatan terapi tunggal.

Secara keseluruhan, mediator kimia penyebab gatal pada pruritus kronik tidak hanya bekerja secara individual, tetapi

membentuk suatu sistem interaktif antara sel imun, saraf perifer, dan sistem saraf pusat. Dominasi jalur non-histaminergik seperti IL-31, protease-PAR2, dan neuropeptida menjadikan pemahaman terhadap mediator ini sangat penting dalam pengembangan terapi yang lebih spesifik, termasuk terapi target sitokin dan pendekatan antiinflamasi berbasis bahan alam.

BAB 4

PRURITUS PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK (CKD)

4.1 Pengertian Uremic Pruritus / CKD-Associated Pruritus

Uremic pruritus atau chronic kidney disease-associated pruritus (CKD-aP) merupakan sensasi gatal kronik yang muncul pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK), terutama pada stadium lanjut dan pasien yang menjalani terapi dialisis. Kondisi ini termasuk salah satu komplikasi non-kardiovaskular yang paling sering ditemukan pada pasien PGK dan menjadi masalah klinis yang signifikan karena memengaruhi kualitas hidup pasien secara menyeluruh.

Istilah “uremic pruritus” sebelumnya digunakan karena gatal dianggap berkaitan langsung dengan kondisi uremia akibat akumulasi zat sisa metabolisme dalam tubuh. Namun, seiring perkembangan penelitian, istilah CKD-associated pruritus lebih banyak digunakan karena pruritus dapat terjadi tidak hanya pada pasien dengan uremia berat, tetapi juga pada berbagai stadium PGK, termasuk sebelum terapi dialisis dimulai. Penggunaan istilah ini menegaskan bahwa mekanisme pruritus pada PGK bersifat kompleks dan multifaktorial, tidak hanya disebabkan oleh toksin uremik semata.

CKD-associated pruritus ditandai oleh rasa gatal yang dapat bersifat:

- lokal maupun generalisata,
- intermiten atau persisten,

- ringan hingga sangat berat,
- serta sering memburuk pada malam hari.

Lokasi gatal yang sering dilaporkan meliputi:

- punggung,
- lengan,
- kepala,
- dada,
- dan ekstremitas.

Pada sebagian pasien, sensasi gatal dapat muncul simetris dan berlangsung kronik selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun.

Berbeda dengan penyakit kulit primer, uremic pruritus sering kali tidak disertai lesi kulit spesifik pada awalnya. Manifestasi kulit yang muncul umumnya merupakan akibat garukan kronik, seperti ekskoriasi, likenifikasi, prurigo nodularis, hiperpigmentasi, hingga infeksi sekunder.

Secara patofisiologis, uremic pruritus melibatkan berbagai mekanisme, antara lain akumulasi toksin uremik, inflamasi sistemik, disfungsi sistem imun, gangguan sistem opioid, neuropati perifer, xerosis, serta ketidakseimbangan metabolisme mineral. Karena mekanismenya yang kompleks, CKD-associated pruritus saat ini dipandang sebagai gangguan sistemik yang melibatkan interaksi antara sistem imun, sistem saraf, dan kulit.

1. Perbedaan dengan Pruritus Dermatologis Lainnya

Pruritus merupakan gejala yang dapat ditemukan pada berbagai kondisi dermatologis maupun sistemik. Oleh karena itu, penting untuk membedakan uremic pruritus dari jenis pruritus lainnya agar penatalaksanaan dapat dilakukan secara tepat.

Pada pruritus dermatologis primer, rasa gatal umumnya berasal dari penyakit kulit tertentu, seperti: dermatitis atopik, urtikaria, psoriasis, dermatitis kontak, atau infeksi kulit. Pada kondisi tersebut biasanya ditemukan lesi kulit primer yang khas sesuai penyakit penyebabnya. Selain itu, mekanisme pruritus dermatologis lebih banyak melibatkan inflamasi lokal dan pelepasan histamin. Sebaliknya, pada uremic pruritus: tidak selalu ditemukan lesi kulit primer, gatal berasal dari gangguan sistemik akibat penurunan fungsi ginjal, dan mekanisme histamin bukan faktor dominan. Hal ini menjelaskan mengapa antihistamin sering memberikan respons yang kurang optimal pada pasien PGK dengan pruritus.

Selain berbeda dari pruritus dermatologis, uremic pruritus juga perlu dibedakan dari pruritus sistemik lain, seperti: pruritus kolestatik pada penyakit hati, pruritus akibat gangguan hematologi pruritus endokrin, maupun pruritus neuropatik.

Pada pruritus kolestatik, misalnya, gatal berkaitan dengan akumulasi garam empedu dan sering dominan pada telapak tangan dan kaki. Sementara pada uremic pruritus, distribusi gatal lebih bervariasi dan erat berkaitan dengan progresivitas gangguan ginjal.

Karakteristik lain yang membedakan uremic pruritus adalah: sering memburuk pada malam hari, berkaitan dengan kualitas dialisis, dipengaruhi oleh kondisi xerosis, dan memiliki hubungan dengan inflamasi kronik sistemik. Dengan demikian, identifikasi karakteristik klinis dan kondisi penyerta sangat penting dalam menegaskan diagnosis CKD-associated pruritus.

Signifikansi Klinis pada Pasien PGK

Uremic pruritus bukan sekadar keluhan gatal biasa, tetapi merupakan masalah klinis serius yang dapat memberikan dampak multidimensional pada pasien PGK.

a. Penurunan Kualitas Hidup

Pruritus kronik menyebabkan ketidaknyamanan fisik yang berkepanjangan sehingga mengganggu aktivitas sehari-hari pasien. Intensitas gatal yang berat dapat menyebabkan gangguan konsentrasi, penurunan produktivitas, keterbatasan aktivitas sosial, serta penurunan kesejahteraan psikologis. Pasien sering mengalami rasa frustrasi dan kelelahan akibat sensasi gatal yang terus-menerus.

b. Gangguan Tidur

Salah satu dampak paling sering dari uremic pruritus adalah gangguan tidur. Gatal biasanya memburuk pada malam hari sehingga pasien mengalami: kesulitan memulai tidur, sering terbangun, dan kualitas tidur yang buruk. Gangguan tidur kronik dapat memperburuk kondisi fisik maupun psikologis pasien, termasuk meningkatkan risiko depresi dan kelelahan kronik.

c. Dampak Psikologis

Pruritus kronik memiliki hubungan erat dengan: kecemasan, depresi, stres emosional, bahkan penurunan fungsi kognitif ringan. Pada beberapa pasien, rasa gatal yang berat dapat menimbulkan gangguan emosional serius akibat ketidakmampuan mengendalikan gejala.

d. Risiko Kerusakan Kulit dan Infeksi

Garukan kronik akibat pruritus dapat menyebabkan: eskoriasi, luka kulit, likenifikasi, hingga infeksi bakteri sekunder. Kerusakan integritas kulit ini dapat memperburuk inflamasi dan meningkatkan ketidaknyamanan pasien.

e. Hubungan dengan Mortalitas

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa CKD-associated pruritus berat berkaitan dengan peningkatan angka mortalitas pada pasien hemodialisis. Hubungan ini diperkirakan terjadi melalui:

- gangguan tidur kronik,
- inflamasi sistemik,
- penurunan status nutrisi,
- dan kualitas hidup yang buruk.

Dengan demikian, pruritus pada pasien PGK tidak boleh dianggap sebagai gejala ringan semata, tetapi harus dipandang sebagai indikator penting kondisi klinis pasien.

f. Beban terhadap Sistem Pelayanan Kesehatan

Uremic pruritus juga meningkatkan beban pelayanan kesehatan karena: meningkatkan kebutuhan terapi tambahan, memperpanjang evaluasi klinis, meningkatkan frekuensi konsultasi, dan memerlukan pendekatan multidisiplin. Penanganan yang tidak optimal dapat menyebabkan ketidakpatuhan terapi dan menurunkan keberhasilan tata laksana PGK secara keseluruhan.

Secara keseluruhan, CKD-associated pruritus merupakan komplikasi penting pada penyakit ginjal kronik yang melibatkan mekanisme kompleks dan memberikan dampak luas terhadap kondisi fisik, psikologis, sosial, serta prognosis pasien. Oleh karena itu, pemahaman mendalam mengenai konsep dan karakteristik uremic pruritus sangat diperlukan sebagai dasar dalam menentukan strategi pencegahan dan terapi yang efektif.

2. Patofisiologi Umum Uremic Pruritus

Patofisiologi uremic pruritus atau *chronic kidney disease-associated pruritus* (CKD-aP) hingga saat ini belum dapat dijelaskan oleh satu mekanisme tunggal. Berbagai penelitian

menunjukkan bahwa terjadinya pruritus pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK) melibatkan interaksi kompleks antara sistem imun, sistem saraf, gangguan metabolik, perubahan kulit, serta ketidakseimbangan mediator biologis. Oleh karena itu, uremic pruritus dipahami sebagai kondisi dengan mekanisme multifaktorial.

Pada awalnya, pruritus pada pasien PGK hanya dikaitkan dengan akumulasi toksin uremik akibat penurunan fungsi ekskresi ginjal. Namun, teori tersebut tidak sepenuhnya mampu menjelaskan variasi gejala antar pasien. Tidak semua pasien dengan kadar ureum tinggi mengalami pruritus, sedangkan sebagian pasien dengan kadar ureum yang lebih rendah justru mengalami gatal berat. Kondisi ini menunjukkan bahwa terdapat faktor lain yang turut berperan dalam proses patogenesis.

Konsep multifaktorial pada uremic pruritus melibatkan beberapa komponen utama, yaitu:

a. Akumulasi toksin uremik

Penurunan fungsi ginjal menyebabkan retensi berbagai metabolit dan zat toksik yang dapat memicu inflamasi dan aktivasi saraf gatal.

b. Inflamasi sistemik kronik

Pasien PGK mengalami peningkatan mediator inflamasi seperti interleukin dan tumor necrosis factor yang berperan sebagai mediator pruritogenik.

c. Disfungsi sistem imun

Aktivasi sel mast, limfosit T, dan pelepasan sitokin menyebabkan peningkatan sensitivitas terhadap rangsangan gatal.

d. Gangguan sistem saraf

Neuropati perifer dan perubahan transmisi saraf pada sistem saraf pusat menyebabkan peningkatan persepsi sensasi gatal.

e. Ketidakseimbangan sistem opioid

Aktivitas berlebihan reseptor μ -opioid dan penurunan aktivitas κ -opioid diduga meningkatkan sensasi pruritus.

f. Kelainan kulit dan xerosis

Kulit kering pada pasien PGK memperburuk iritasi dan mempermudah aktivasi reseptor gatal.

g. Gangguan metabolisme mineral

Ketidakseimbangan kalsium, fosfat, dan hormon paratiroid dapat berkontribusi terhadap aktivasi inflamasi dan saraf perifer.

Interaksi berbagai faktor tersebut menyebabkan pruritus pada PGK bersifat kompleks, kronik, dan sering sulit ditangani hanya dengan satu jenis terapi. Oleh karena itu, tata laksana CKD-associated pruritus memerlukan pendekatan multimodal yang menargetkan berbagai mekanisme patogenesis secara bersamaan.

4.2. Hubungan Penurunan Fungsi Ginjal dengan Munculnya Pruritus

Ginjal memiliki peran utama dalam mempertahankan homeostasis tubuh melalui proses filtrasi, ekskresi zat sisa metabolisme, regulasi cairan dan elektrolit, serta pengendalian keseimbangan hormonal dan imunologis. Pada penyakit ginjal kronik, penurunan laju filtrasi glomerulus menyebabkan terganggunya fungsi-fungsi tersebut sehingga memicu berbagai perubahan sistemik, termasuk munculnya pruritus.

1. Retensi Toksin Uremik

Penurunan fungsi ginjal menyebabkan akumulasi toksin uremik di dalam darah dan jaringan tubuh. Berbagai toksin yang tidak dapat dieliminasi secara optimal akan berinteraksi dengan: sistem imun, sel kulit, dan sistem saraf perifer. Akumulasi toksin ini dapat memicu pelepasan mediator inflamasi dan meningkatkan sensitivitas reseptor gatal.

Beberapa toksin uremik juga berkontribusi terhadap:

- stres oksidatif,
- disfungsi endotel,
- dan inflamasi kronik sistemik.

Kondisi tersebut memperkuat proses patogenesis pruritus pada pasien PGK.

2. Gangguan Regulasi Imun dan Inflamasi

PGK merupakan kondisi inflamasi kronik. Penurunan fungsi ginjal menyebabkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi dalam sirkulasi karena: penurunan eliminasi mediator inflamasi, aktivasi sistem imun kronik, dan stres oksidatif. Peningkatan inflamasi sistemik menyebabkan aktivasi:

- sel mast,
- limfosit,
- serta jalur saraf pruritus.

Akibatnya, ambang rangsang gatal menjadi lebih rendah dan sensasi pruritus lebih mudah muncul.

3. Gangguan Metabolisme Mineral

Disfungsi ginjal menyebabkan ketidakseimbangan: fosfat, kalsium, vitamin D, dan hormon paratiroid.

Hiperfosfatemia dan peningkatan hormon paratiroid diduga menyebabkan deposisi mikrokristal pada kulit dan jaringan subkutan yang dapat mengiritasi ujung saraf perifer. Selain itu,

gangguan metabolisme mineral juga dapat memperburuk inflamasi sistemik dan perubahan struktur kulit.

4. Perubahan Struktur dan Fungsi Kulit

Pasien PGK sering mengalami xerosis akibat: penurunan aktivitas kelenjar sebacea, penurunan produksi keringat, dan gangguan hidrasi kulit. Kulit yang kering dan rapuh menyebabkan fungsi sawar kulit terganggu sehingga reseptor pruritus lebih mudah teraktivasi oleh rangsangan eksternal maupun internal.

5. Gangguan Sistem Saraf

Uremia kronik dapat menyebabkan neuropati perifer, terutama pada serabut saraf kecil yang berperan dalam transmisi sensasi gatal dan nyeri. Kerusakan saraf tersebut menyebabkan: hipersensitivitas neuron, perubahan transmisi impuls, dan peningkatan persepsi gatal di sistem saraf pusat. Kondisi ini menjelaskan mengapa beberapa pasien mengalami pruritus berat meskipun tidak ditemukan kelainan kulit yang signifikan.

4.3. Jalur Terjadinya Sensasi Gatal

Sensasi gatal pada uremic pruritus terjadi melalui aktivasi kompleks antara mediator kimia, reseptor kulit, dan sistem saraf. Secara umum, jalur terjadinya sensasi gatal dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Pelepasan Mediator Pruritogenik

Akumulasi toksin uremik dan inflamasi kronik menyebabkan pelepasan berbagai mediator pruritogenik, seperti:

- histamin,
- interleukin,
- substansi P,

- serotonin,
- protease,
- dan opioid endogen.

Mediator tersebut diproduksi oleh:

- sel mast,
- keratinosit,
- sel imun,
- dan jaringan saraf.

2. Aktivasi Reseptor Gatal di Kulit

Mediator pruritogenik akan mengaktifasi reseptor khusus pada ujung saraf bebas di epidermis dan dermis. Aktivasi ini terutama terjadi pada serabut saraf tipe C yang berfungsi menghantarkan sensasi gatal.

Pada pasien PGK, sensitivitas serabut saraf ini meningkat akibat:

- inflamasi kronik,
- neuropati,
- dan gangguan regulasi neurotransmiter.

3. Transmisi Impuls ke Sistem Saraf Pusat

Impuls gatal dari saraf perifer diteruskan menuju:

- ganglion dorsalis,
- medula spinalis,
- kemudian ke talamus dan korteks serebri.

Di medula spinalis, berbagai neurotransmiter seperti glutamat dan substansi P memperkuat transmisi impuls pruritus.

4. Persepsi dan Respons terhadap Gatal

Setelah mencapai korteks serebri, impuls diinterpretasikan sebagai sensasi gatal sehingga muncul keinginan untuk menggaruk.

Garukan sementara dapat menghambat transmisi sensasi gatal melalui aktivasi jalur nyeri ringan. Namun, garukan kronik justru menyebabkan:

- kerusakan kulit,
- inflamasi tambahan,
- dan peningkatan pelepasan mediator pruritogenik.

Akibatnya terbentuk suatu *itch-scratch cycle* atau siklus gatal-garuk yang memperburuk kondisi pruritus.

4.4. Siklus Gatal-Garuk pada Uremic Pruritus

Pruritus → Garukan → Kerusakan kulit → Inflamasi → Pelepasan mediator pruritogenik → Aktivasi saraf gatal → Pruritus semakin berat

Secara keseluruhan, patofisiologi uremic pruritus merupakan hasil interaksi kompleks antara gangguan metabolik, inflamasi sistemik, perubahan neurologis, dan disfungsi kulit akibat penurunan fungsi ginjal. Kompleksitas mekanisme tersebut menyebabkan pruritus pada PGK sering bersifat kronik, sulit dikendalikan, dan membutuhkan pendekatan terapi yang komprehensif.

1. Akumulasi Toksin Uremik

Salah satu teori utama dalam patogenesis uremic pruritus adalah akumulasi toksin uremik akibat penurunan fungsi ekskresi ginjal. Pada penyakit ginjal kronik (PGK), ginjal tidak mampu membuang produk sisa metabolisme secara optimal sehingga berbagai senyawa toksik terakumulasi dalam darah dan jaringan tubuh. Akumulasi zat-zat tersebut menimbulkan kondisi uremia yang berkontribusi terhadap berbagai komplikasi sistemik, termasuk pruritus.

Toksin uremik merupakan senyawa biologis yang secara normal dieliminasi oleh ginjal, tetapi mengalami retensi pada kondisi gagal ginjal. Berdasarkan karakteristik molekul dan proses eliminasinya, toksin uremik dibagi menjadi tiga kelompok utama, yaitu:

a. Molekul Kecil Larut Air (Small Water-Soluble Compounds)

Kelompok ini terdiri atas molekul dengan berat molekul rendah yang relatif mudah dieliminasi melalui dialisis, seperti:

- ureum,
- kreatinin,
- asam urat,
- guanidin,
- dan fosfat.

Walaupun ureum sering digunakan sebagai indikator fungsi ginjal, hubungan langsung antara kadar ureum dan intensitas pruritus tidak selalu konsisten. Hal ini menunjukkan bahwa pruritus tidak hanya dipengaruhi oleh ureum semata, tetapi juga oleh toksin lain yang lebih kompleks.

b. Molekul Menengah (Middle Molecules)

Kelompok ini memiliki berat molekul lebih besar dan lebih sulit dieliminasi melalui dialisis konvensional. Molekul menengah diduga memiliki kontribusi penting dalam inflamasi dan aktivasi saraf pruritus.

Contoh molekul menengah meliputi:

- β 2-mikroglobulin,
- parathyroid hormone (PTH),
- berbagai sitokin inflamasi,
- dan advanced glycation end products (AGEs).

β 2-mikroglobulin diketahui dapat mengendap pada jaringan dan berperan dalam proses inflamasi kronik pada pasien dialisis.

c. Toksin Terikat Protein (*Protein-Bound Uremic Toxins*)

Kelompok ini merupakan toksin yang paling sulit dieliminasi melalui hemodialisis karena sebagian besar berikatan dengan protein plasma, terutama albumin.

Contoh toksin terikat protein antara lain:

- indoxyl sulfate,
- p-cresyl sulfate,
- indole-3 acetic acid,
- hippuric acid,
- dan kynurenine.

Toksin-toksin tersebut berasal dari metabolisme asam amino oleh mikrobiota usus dan mengalami akumulasi pada pasien PGK.

Dalam beberapa penelitian, toksin terikat protein memiliki hubungan kuat dengan:

- inflamasi kronik,
- stres oksidatif,
- kerusakan endotel,
- disfungsi imun,
- dan aktivasi jalur pruritogenik.

2. Mekanisme Toksin dalam Memicu Pruritus

Akumulasi toksin uremik memicu pruritus melalui berbagai mekanisme biologis yang saling berkaitan. Toksin tersebut tidak hanya memengaruhi kulit, tetapi juga sistem imun dan sistem saraf.

a. Aktivasi Sistem Imun

Toksin uremik dapat mengaktivasi:

- sel mast,

- makrofag,
- limfosit T,
- dan keratinosit.

Aktivasi tersebut menyebabkan pelepasan mediator inflamasi dan pruritogenik seperti:

- histamin,
- interleukin,
- TNF- α ,
- substansi P,
- dan prostaglandin.

Mediator-mediator ini meningkatkan sensitivitas saraf gatal dan memicu sensasi pruritus kronik.

Beberapa toksin seperti indoxyl sulfate juga diketahui meningkatkan ekspresi sitokin inflamasi melalui aktivasi jalur nuklir NF- κ B yang berperan penting dalam inflamasi sistemik pada PGK.

b. Aktivasi Serabut Saraf Pruritus

Toksin uremik dapat langsung memengaruhi neuron sensorik perifer. Akumulasi toksin menyebabkan:

- iritasi ujung saraf bebas,
- peningkatan eksitabilitas neuron,
- dan sensitisasi serabut saraf tipe C yang menghantarkan sensasi gatal.

Sensitisasi ini menyebabkan ambang rangsang gatal menjadi lebih rendah sehingga pasien lebih mudah merasakan pruritus meskipun rangsangan minimal.

Selain itu, paparan toksin kronik dapat menyebabkan neuropati perifer yang memperburuk persepsi sensasi gatal.

c. Gangguan Fungsi Sawar Kulit

Beberapa toksin uremik berkontribusi terhadap kerusakan fungsi *skin barrier* melalui:

- peningkatan inflamasi kulit,
- gangguan diferensiasi keratinosit,
- dan perubahan metabolisme lipid epidermis.

Kerusakan sawar kulit menyebabkan:

- peningkatan kehilangan air transepidermal,
- kulit menjadi kering,
- dan peningkatan penetrasi iritan eksternal.

Kondisi tersebut memperberat aktivasi reseptor pruritus pada kulit.

d. Disfungsi Sistem Opioid dan Neurotransmitter

Akumulasi toksin uremik juga memengaruhi regulasi neurotransmitter dan sistem opioid endogen. Ketidakseimbangan aktivitas reseptor μ -opioid dan κ -opioid menyebabkan peningkatan transmisi sinyal gatal di sistem saraf pusat.

Selain itu, toksin tertentu dapat meningkatkan pelepasan substansi P dan neuropeptida lain yang memperkuat sensasi pruritus.

e. Gangguan Mikrobiota Usus

Pada pasien PGK terjadi perubahan komposisi mikrobiota usus (*gut dysbiosis*). Kondisi ini meningkatkan produksi metabolit toksik seperti:

- indoxyl sulfate,
- dan p-cresyl sulfate.

Toksin hasil metabolisme bakteri tersebut kemudian masuk ke sirkulasi sistemik dan memperburuk inflamasi serta pruritus.

Hubungan antara usus, ginjal, dan sistem imun saat ini dikenal sebagai konsep *gut-kidney-skin axis* yang diduga berperan penting dalam patogenesis CKD-associated pruritus.

4.5. Peran Stres Oksidatif

Stres oksidatif merupakan kondisi ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dengan kapasitas antioksidan tubuh. Pada PGK, stres oksidatif meningkat secara signifikan akibat:

- retensi toksin uremik,
- inflamasi kronik,
- aktivasi leukosit,
- disfungsi mitokondria,
- dan proses dialisis.

Stres oksidatif memiliki peran penting dalam memperburuk uremic pruritus melalui berbagai mekanisme.

1. Kerusakan Sel dan Jaringan

Radikal bebas dapat menyebabkan:

- peroksidasi lipid membran sel,
- kerusakan protein,
- kerusakan DNA,
- dan disfungsi seluler.

Pada kulit, kondisi ini menyebabkan:

- gangguan fungsi sawar epidermis,
- penurunan hidrasi kulit,
- dan peningkatan sensitivitas saraf perifer.

2. Peningkatan Inflamasi

Stres oksidatif mengaktifkan berbagai jalur inflamasi, terutama:

- NF- κ B,
- MAPK,
- dan inflammasome.

Aktivasi jalur tersebut meningkatkan produksi:

- IL-6,
- TNF- α ,

- IL-31,
- dan mediator inflamasi lainnya yang berkaitan dengan sensasi gatal.

Akibatnya terjadi amplifikasi inflamasi kronik pada pasien PGK.

3. Sensitisasi Saraf Pruritus

Radikal bebas dapat meningkatkan sensitivitas neuron sensorik terhadap mediator pruritogenik. Hal ini menyebabkan:

- peningkatan transmisi impuls gatal,
- hipersensitivitas saraf,
- dan pruritus yang lebih berat.

4. Disfungsi Endotel dan Mikrosirkulasi

Stres oksidatif juga menyebabkan gangguan fungsi endotel dan penurunan mikrosirkulasi kulit. Akibatnya:

- nutrisi jaringan terganggu,
- proses regenerasi kulit menurun,
- dan inflamasi lokal meningkat.

Kondisi tersebut memperburuk xerosis dan memperkuat siklus gatal-garuk.

4.6. Hubungan Toksin Uremik, Inflamasi, dan Pruritus

Penurunan fungsi ginjal → Retensi toksin uremik → Stres oksidatif + inflamasi kronik → Aktivasi sel imun dan saraf pruritus → Pelepasan mediator gatal → Sensasi pruritus kronik

Secara keseluruhan, akumulasi toksin uremik merupakan salah satu komponen utama dalam patogenesis uremic pruritus. Toksin tersebut memicu inflamasi sistemik, stres oksidatif, gangguan saraf, dan kerusakan kulit yang saling berinteraksi membentuk mekanisme pruritus kronik pada pasien penyakit

ginjal kronik. Kompleksitas proses ini menjelaskan mengapa penanganan uremic pruritus sering memerlukan pendekatan terapi yang komprehensif dan multidisiplin.

1. Peran Xerosis (Kulit Kering)

Xerosis atau kulit kering merupakan salah satu manifestasi kulit yang paling sering ditemukan pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK), terutama pada stadium lanjut dan pasien yang menjalani hemodialisis. Xerosis tidak hanya menjadi masalah dermatologis sederhana, tetapi juga berperan penting dalam patogenesis dan perburukan uremic pruritus.

Kulit pasien PGK umumnya tampak: kasar, bersisik, kurang elastis, dan mudah mengalami iritasi. Xerosis sering ditemukan pada: ekstremitas, punggung, dan permukaan ekstensor tubuh. Pada banyak pasien, tingkat keparahan kulit kering berkorelasi dengan intensitas pruritus yang dialami. Kondisi ini menunjukkan bahwa gangguan hidrasi dan integritas kulit memiliki kontribusi besar dalam munculnya sensasi gatal pada PGK.

Terjadinya xerosis pada pasien PGK dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti:

- penurunan fungsi kelenjar kulit,
- gangguan metabolisme epidermis,
- perubahan hidrasi kulit,
- inflamasi kronik,
- serta akumulasi toksin uremik.

2. Gangguan Skin Barrier

Kulit normal memiliki fungsi sebagai *skin barrier* atau sawar pelindung yang menjaga keseimbangan cairan tubuh serta melindungi tubuh dari iritan, mikroorganisme, dan zat asing dari lingkungan luar. Fungsi ini terutama dijalankan oleh lapisan stratum korneum yang tersusun atas:

- korneosit,
- lipid epidermis,
- dan faktor pelembap alami (*natural moisturizing factor*).

Pada pasien PGK, fungsi sawar kulit mengalami gangguan akibat perubahan struktural dan biokimia epidermis.

a) Penurunan Hidrasi Stratum Korneum

Penurunan kadar air pada lapisan stratum korneum menyebabkan kulit menjadi: kering, kasar, dan mudah pecah. Kondisi ini meningkatkan kehilangan air transepidermal (*transepidermal water loss/TEWL*) sehingga kulit semakin kehilangan kelembapan. Kulit yang dehidrasi lebih rentan terhadap:

- inflamasi,
- mikrotrauma,
- dan aktivasi reseptor gatal.

b) Gangguan Lipid Epidermis

Pasien PGK mengalami perubahan komposisi lipid epidermis, terutama: ceramide, kolesterol, dan asam lemak bebas. Lipid epidermis berfungsi mempertahankan integritas sawar kulit dan mencegah evaporasi air berlebihan. Penurunan lipid menyebabkan:

- kulit mudah mengalami iritasi,
- penurunan elastisitas,
- dan peningkatan sensitivitas terhadap rangsangan pruritogenik.

c) Gangguan Diferensiasi Keratinosit

Akumulasi toksin uremik dan inflamasi kronik dapat mengganggu proses maturasi keratinosit. Akibatnya: regenerasi epidermis terganggu, struktur stratum korneum menjadi abnormal, dan fungsi protektif kulit menurun.

Keratinosit yang mengalami stres juga dapat menghasilkan mediator inflamasi seperti:

- IL-1,
- IL-6,
- dan TNF- α ,

yang turut memperkuat sensasi gatal.

d) Peningkatan Sensitivitas Saraf Kulit

Kerusakan *skin barrier* menyebabkan ujung saraf sensorik di epidermis lebih mudah terekspos terhadap iritan dan mediator inflamasi. Hal ini meningkatkan sensitivitas reseptor pruritus sehingga rangsangan ringan dapat memicu rasa gatal yang berlebihan.

3. Penurunan Fungsi Kelenjar Kulit

Xerosis pada PGK juga berkaitan erat dengan gangguan fungsi kelenjar kulit, terutama:

- kelenjar keringat (*sudoriferous glands*),
- dan kelenjar sebacea.

a) Penurunan Aktivitas Kelenjar Keringat

Pada pasien PGK terjadi atrofi dan penurunan fungsi kelenjar keringat sehingga produksi keringat menurun (*hypohidrosis*).

Keringat memiliki fungsi penting dalam:

- menjaga kelembapan kulit,
- mengatur suhu tubuh,
- dan mempertahankan hidrasi epidermis.

Penurunan produksi keringat menyebabkan kulit menjadi lebih kering dan kehilangan kemampuan mempertahankan kelembapan alami.

Selain itu, penumpukan urea pada kulit dapat mengubah komposisi keringat dan memperburuk iritasi kulit.

b) Penurunan Aktivitas Kelenjar Sebacea

Kelenjar sebacea menghasilkan sebum yang berfungsi melapisi permukaan kulit dan mengurangi penguapan air. Pada PGK terjadi penurunan aktivitas kelenjar sebacea sehingga: produksi minyak kulit menurun, kulit menjadi kasar, dan elastisitas kulit berkurang. Kekurangan sebum menyebabkan kulit lebih mudah mengalami:

- fisura mikro,
- inflamasi,
- dan iritasi mekanik akibat garukan.

c) Perubahan pH Kulit

Disfungsi kelenjar kulit juga dapat menyebabkan perubahan pH permukaan kulit. Ketidakseimbangan pH memengaruhi:

- aktivitas enzim epidermis,
- komposisi mikrobiota kulit,
- dan integritas sawar kulit.

Kondisi tersebut memperbesar risiko inflamasi dan sensitisasi saraf pruritus.

4. Hubungan Xerosis dengan Intensitas Pruritus

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa xerosis memiliki hubungan erat dengan tingkat keparahan uremic pruritus. Semakin berat kondisi kulit kering, semakin tinggi risiko pasien mengalami pruritus berat. Hubungan tersebut terjadi melalui beberapa mekanisme berikut:

a) Aktivasi Reseptor Gatal

Kulit yang kering menyebabkan:

- peningkatan iritasi epidermis,
- mikroinflamasi,
- dan aktivasi ujung saraf bebas.

Akibatnya, reseptor pruritus menjadi lebih sensitif terhadap mediator inflamasi maupun rangsangan eksternal.

b) Peningkatan Inflamasi Lokal

Kerusakan sawar kulit memicu pelepasan sitokin inflamasi dari:

- keratinosit,
- sel mast,
- dan sel imun lainnya.

Mediator inflamasi tersebut memperkuat transmisi sensasi gatal dan memperburuk inflamasi kulit.

c) Memperkuat *Itch-Scratch Cycle*

Kulit yang kering mudah menimbulkan rasa tidak nyaman sehingga pasien cenderung menggaruk kulit secara berulang.

Garukan kronik menyebabkan:

- kerusakan epidermis,
- inflamasi tambahan,
- dan peningkatan pelepasan mediator pruritogenik.

Akibatnya terbentuk siklus:

Pruritus → Garukan → Kerusakan kulit → Inflamasi → Pruritus semakin berat

d) Gangguan Tidur dan Kualitas Hidup

Xerosis yang disertai pruritus berat sering memburuk pada malam hari sehingga mengganggu kualitas tidur pasien.

Kondisi ini dapat menyebabkan:

- kelelahan kronik,
- gangguan psikologis,
- dan penurunan kualitas hidup.

e) Hubungan dengan Adekuasi Dialisis

Pada beberapa penelitian, xerosis lebih berat ditemukan pada pasien dengan adekuasi dialisis yang buruk. Hal ini menunjukkan bahwa retensi toksin uremik kemungkinan turut memengaruhi gangguan hidrasi dan struktur kulit.

Xerosis sebagai Faktor Penting dalam Uremic Pruritus

Penurunan fungsi ginjal → Gangguan kelenjar kulit + perubahan epidermis → Xerosis → Kerusakan *skin barrier* → Aktivasi saraf pruritus → Gatal kronik

Secara keseluruhan, xerosis merupakan komponen penting dalam patogenesis uremic pruritus pada pasien penyakit ginjal kronik. Gangguan *skin barrier*, penurunan fungsi kelenjar kulit, dan inflamasi epidermis menyebabkan kulit menjadi lebih sensitif terhadap rangsangan pruritus. Oleh karena itu, perawatan kulit dan pemulihan hidrasi epidermis menjadi bagian penting dalam tata laksana komprehensif uremic pruritus.

Gangguan Metabolisme Mineral dan Hormon

Gangguan metabolisme mineral dan hormonal merupakan salah satu mekanisme yang diduga berkontribusi terhadap terjadinya uremic pruritus pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK). Penurunan fungsi ginjal menyebabkan gangguan regulasi berbagai mineral penting, terutama:

- fosfat,
- kalsium,
- vitamin D,
- dan hormon paratiroid (*parathyroid hormone/PTH*).

Gangguan tersebut dikenal sebagai *chronic kidney disease–mineral and bone disorder* (CKD-MBD), yaitu kelainan sistemik yang mencakup perubahan metabolisme mineral, gangguan tulang, serta kalsifikasi jaringan lunak.

Pada pasien PGK, ketidakseimbangan metabolisme mineral tidak hanya berdampak pada tulang dan pembuluh darah, tetapi juga memengaruhi kulit, sistem saraf, dan proses inflamasi yang berhubungan dengan pruritus. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan kadar fosfat dan PTH tinggi cenderung mengalami pruritus yang lebih berat,

meskipun hubungan ini tidak selalu konsisten pada semua studi.

Hiperfosfatemia

1. Terjadinya Hiperfosfatemia pada PGK

Ginjal memiliki peran utama dalam mengekskresikan fosfat dari tubuh. Pada PGK, penurunan laju filtrasi glomerulus menyebabkan kemampuan ekskresi fosfat menurun sehingga kadar fosfat serum meningkat (*hiperfosfatemia*). Pada stadium awal PGK, tubuh masih mampu mengompensasi retensi fosfat melalui:

- peningkatan fibroblast growth factor-23 (FGF-23),
- dan peningkatan sekresi PTH.

Namun, seiring progresivitas penyakit, mekanisme kompensasi menjadi tidak efektif sehingga terjadi akumulasi fosfat dalam sirkulasi.

2. Hubungan Hiperfosfatemia dengan Pruritus

Hiperfosfatemia diduga berkontribusi terhadap pruritus melalui beberapa mekanisme.

a. Deposisi Kristal Kalsium-Fosfat

Kelebihan fosfat dapat berikatan dengan kalsium membentuk kristal kalsium-fosfat yang mengendap pada:

- kulit,
- jaringan subkutan,
- dan pembuluh darah kecil.

Deposisi mikrokristal tersebut dapat:

- mengiritasi ujung saraf perifer,
- memicu inflamasi lokal,
- dan meningkatkan sensitivitas reseptor gatal.

b. Aktivasi Inflamasi

Fosfat yang tinggi dapat mengaktifkan jalur inflamasi dan meningkatkan produksi:

- IL-6,
- TNF- α ,
- reactive oxygen species (ROS),
- serta mediator inflamasi lainnya.

Kondisi inflamasi sistemik ini memperkuat aktivasi saraf pruritus dan memperburuk sensasi gatal.

c. Gangguan Fungsi Kulit

Hiperfosfatemia juga berkaitan dengan:

- gangguan diferensiasi keratinosit,
- disfungsi sawar kulit,
- dan xerosis.

Perubahan tersebut menyebabkan kulit menjadi lebih sensitif terhadap rangsangan pruritus.

3. Hubungan dengan Adekuasi Dialisis

Pasien dengan kontrol fosfat yang buruk sering memiliki pruritus lebih berat. Perbaikan kadar fosfat melalui:

- diet rendah fosfat,
 - penggunaan *phosphate binder*,
 - dan optimalisasi dialisis,
- sering kali membantu mengurangi intensitas pruritus.

Hal ini menunjukkan bahwa retensi fosfat memiliki kontribusi penting dalam patogenesis CKD-associated pruritus.

Ketidakseimbangan Kalsium-Fosfat

Pada PGK terjadi gangguan homeostasis antara kalsium dan fosfat akibat:

- retensi fosfat,
- penurunan aktivasi vitamin D,
- dan perubahan regulasi hormonal.

Ketidakseimbangan ini menyebabkan berbagai perubahan patologis yang berkontribusi terhadap pruritus.

1. Penurunan Kadar Kalsium

Ginjal berperan dalam mengaktifkan vitamin D menjadi bentuk aktif (*calcitriol*). Pada PGK, produksi *calcitriol* menurun sehingga absorpsi kalsium di usus berkurang dan terjadi hipokalsemia.

Kadar kalsium yang rendah menstimulasi peningkatan sekresi PTH sehingga memperburuk gangguan metabolisme mineral.

2. Pembentukan Produk Kalsium-Fosfat

Peningkatan kadar fosfat dan perubahan kadar kalsium menyebabkan peningkatan *calcium-phosphate product*. Jika nilai ini tinggi, risiko deposisi kristal pada jaringan meningkat.

Deposisi tersebut dapat terjadi pada:

- kulit,
- jaringan lunak,
- dan pembuluh darah kecil.

Pada kulit, deposisi mikrokristal dapat memicu:

- inflamasi,
- iritasi saraf,
- dan pelepasan mediator pruritogenik.

3. Kalsifikasi Jaringan Lunak

Ketidakseimbangan kalsium-fosfat dapat menyebabkan kalsifikasi metastatik pada jaringan lunak dan mikrovaskular kulit. Proses ini menyebabkan:

- gangguan mikrosirkulasi,
- hipoksia jaringan,
- dan inflamasi lokal.

Kondisi tersebut meningkatkan sensitivitas kulit terhadap sensasi gatal.

4. Hubungan dengan Xerosis dan Kerusakan Kulit

Gangguan metabolisme mineral juga memengaruhi:

- hidrasi kulit,
- struktur epidermis,

- dan fungsi sawar kulit.

Akibatnya kulit menjadi:

- lebih kering,
- mudah iritasi,
- dan rentan terhadap aktivasi reseptor pruritus.

Peran *Parathyroid Hormone* (PTH)

1. Hiperparatiroidisme Sekunder pada PGK

Pada PGK, retensi fosfat dan penurunan kadar kalsium menyebabkan stimulasi kronik kelenjar paratiroid sehingga terjadi hiperparatiroidisme sekunder.

Kondisi ini ditandai dengan peningkatan kadar PTH dalam sirkulasi darah.

PTH berfungsi mempertahankan kadar kalsium melalui:

- resorpsi tulang,
- peningkatan reabsorpsi kalsium,
- dan stimulasi aktivasi vitamin D.

Namun, peningkatan PTH kronik menyebabkan berbagai efek sistemik yang merugikan.

2. Hubungan PTH dengan Uremic Pruritus

Peran PTH dalam patogenesis pruritus masih menjadi perdebatan, tetapi beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara kadar PTH tinggi dan intensitas pruritus.

Beberapa mekanisme yang diduga terlibat meliputi:

a. Deposisi Kalsium pada Kulit

PTH yang tinggi meningkatkan pelepasan kalsium dari tulang sehingga memperbesar risiko pembentukan deposit kalsium-fosfat pada kulit dan jaringan lunak.

Deposisi tersebut dapat:

- mengiritasi saraf perifer,
- memicu inflamasi,
- dan meningkatkan sensasi gatal.

b. Aktivasi Sel Mast

PTH diduga dapat meningkatkan aktivitas sel mast dan pelepasan:

- histamin,
- serotonin,
- dan mediator inflamasi lainnya.

Pelepasan mediator tersebut memperkuat jalur pruritus pada kulit.

c. Gangguan Neurologis

PTH yang tinggi juga diduga memengaruhi transmisi saraf dan meningkatkan sensitivitas neuron sensorik terhadap rangsangan gatal.

3. Bukti Klinis Peran PTH

Beberapa pasien dengan hiperparatiroidisme berat mengalami perbaikan pruritus setelah:

- pengendalian kadar PTH,
- penggunaan vitamin D aktif,
- atau tindakan paratiroidektomi.

Namun, tidak semua penelitian menemukan hubungan langsung antara kadar PTH dan tingkat keparahan pruritus. Hal ini menunjukkan bahwa PTH kemungkinan merupakan salah satu faktor pendukung dalam mekanisme multifaktorial uremic pruritus.

Interaksi Metabolisme Mineral dan Pruritus

Penurunan fungsi ginjal → Retensi fosfat + penurunan vitamin D → Hipokalsemia → Peningkatan PTH → Deposisi kalsium-fosfat + inflamasi → Aktivasi saraf pruritus → Gatal kronik

Secara keseluruhan, gangguan metabolisme mineral dan hormonal pada PGK memiliki kontribusi penting dalam patogenesis uremic pruritus. Hiperfosfatemia, ketidakseimbangan kalsium-fosfat, dan peningkatan kadar

PTH dapat memicu inflamasi, deposisi mikrokristal, kerusakan kulit, serta aktivasi saraf pruritus. Oleh karena itu, pengendalian gangguan metabolisme mineral menjadi bagian penting dalam pendekatan terapi komprehensif pada pasien CKD-associated pruritus.

Peran Histamin dan Sel Mast

Histamin dan sel mast merupakan komponen penting dalam berbagai kondisi pruritus, terutama pada penyakit alergi dan dermatologis. Pada uremic pruritus atau *chronic kidney disease-associated pruritus* (CKD-aP), keterlibatan histamin juga telah lama menjadi perhatian karena sebagian pasien menunjukkan peningkatan aktivitas sel mast dan kadar mediator inflamasi tertentu.

Namun, berbeda dengan pruritus alergi klasik, peran histamin pada uremic pruritus tidak bersifat dominan. Hal ini terlihat dari respons antihistamin yang umumnya kurang optimal pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK). Oleh karena itu, teori histamin saat ini dipandang sebagai salah satu bagian dari mekanisme multifaktorial pruritus, bukan sebagai penyebab tunggal.

Aktivasi Sel Mast

1. Sel Mast sebagai Mediator Inflamasi dan Pruritus

Sel mast merupakan sel imun yang banyak ditemukan pada dermis, sekitar pembuluh darah, dan dekat ujung saraf perifer. Sel ini berperan penting dalam proses inflamasi, reaksi hipersensitivitas, pertahanan imun, dan transmisi sensasi gatal. Pada pasien PGK, berbagai faktor dapat menyebabkan aktivasi sel mast, antara lain:

- akumulasi toksin uremik,
- inflamasi kronik,

- stres oksidatif,
- gangguan metabolisme mineral,
- dan perubahan mikro lingkungan kulit.

Aktivasi sel mast menyebabkan proses degranulasi, yaitu pelepasan berbagai mediator biologis yang memicu inflamasi dan sensasi pruritus.

2. Peningkatan Jumlah dan Aktivitas Sel Mast pada PGK

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan uremic pruritus memiliki peningkatan jumlah sel mast di kulit, peningkatan degranulasi sel mast, dan peningkatan aktivitas mediator inflamasi. Akumulasi toksin uremik diduga menyebabkan stimulasi kronik terhadap sel mast sehingga pelepasan mediator inflamasi berlangsung terus-menerus.

Selain itu, kondisi inflamasi sistemik pada PGK juga meningkatkan sensitivitas sel mast terhadap berbagai rangsangan.

3. Interaksi Sel Mast dengan Sistem Saraf

Sel mast memiliki hubungan erat dengan serabut saraf sensorik kulit. Setelah teraktivasi, sel mast melepaskan mediator yang dapat mengaktivasi ujung saraf pruritus, meningkatkan sensitivitas neuron, dan memperkuat transmisi impuls gatal.

Sebaliknya, neuron sensorik juga dapat melepaskan neuropeptida seperti substansi P yang kembali mengaktivasi sel mast. Interaksi dua arah ini menyebabkan terbentuknya siklus neuroinflamasi yang memperburuk pruritus kronik.

Pelepasan Histamin dan Mediator Lain

1. Histamin sebagai Mediator Pruritus

Histamin merupakan mediator paling dikenal dalam mekanisme gatal. Setelah sel mast mengalami degranulasi, histamin dilepaskan ke jaringan sekitar dan berikatan dengan

reseptor histamin, terutama reseptor H1 dan H4 pada neuron sensorik.

Ikatan tersebut menyebabkan:

- aktivasi serabut saraf tipe C,
- transmisi impuls gatal,
- dan munculnya sensasi pruritus.

Pada beberapa pasien PGK ditemukan peningkatan kadar histamin plasma, terutama pada pasien dengan pruritus berat.

Selain memicu gatal, histamin juga menyebabkan:

- vasodilatasi,
- peningkatan permeabilitas vaskular,
- dan inflamasi lokal.

. Mediator Lain yang Dilepaskan Sel Mast

Selain histamin, sel mast juga melepaskan berbagai mediator lain yang berkontribusi terhadap uremic pruritus, antara lain:

a. Tryptase

Tryptase merupakan enzim protease yang dapat:

- mengaktivasi reseptor protease pada neuron sensorik,
- meningkatkan inflamasi,
- dan memperkuat sensasi gatal.

b. Serotonin

Serotonin berperan dalam modulasi transmisi saraf dan dapat meningkatkan sensitivitas reseptor pruritus.

c. Leukotrien dan Prostaglandin

Mediator lipid ini meningkatkan inflamasi lokal dan memperkuat respons pruritogenik pada kulit.

d. Sitokin Proinflamasi

Sel mast menghasilkan berbagai sitokin seperti:

- IL-6,
- TNF- α ,
- dan IL-31.

IL-31 diketahui memiliki hubungan kuat dengan pruritus kronik karena mampu secara langsung mengaktivasi neuron sensorik penyebab gatal.

e. Substansi P dan Neuropeptida

Interaksi antara sel mast dan neuron sensorik menyebabkan pelepasan neuropeptida yang memperkuat transmisi sinyal gatal.

3. Efek Mediator terhadap Kulit dan Saraf

Pelepasan mediator inflamasi menyebabkan:

- aktivasi saraf perifer,
- peningkatan sensitivitas reseptor gatal,
- inflamasi kulit,
- kerusakan sawar epidermis,
- dan peningkatan siklus gatal-garuk.

Akibatnya, pruritus menjadi lebih persisten dan sulit dikendalikan.

Keterbatasan Teori Histamin

Walaupun histamin berperan dalam mekanisme pruritus, teori histamin tidak mampu sepenuhnya menjelaskan seluruh karakteristik uremic pruritus.

1. Respons Antihistamin yang Terbatas

Salah satu bukti utama keterbatasan teori histamin adalah rendahnya efektivitas antihistamin pada banyak pasien CKD-associated pruritus.

Pada pruritus alergi klasik, antihistamin umumnya memberikan perbaikan yang signifikan. Namun pada uremic pruritus:

- sebagian besar pasien hanya mengalami perbaikan ringan,
- atau bahkan tidak menunjukkan respons sama sekali.

Hal ini menunjukkan bahwa jalur pruritus pada PGK tidak hanya dimediasi oleh histamin.

2. Tidak Selalu Ditemukan Peningkatan Histamin

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar histamin plasma pada pasien PGK tidak selalu meningkat secara bermakna, bahkan pada pasien dengan pruritus berat.

Selain itu, tingkat keparahan pruritus tidak selalu berkorelasi dengan kadar histamin dalam darah.

3. Keterlibatan Mediator Non-Histamin

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa uremic pruritus lebih banyak melibatkan mediator non-histamin, seperti:

- IL-31,
- substansi P,
- opioid endogen,
- protease,
- dan mediator neuropatik.

Aktivasi jalur-jalur tersebut menyebabkan sensasi gatal tetap muncul meskipun jalur histamin dihambat.

4. Peran Neuropati dan Inflamasi Sistemik

Uremic pruritus juga melibatkan:

- neuropati perifer,
- disfungsi sistem opioid,
- inflamasi kronik,
- dan stres oksidatif.

Faktor-faktor tersebut tidak dapat dijelaskan hanya melalui teori histamin.

5. Kompleksitas Patogenesis CKD-aP

Saat ini uremic pruritus dipahami sebagai kondisi neuroimunologis kompleks yang melibatkan interaksi antara:

- sistem imun,
- sistem saraf,
- kulit,

- dan gangguan metabolik.

Dalam konteks ini, histamin dipandang sebagai salah satu mediator tambahan yang ikut berkontribusi, tetapi bukan mediator utama tunggal.

Interaksi Sel Mast dan Pruritus pada PGK

Toksin uremik + inflamasi kronik → Aktivasi sel mast → Pelepasan histamin dan mediator inflamasi → Aktivasi saraf pruritus → Sensasi gatal

Ditambah:

- neuropati,
- stres oksidatif,
- disfungsi opioid,
- dan gangguan skin barrier

→ memperberat pruritus kronik

Secara keseluruhan, histamin dan sel mast memiliki kontribusi dalam mekanisme uremic pruritus melalui pelepasan mediator inflamasi dan aktivasi saraf gatal. Namun, keterbatasan efektivitas antihistamin menunjukkan bahwa CKD-associated pruritus merupakan kondisi multifaktorial yang melibatkan jalur non-histamin secara dominan. Oleh karena itu, pendekatan terapi modern tidak hanya menargetkan histamin, tetapi juga berbagai mekanisme neuroinflamasi dan neuropatik lainnya.

Peran Dialisis dalam Mekanisme Pruritus

Dialisis merupakan terapi pengganti ginjal yang bertujuan mengeluarkan toksin uremik, menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit, serta mempertahankan homeostasis tubuh pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK) stadium akhir. Meskipun terapi dialisis dapat memperbaiki berbagai manifestasi uremia, pruritus tetap sering ditemukan pada pasien yang menjalani hemodialisis maupun dialisis peritoneal.

Hubungan antara dialisis dan uremic pruritus bersifat kompleks. Pada sebagian pasien, dialisis dapat mengurangi pruritus melalui eliminasi toksin uremik. Namun pada pasien lain, proses dialisis justru dapat memicu atau memperberat pruritus akibat inflamasi kronik, bioinkompatibilitas membran, dan aktivasi sistem imun.

Hal ini menunjukkan bahwa efektivitas dialisis terhadap pruritus dipengaruhi oleh:

- adekuasi dialisis,
- jenis membran dialisis,
- kualitas cairan dialisis,
- durasi terapi,
- serta kondisi inflamasi pasien.

Adekuasi Dialisis

1. Pengertian Adekuasi Dialisis

Adekuasi dialisis menggambarkan efektivitas proses dialisis dalam mengeluarkan toksin dan produk sisa metabolisme dari tubuh. Adekuasi hemodialisis umumnya dinilai menggunakan parameter:

- Kt/V ,
- dan *urea reduction ratio* (URR).

Dialisis yang adekuat membantu:

- menurunkan kadar toksin uremik,
- memperbaiki keseimbangan metabolik,
- dan mengurangi komplikasi uremia, termasuk pruritus.

2. Hubungan Adekuasi Dialisis dengan Pruritus

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan adekuasi dialisis yang rendah cenderung mengalami pruritus lebih berat. Kondisi ini terjadi karena toksin uremik tidak dieliminasi secara optimal sehingga:

- inflamasi sistemik meningkat,
- stres oksidatif bertambah,
- dan mediator pruritogenik tetap terakumulasi.

Sebaliknya, peningkatan adekuasi dialisis sering dikaitkan dengan:

- penurunan intensitas pruritus,
- perbaikan kualitas tidur,
- dan peningkatan kualitas hidup pasien.

3. Eliminasi Toksin Uremik

Hemodialisis efektif mengeluarkan molekul kecil larut air seperti:

- ureum,
- kreatinin,
- dan fosfat.

Namun, beberapa toksin yang berhubungan erat dengan pruritus sulit dieliminasi melalui dialisis konvensional, terutama:

- molekul menengah,
- dan toksin terikat protein seperti indoxyl sulfate dan p-cresyl sulfate.

Akibatnya, walaupun pasien menjalani dialisis rutin, sebagian mediator inflamasi dan pruritogenik tetap bertahan dalam sirkulasi.

4. Pengaruh Frekuensi dan Durasi Dialisis

Frekuensi dan durasi hemodialisis juga memengaruhi pruritus. Dialisis yang lebih lama atau lebih sering dapat meningkatkan pembersihan toksin dan menurunkan inflamasi.

Beberapa studi menunjukkan bahwa:

- hemodialisis intensif,
- hemodiafiltrasi,

- dan penggunaan membran *high-flux* dapat membantu mengurangi pruritus dibandingkan hemodialisis standar.

5. Dialisis Peritoneal dan Pruritus

Pruritus juga dapat terjadi pada pasien dialisis peritoneal. Namun, beberapa penelitian melaporkan prevalensi pruritus yang lebih rendah dibanding hemodialisis.

Hal ini kemungkinan disebabkan oleh:

- eliminasi toksin yang lebih kontinu,
- fluktuasi metabolik yang lebih kecil,
- dan inflamasi sistemik yang lebih ringan.

Bioinkompatibilitas Membran Dialisis

1. Konsep Bioinkompatibilitas

Bioinkompatibilitas adalah kemampuan membran dialisis untuk berinteraksi dengan darah tanpa menimbulkan respons biologis yang merugikan.

Saat darah bersentuhan dengan membran dialisis, dapat terjadi aktivasi: sistem komplemen, leukosit, trombosit, dan mediator inflamasi.

Respons tersebut berkontribusi terhadap inflamasi kronik dan dapat memperburuk pruritus.

2. Membran Dialisis Generasi Lama

Membran dialisis generasi lama, seperti membran berbahan selulosa, memiliki bioinkompatibilitas yang rendah. Membran ini lebih mudah mengaktivasi: komplemen, neutrofil, dan sitokin inflamasi. Akibatnya terjadi peningkatan: IL-1, IL-6, TNF- α , dan mediator inflamasi lain yang berkaitan dengan sensasi gatal.

Pasien yang menggunakan membran kurang biokompatibel cenderung mengalami:

- inflamasi lebih berat,

- stres oksidatif meningkat,
- dan pruritus yang lebih persisten.

3. Membran *High-Flux* dan Biokompatibel

Penggunaan membran sintetik modern dengan bioinkompatibilitas lebih baik, seperti: polysulfone, polyethersulfone, dan polymethylmethacrylate, dapat mengurangi aktivasi inflamasi selama hemodialisis. Membran *high-flux* juga lebih efektif dalam mengeliminasi molekul menengah, β 2-mikroglobulin, dan mediator inflamasi tertentu. Akibatnya, penggunaan membran biokompatibel sering dikaitkan dengan penurunan pruritus, perbaikan inflamasi, dan peningkatan kenyamanan pasien.

4. Reaksi Hipersensitivitas terhadap Membran

Pada sebagian pasien, kontak darah dengan membran dialisis dapat menimbulkan reaksi hipersensitivitas ringan yang memicu pelepasan histamin, aktivasi sel mast, dan inflamasi kulit. Kondisi ini dapat memperburuk sensasi gatal selama atau setelah proses hemodialisis.

engaruh Hemodialisis terhadap Inflamasi

1. Hemodialisis sebagai Pemicu Inflamasi Kronik

Walaupun hemodialisis bertujuan memperbaiki kondisi uremia, prosedur ini juga dapat memicu inflamasi kronik melalui beberapa mekanisme, antara lain:

- kontak darah dengan membran asing,
- kontaminasi endotoksin,
- stres oksidatif,
- dan aktivasi sistem imun.

Akibatnya, pasien hemodialisis sering berada dalam kondisi *microinflammatory state* yang persisten.

2. Aktivasi Sitokin Proinflamasi

Hemodialisis dapat meningkatkan produksi:

- IL-6,
- TNF- α ,
- IL-1 β ,
- dan CRP.

Sitokin tersebut berperan penting dalam:

- aktivasi saraf pruritus,
- sensitisasi neuron,
- dan pelepasan mediator inflamasi kulit.

IL-31 juga diduga meningkat pada beberapa pasien dengan pruritus berat.

3. Aktivasi Komplemen dan Leukosit

Kontak darah dengan membran dialisis menyebabkan aktivasi sistem komplemen yang memicu:

- aktivasi neutrofil,
- pelepasan ROS,
- dan peningkatan stres oksidatif.

Stres oksidatif memperburuk:

- kerusakan kulit,
- inflamasi,
- dan hipersensitivitas saraf gatal.

4. Kontaminasi Endotoksin

Kualitas cairan dialisis yang buruk dapat menyebabkan paparan endotoksin bakteri dalam jumlah kecil namun kronik.

Paparan endotoksin menyebabkan:

- stimulasi sistem imun,
- peningkatan sitokin proinflamasi,
- dan aktivasi jalur pruritus.

Karena itu, penggunaan cairan dialisis ultrapure menjadi penting dalam mengurangi inflamasi pada pasien hemodialisis.

5. Hubungan Inflamasi dengan Intensitas Pruritus

Pasien hemodialisis dengan kadar marker inflamasi tinggi sering mengalami:

- pruritus lebih berat,
- gangguan tidur,
- dan kualitas hidup yang lebih buruk.

Hal ini menunjukkan bahwa inflamasi kronik merupakan salah satu mekanisme utama yang menghubungkan proses hemodialisis dengan uremic pruritus.

Interaksi Dialisis dan Pruritus

Penurunan fungsi ginjal → Hemodialisis → Eliminasi sebagian toksin uremik

Namun:

- bioinkompatibilitas membran,
- inflamasi kronik,
- stres oksidatif,
- dan aktivasi sistem imun

→ meningkatkan mediator pruritogenik → aktivasi saraf gatal

→ pruritus kronik

Secara keseluruhan, dialisis memiliki peran ganda dalam mekanisme uremic pruritus. Di satu sisi, dialisis membantu mengurangi toksin uremik dan memperbaiki homeostasis tubuh. Namun di sisi lain, proses hemodialisis dapat memicu inflamasi kronik dan aktivasi sistem imun yang memperburuk sensasi gatal. Oleh karena itu, optimalisasi adekuasi dialisis, penggunaan membran biokompatibel, dan pengendalian inflamasi menjadi strategi penting dalam tata laksana CKD-associated pruritus.

Interaksi Multifaktorial pada Uremic Pruritus

Uremic pruritus atau *chronic kidney disease-associated pruritus* (CKD-aP) merupakan kondisi kompleks yang melibatkan interaksi berbagai sistem biologis. Tidak ada satu

mekanisme tunggal yang mampu menjelaskan seluruh manifestasi klinis pruritus pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK). Oleh karena itu, konsep patogenesis modern memandang uremic pruritus sebagai hasil integrasi gangguan:

- imunologis,
- neurologis,
- metabolik,
- dermatologis,
- dan neuroendokrin.

Berbagai faktor tersebut saling berinteraksi membentuk proses inflamasi dan sensitisasi saraf kronik yang menyebabkan munculnya sensasi gatal persisten.

Pada pasien PGK, penurunan fungsi ginjal memicu retensi toksin uremik, stres oksidatif, inflamasi sistemik, gangguan metabolisme mineral, xerosis, serta perubahan regulasi neurotransmitter. Semua kondisi tersebut tidak bekerja secara terpisah, tetapi membentuk suatu jaringan patogenesis yang kompleks.

Konsep multifaktorial ini menjelaskan mengapa:

- intensitas pruritus berbeda antar pasien,
- antihistamin sering kurang efektif,
- dan terapi tunggal jarang memberikan hasil optimal.

Integrasi Mekanisme Imunologis, Neurologis, dan Metabolik

1. Komponen Imunologis

Pasien PGK berada dalam kondisi inflamasi kronik sistemik akibat:

- akumulasi toksin uremik,
- stres oksidatif,
- proses dialisis,
- dan disfungsi sistem imun.

Kondisi tersebut menyebabkan aktivasi berbagai sel imun, seperti:

- sel mast,
- limfosit T,
- makrofag,
- dan neutrofil.

Sel-sel imun kemudian menghasilkan mediator inflamasi dan pruritogenik, antara lain:

- IL-2,
- IL-6,
- IL-31,
- TNF- α ,
- histamin,
- dan substansi P.

IL-31 memiliki peran penting karena mampu secara langsung mengaktivasi neuron sensorik penyebab gatal.

Selain itu, inflamasi kronik menyebabkan:

- peningkatan sensitivitas reseptor pruritus,
- gangguan fungsi sawar kulit,
- dan peningkatan aktivasi neuroimunologis.

Interaksi antara sistem imun dan saraf menjadi salah satu inti utama patogenesis CKD-associated pruritus.

2. Komponen Neurologis

Gangguan neurologis berperan besar dalam munculnya sensasi gatal kronik pada PGK.

a. Neuropati Perifer

Akumulasi toksin uremik dapat menyebabkan kerusakan serabut saraf kecil (*small fiber neuropathy*) yang berfungsi menghantarkan sensasi nyeri dan gatal.

Neuropati tersebut menyebabkan:

- hipersensitivitas neuron,

- peningkatan transmisi impuls gatal,
- dan penurunan ambang rangsang pruritus.

Akibatnya, rangsangan ringan dapat memicu rasa gatal berlebihan.

b. Sensitisasi Sistem Saraf Pusat

Paparan inflamasi kronik dan stimulasi saraf perifer yang terus-menerus menyebabkan sensitisasi pada medula spinalis dan otak.

Sensitisasi sentral menyebabkan:

- amplifikasi sinyal gatal,
- peningkatan persepsi pruritus,
- dan kronifikasi gejala.

Kondisi ini menjelaskan mengapa pruritus dapat tetap berlangsung walaupun rangsangan perifer minimal.

c. Disfungsi Sistem Opioid

Sistem opioid endogen memiliki peran penting dalam modulasi sensasi gatal.

Pada PGK terjadi:

- peningkatan aktivitas reseptor μ -opioid,
- dan penurunan aktivitas reseptor κ -opioid.

Ketidakseimbangan ini menyebabkan peningkatan transmisi sensasi pruritus di sistem saraf pusat.

Efektivitas agonis κ -opioid seperti difelikefalin dalam mengurangi pruritus memperkuat teori keterlibatan sistem opioid dalam CKD-aP.

3. Komponen Metabolik

Gangguan metabolik akibat penurunan fungsi ginjal menjadi pemicu utama berbagai perubahan biologis yang berkaitan dengan pruritus.

a. Akumulasi Toksin Uremik

Retensi toksin uremik menyebabkan:

- aktivasi inflamasi,
- stres oksidatif,
- kerusakan saraf,
- dan gangguan fungsi kulit.

Toksin seperti indoxyl sulfate dan p-cresyl sulfate memiliki hubungan erat dengan inflamasi kronik dan aktivasi jalur pruritogenik.

b. Gangguan Metabolisme Mineral

Hiperfosfatemia, ketidakseimbangan kalsium-fosfat, dan peningkatan PTH menyebabkan:

- deposisi mikrokristal,
- inflamasi jaringan,
- dan iritasi saraf perifer.

Gangguan ini memperkuat sensasi gatal dan memperburuk kondisi kulit.

c. Xerosis dan Gangguan Skin Barrier

Perubahan metabolik pada PGK menyebabkan:

- penurunan fungsi kelenjar kulit,
- gangguan lipid epidermis,
- dan kerusakan sawar kulit.

Kulit menjadi:

- kering,
- mudah iritasi,
- dan lebih sensitif terhadap mediator pruritus.

4. Interaksi Neuroimunologis

Konsep modern uremic pruritus menekankan adanya hubungan erat antara sistem imun dan sistem saraf (*neuroimmune interaction*).

Mediator inflamasi dari sel imun dapat mengaktivasi neuron sensorik, sedangkan neuron dapat melepaskan neuropeptida yang kembali merangsang sel imun dan sel mast.

Interaksi dua arah ini menciptakan:

- inflamasi neurogenik,
- sensitisasi saraf,
- dan siklus pruritus kronik.

5. Peran Stres Oksidatif

Stres oksidatif memperkuat seluruh proses patogenesis melalui:

- aktivasi inflamasi,
- kerusakan jaringan kulit,
- gangguan saraf,
- dan disfungsi endotel.

Radikal bebas meningkatkan produksi sitokin proinflamasi dan memperburuk sensitisasi neuron pruritus.

Model Patogenesis Terkini

Model patogenesis modern CKD-associated pruritus memandang pruritus sebagai hasil interaksi multidimensi antara:

- toksin uremik,
- inflamasi sistemik,
- gangguan saraf,
- disfungsi kulit,
- dan faktor metabolik.

Jalur Patogenesis Terkini

Penurunan fungsi ginjal

↓

Akumulasi toksin uremik + gangguan metabolik

↓

Inflamasi kronik + stres oksidatif

↓

Aktivasi sel imun dan pelepasan mediator pruritogenik

↓

Sensitisasi saraf perifer dan sentral



Gangguan transmisi sinyal gatal



Pruritus kronik

Faktor yang memperberat:

- xerosis,
- hiperfosfatemia,
- peningkatan PTH,
- bioinkompatibilitas dialisis,
- gangguan tidur,
- dan faktor psikologis.

Konsep *Itch-Scratch Cycle*

Model patogenesis terkini juga menempatkan *itch-scratch cycle* sebagai mekanisme penting dalam kronifikasi pruritus.

Pruritus menyebabkan pasien menggaruk kulit secara terus-menerus. Garukan tersebut menimbulkan:

- kerusakan epidermis,
- inflamasi tambahan,
- pelepasan sitokin,
- dan aktivasi saraf baru.

Akibatnya:

Pruritus → Garukan → Inflamasi kulit → Aktivasi saraf →

Pruritus semakin berat

Siklus ini menyebabkan pruritus menjadi persisten dan sulit dikendalikan.

Pendekatan Patogenesis Modern

Karena melibatkan berbagai jalur biologis, pendekatan terapi modern CKD-associated pruritus tidak lagi hanya berfokus pada histamin, tetapi menargetkan:

- inflamasi,

- sistem opioid,
- neuropati,
- hidrasi kulit,
- dan eliminasi toksin uremik.

Pendekatan multimodal dianggap lebih efektif dibanding terapi tunggal.

Integrasi Patogenesis Uremic Pruritus

Gangguan ginjal kronik → Retensi toksin + inflamasi + stres oksidatif + gangguan metabolik



Aktivasi sistem imun dan sistem saraf



Sensitisasi neuron pruritus



Gangguan skin barrier dan xerosis



Peningkatan transmisi sinyal gatal



Pruritus kronik dan siklus gatal-garuk

Secara keseluruhan, uremic pruritus merupakan kondisi neuroimunometabolik kompleks yang melibatkan integrasi berbagai mekanisme biologis. Model patogenesis terkini menunjukkan bahwa interaksi antara inflamasi, gangguan neurologis, toksin uremik, dan perubahan kulit berperan bersama dalam menghasilkan sensasi gatal kronik pada pasien PGK. Pemahaman terhadap konsep multifaktorial ini menjadi dasar penting dalam pengembangan strategi terapi yang lebih efektif dan komprehensif.

Skema Mekanisme Uremic Pruritus

Diagram Alur Patogenesis

Uremic pruritus atau *chronic kidney disease-associated pruritus* (CKD-aP) terjadi melalui interaksi kompleks antara gangguan metabolik, inflamasi, neurologis, dan perubahan kulit akibat penurunan fungsi ginjal. Proses ini membentuk suatu jalur patogenesis multifaktorial yang saling berkaitan.

Jalur Mediator Pruritogenik

Mediator pruritogenik merupakan zat biologis yang berperan dalam memicu dan memperkuat sensasi gatal. Pada uremic pruritus, berbagai mediator bekerja secara simultan melalui jalur imunologis dan neurologis.

1. Jalur Inflamasi dan Sitokin

Penurunan fungsi ginjal menyebabkan retensi toksin uremik yang memicu inflamasi kronik sistemik. Kondisi ini mengaktivasi:

- limfosit T,
- makrofag,
- neutrofil,
- dan sel mast.

Sel-sel tersebut menghasilkan sitokin proinflamasi seperti:

- IL-2,
- IL-6,
- IL-31,
- dan TNF- α .

Peran IL-31

IL-31 merupakan salah satu sitokin yang paling berkaitan dengan pruritus kronik karena mampu:

- mengaktivasi neuron sensorik,
- meningkatkan transmisi sinyal gatal,
- dan memperkuat inflamasi kulit.

Skema Jalur Sitokin

Toksin Uremik



Aktivasi Sel Imun



Pelepasan IL-6, IL-31, TNF- α



Aktivasi Neuron Sensorik



Sensasi Gatal

2. Jalur Histamin dan Sel Mast

Sel mast yang teraktivasi akan mengalami degranulasi dan melepaskan:

- histamin,
- tryptase,
- serotonin,
- prostaglandin,
- dan leukotrien.

Histamin berikatan dengan reseptor H1 dan H4 pada saraf perifer sehingga memicu impuls pruritus.

Skema Jalur Histamin

Aktivasi Sel Mast



Pelepasan Histamin



Aktivasi Reseptor H1/H4



Aktivasi Serabut Saraf C



Pruritus

Walaupun demikian, jalur histamin bukan mekanisme dominan pada CKD-associated pruritus karena antihistamin sering kurang efektif.

3. Jalur Neuropatik

Akumulasi toksin uremik menyebabkan neuropati perifer dan sensitisasi neuron.

Perubahan ini menyebabkan:

- peningkatan eksitabilitas saraf,
- hipersensitivitas neuron,
- dan amplifikasi sinyal gatal.

Skema Jalur Neuropatik

Uremia Kronik



Kerusakan Serabut Saraf Kecil



Sensitisasi Saraf Perifer



Amplifikasi Sinyal Gatal



Pruritus Kronik

4. Jalur Sistem Opioid

Sistem opioid endogen berperan dalam modulasi rasa nyeri dan gatal.

Pada PGK terjadi:

- peningkatan aktivitas reseptor μ -opioid,
- dan penurunan aktivitas κ -opioid.

Ketidakseimbangan ini meningkatkan transmisi pruritus di sistem saraf pusat.

Skema Jalur Opioid

PGK



Disregulasi Sistem Opioid

↓

↑ Aktivitas μ -opioid

↓ Aktivitas κ -opioid

↓

Peningkatan Transmisi Gatal

↓

Pruritus

5. Jalur Xerosis dan Skin Barrier

Gangguan hidrasi kulit dan kerusakan *skin barrier* meningkatkan sensitivitas kulit terhadap rangsangan pruritogenik.

Kulit kering menyebabkan:

- inflamasi mikro,
- aktivasi ujung saraf bebas,
- dan peningkatan *itch-scratch cycle*.

Skema Jalur Xerosis

PGK

↓

Penurunan Fungsi Kelenjar Kulit

↓

Xerosis

↓

Kerusakan Skin Barrier

↓

Aktivasi Saraf Pruritus

↓

Gatal Kronik

6. Jalur Stres Oksidatif

Retensi toksin uremik dan proses dialisis meningkatkan produksi radikal bebas.

Stres oksidatif menyebabkan:

- kerusakan jaringan,
- aktivasi inflamasi,
- dan sensitisasi neuron pruritus.

Skema Jalur Stres Oksidatif

Toksin Uremik



Produksi Reactive Oxygen Species (ROS)



Stres Oksidatif



Inflamasi + Kerusakan Saraf



Pruritus

Konsep Modern Jalur Pruritus pada PGK

Model modern CKD-associated pruritus menunjukkan bahwa:

- inflamasi kronik,
- gangguan neuroimunologis,
- toksin uremik,
- dan disfungsi skin barrier

bekerja secara simultan dalam menghasilkan sensasi gatal kronik.

Karena itu, pendekatan terapi modern diarahkan untuk:

- mengurangi inflamasi,
- memperbaiki hidrasi kulit,
- menekan sensitisasi saraf,
- memodulasi sistem opioid,
- serta meningkatkan eliminasi toksin uremik.

Pemahaman terhadap jalur mediator pruritogenik ini menjadi dasar penting dalam pengembangan terapi target pada uremic pruritus.

Implikasi Mekanisme terhadap Terapi

Pemahaman mengenai mekanisme patogenesis uremic pruritus memberikan dasar penting dalam pengembangan strategi terapi yang lebih efektif. Karena *chronic kidney disease-associated pruritus* (CKD-aP) melibatkan berbagai jalur biologis seperti inflamasi, neuropati, akumulasi toksin uremik, gangguan sistem opioid, dan xerosis, maka tata laksana pruritus tidak dapat hanya berfokus pada satu mekanisme saja.

Pendekatan terapi modern menekankan pentingnya:

- identifikasi faktor dominan penyebab pruritus,
- terapi berbasis mekanisme (*mechanism-based therapy*),
- serta pendekatan multimodal yang mengombinasikan beberapa strategi pengobatan.

Dengan memahami mekanisme yang mendasari pruritus, terapi dapat diarahkan secara lebih spesifik untuk:

- mengurangi mediator pruritogenik,
- memperbaiki gangguan kulit,
- menurunkan inflamasi,
- dan menghambat transmisi sensasi gatal.

Target Terapi Berdasarkan Mekanisme

1. Target Eliminasi Toksin Uremik

Dasar Mekanisme

Retensi toksin uremik menyebabkan:

- inflamasi kronik,
- stres oksidatif,
- aktivasi saraf pruritus,

- dan gangguan sistem imun.

Strategi Terapi

a. Optimalisasi Dialisis

Peningkatan adekuasi dialisis bertujuan meningkatkan eliminasi toksin pruritogenik.

Pendekatan yang digunakan meliputi:

- peningkatan nilai Kt/V ,
- peningkatan durasi dialisis,
- penggunaan membran *high-flux*,
- dan hemodiafiltrasi.

b. Penggunaan Membran Biokompatibel

Membran modern membantu:

- mengurangi inflamasi,
- menurunkan aktivasi komplemen,
- dan memperbaiki eliminasi molekul menengah.

c. Pengendalian Toksin Usus

Modulasi mikrobiota usus melalui:

- diet,
- probiotik,
- prebiotik,
- dan adsorben usus,
berpotensi menurunkan produksi toksin seperti
indoxyl sulfate dan p-cresyl sulfate.

2. Target Inflamasi dan Sistem Imun

Dasar Mekanisme

CKD-associated pruritus berkaitan erat dengan:

- peningkatan IL-6,
- IL-31,
- TNF- α ,
- dan aktivasi sel mast.

Strategi Terapi

a. Kortikosteroid Topikal

Digunakan pada pasien dengan:

- inflamasi kulit lokal,
- ekskoriasi,
- atau dermatitis sekunder.

Kortikosteroid membantu:

- mengurangi inflamasi,
- menekan pelepasan sitokin,
- dan mengurangi iritasi kulit.

b. Inhibitor Kalsineurin Topikal

Tacrolimus atau pimecrolimus dapat membantu mengurangi inflamasi neuroimunologis pada beberapa pasien.

c. Fototerapi Ultraviolet B (UVB)

Fototerapi UVB merupakan salah satu terapi yang cukup efektif pada uremic pruritus.

Mekanisme kerjanya meliputi:

- menurunkan aktivitas sel mast,
- mengurangi sitokin inflamasi,
- dan menekan hiperaktivitas saraf kulit.

d. Terapi Target Sitokin

Penelitian terbaru mulai mengevaluasi terapi yang menargetkan:

- IL-31,
- jalur JAK/STAT,
- dan mediator inflamasi lain.

Pendekatan ini masih terus berkembang sebagai terapi masa depan CKD-associated pruritus.

3. Target Sistem Opioid

Dasar Mekanisme

Pada PGK terjadi:

- peningkatan aktivitas reseptor μ -opioid,
- dan penurunan aktivitas κ -opioid.

Ketidakseimbangan ini meningkatkan sensasi gatal.

Strategi Terapi

a. Agonis κ -Opioid

Obat seperti:

- nalfurafine,
- dan difelikefalin

dapat menurunkan transmisi sinyal pruritus melalui aktivasi reseptor κ -opioid.

Difelikefalin saat ini menjadi salah satu terapi yang menjanjikan pada pasien hemodialisis dengan pruritus sedang hingga berat.

b. Antagonis μ -Opioid

Obat seperti naltrekson pernah digunakan untuk mengurangi efek pruritogenik dari aktivasi μ -opioid.

Namun efektivitasnya masih bervariasi.

4. Target Neuropati dan Sensitisasi Saraf

Dasar Mekanisme

Neuropati perifer dan sensitisasi sistem saraf pusat berperan penting dalam kronifikasi pruritus.

Strategi Terapi

a. Gabapentin dan Pregabalin

Obat ini termasuk terapi yang paling banyak digunakan pada uremic pruritus.

Mekanisme kerja:

- menurunkan eksitabilitas neuron,
- menghambat transmisi impuls gatal,
- dan mengurangi sensitisasi saraf.

Gabapentin terutama efektif pada:

- pruritus berat,
- pruritus nokturnal,
- dan pasien dengan gangguan tidur.

b. Antidepresan Tertentu

Beberapa antidepresan seperti mirtazapine dapat membantu:

- mengurangi sensasi gatal,
- memperbaiki tidur,
- dan mengurangi komponen psikologis pruritus.

5. Target Xerosis dan Skin Barrier

Dasar Mekanisme

Kerusakan *skin barrier* dan xerosis memperburuk aktivasi saraf pruritus.

Strategi Terapi

a. Emolien dan Pelembap

Pelembap merupakan terapi dasar yang sangat penting pada semua pasien CKD-associated pruritus.

Tujuan penggunaan emolien:

- memperbaiki hidrasi kulit,
- mengurangi kehilangan air transepidermal,
- dan memulihkan integritas sawar kulit.

Pelembap yang mengandung:

- urea,
 - gliserin,
 - ceramide,
 - atau aloe vera
- dapat membantu mengurangi kekeringan dan pruritus.

b. Perawatan Kulit

Edukasi perawatan kulit meliputi:

- menghindari sabun iritatif,
- mengurangi mandi air panas,

- menjaga kelembapan ruangan,
- dan menghindari garukan berlebihan.

6. Target Gangguan Metabolisme Mineral

Dasar Mekanisme

Hiperfosfatemia dan peningkatan PTH berkontribusi terhadap inflamasi dan iritasi saraf.

Strategi Terapi

a. Kontrol Fosfat

Dilakukan melalui:

- diet rendah fosfat,
- penggunaan *phosphate binder*,
- dan optimalisasi dialisis.

b. Pengendalian Hiperparatiroidisme

Terapi meliputi:

- vitamin D aktif,
- calcimimetic,
- atau paratiroidektomi pada kasus berat.

Perbaikan kadar PTH pada beberapa pasien dapat mengurangi pruritus.

Pendekatan Multimodal dalam Tata Laksana Pruritus

Karena mekanisme CKD-associated pruritus bersifat multifaktorial, terapi tunggal sering kali tidak cukup efektif. Oleh karena itu, pendekatan multimodal menjadi strategi utama dalam tata laksana modern.

Pendekatan multimodal berarti mengombinasikan beberapa terapi yang menargetkan berbagai jalur patogenesis secara bersamaan.

Komponen Pendekatan Multimodal

1. Optimalisasi Kondisi Dasar PGK

Meliputi:

- adekuasi dialisis,

- kontrol metabolisme mineral,
- dan pengurangan toksin uremik.

2. Perbaikan Kondisi Kulit

Dilakukan dengan:

- emolien,
- hidrasi kulit,
- dan perawatan skin barrier.

3. Pengendalian Jalur Neuroinflamasi

Menggunakan:

- gabapentin,
- pregabalin,
- fototerapi,
- atau terapi opioid.

4. Pendekatan Psikologis dan Kualitas Tidur

Pruritus kronik sering berkaitan dengan:

- insomnia,
- kecemasan,
- dan depresi.

Karena itu diperlukan:

- edukasi pasien,
- manajemen stres,
- dan perbaikan kualitas tidur.

5. Pendekatan Individualisasi Terapi

Setiap pasien memiliki mekanisme dominan yang berbeda.

Oleh karena itu, terapi harus disesuaikan berdasarkan:

- tingkat keparahan pruritus,
- kondisi kulit,
- status inflamasi,
- komorbiditas,
- dan respons terapi sebelumnya.

Model Pendekatan Terapi Berbasis Mekanisme

Toksin Uremik



Optimalisasi Dialisis

Inflamasi



Fototerapi / Anti-inflamasi

Neuropati



Gabapentin / Pregabalin

Disfungsi Opioid



Agonis κ -opioid

Xerosis



Emolien dan Perawatan Kulit

Gangguan Mineral



Kontrol Fosfat dan PTH

Konsep Modern Tata Laksana CKD-Associated Pruritus

Pendekatan terapi modern tidak lagi hanya bertujuan mengurangi rasa gatal, tetapi juga:

- memperbaiki kualitas hidup,
- meningkatkan kualitas tidur,
- mengurangi inflamasi sistemik,
- dan memperbaiki kesejahteraan psikologis pasien.

Keberhasilan terapi sangat bergantung pada:

- identifikasi mekanisme dominan,
- pendekatan multidisiplin,
- dan kontinuitas evaluasi klinis.

Secara keseluruhan, pemahaman mekanisme patogenesis uremic pruritus memberikan implikasi besar terhadap strategi terapi. Kompleksitas jalur biologis yang terlibat menyebabkan tata laksana CKD-associated pruritus harus dilakukan secara multimodal dan berbasis mekanisme. Pendekatan ini memungkinkan terapi yang lebih efektif, individual, dan berorientasi pada peningkatan kualitas hidup pasien penyakit ginjal kronik.

BAB 5

TERAPI KONVENSIONAL PRURITUS

5.1 Antihistamin

1. Pendahuluan

Antihistamin merupakan salah satu terapi yang paling sering digunakan dalam penatalaksanaan pruritus, termasuk pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK) dengan *chronic kidney disease-associated pruritus* (CKD-aP). Penggunaan antihistamin didasarkan pada peran histamin sebagai mediator pruritogenik yang dilepaskan oleh sel mast selama proses inflamasi.

Pada berbagai penyakit alergi dan dermatologis, antihistamin menjadi terapi utama karena histamin berperan dominan dalam menimbulkan sensasi gatal. Namun pada uremic pruritus, efektivitas antihistamin sering kali terbatas karena mekanisme pruritus tidak hanya dimediasi oleh histamin, tetapi juga melibatkan:

- inflamasi kronik,
- gangguan sistem opioid,
- neuropati,
- stres oksidatif,
- dan akumulasi toksin uremik.

Meskipun demikian, antihistamin tetap banyak digunakan dalam praktik klinis karena:

- relatif mudah diperoleh,
- memiliki efek sedatif pada beberapa pasien,
- dan dapat membantu mengurangi gangguan tidur akibat pruritus.

2. Histamin dan Mekanisme Gatal

Histamin merupakan mediator biologis yang disimpan di dalam granula sel mast dan basofil. Ketika sel mast teraktivasi oleh:

- inflamasi,
 - alergi,
 - toksin,
 - atau iritasi kulit,
- histamin dilepaskan ke jaringan sekitar.

Histamin kemudian berikatan dengan reseptor histamin, terutama reseptor H1, dan H4, yang terdapat pada ujung saraf sensorik, sel imun, dan pembuluh darah.

Aktivasi reseptor tersebut menyebabkan:

- vasodilatasi,
- peningkatan permeabilitas vaskular,
- inflamasi lokal,
- dan stimulasi serabut saraf tipe C yang menghantarkan sensasi gatal.

Pada pasien PGK, peningkatan aktivitas sel mast dan inflamasi sistemik dapat menyebabkan pelepasan histamin yang ikut berkontribusi terhadap pruritus.

3. Mekanisme Kerja Antihistamin

Antihistamin bekerja dengan menghambat efek histamin pada reseptor histamin, terutama reseptor H1.

Dengan menghambat aktivasi reseptor H1, antihistamin dapat:

- mengurangi transmisi sinyal gatal,
- menurunkan inflamasi lokal,
- mengurangi vasodilatasi,
- dan menghambat stimulasi saraf pruritus.

Sebagian antihistamin juga memiliki efek tambahan berupa sedasi, anxiolitik ringan, dan efek antikolinergik, yang dapat membantu pasien dengan gangguan tidur akibat pruritus kronik.

4. Klasifikasi Antihistamin

Antihistamin dibagi menjadi dua kelompok utama berdasarkan generasinya.

a) Antihistamin Generasi Pertama

Antihistamin generasi pertama bersifat lipofilik sehingga mudah menembus sawar darah otak dan menimbulkan efek sedasi.

Contoh:

- chlorpheniramine maleate (CTM),
- diphenhydramine,
- hydroxyzine,
- promethazine.

Karakteristik:

- memiliki efek sedatif kuat,
- durasi kerja lebih pendek,
- dan lebih sering menyebabkan efek samping antikolinergik.

Pada pasien CKD-associated pruritus, efek sedasi kadang membantu memperbaiki kualitas tidur.

Namun penggunaannya harus hati-hati karena dapat menyebabkan:

- kantuk berlebihan,
- gangguan kognitif,
- hipotensi,
- dan peningkatan risiko jatuh, terutama pada pasien lanjut usia.

b) Antihistamin Generasi Kedua

Antihistamin generasi kedua lebih selektif terhadap reseptor H1 perifer dan memiliki penetrasi sistem saraf pusat yang lebih rendah.

Contoh:

- cetirizine,
- loratadine,
- fexofenadine,
- levocetirizine.

Karakteristik:

- efek sedasi minimal,
- durasi kerja lebih panjang,
- dan profil keamanan lebih baik.

Antihistamin generasi kedua lebih nyaman digunakan untuk terapi jangka panjang, tetapi pada CKD-associated pruritus efeknya sering kurang signifikan dibanding antihistamin sedatif.

5. Penggunaan Antihistamin pada Uremic Pruritus

d) Efektivitas Klinis

Efektivitas antihistamin pada uremic pruritus masih bervariasi.

Sebagian pasien mengalami:

- penurunan rasa gatal,
- perbaikan tidur,
- dan penurunan frekuensi garukan.

Namun banyak pasien hanya mengalami:

- perbaikan ringan,
- atau tidak menunjukkan respons yang bermakna.

Hal ini disebabkan karena histamin bukan mediator utama pada sebagian besar kasus CKD-associated pruritus.

e) Manfaat Efek Sedatif

Pada praktik klinis, antihistamin generasi pertama kadang lebih membantu dibanding generasi kedua karena efek sedatifnya. Pruritus pada PGK sering memburuk pada malam hari sehingga gangguan tidur menjadi masalah utama. Efek sedasi antihistamin dapat:

- membantu pasien tidur,
- mengurangi persepsi gatal,
- dan menurunkan siklus gatal-garuk.

Namun manfaat ini lebih berkaitan dengan efek sedatif dibanding efek antipruritus langsung.

f) Kombinasi dengan Terapi Lain

Karena efektivitas antihistamin terbatas, terapi ini sering dikombinasikan dengan:

- emolien,
- gabapentin,
- pregabalin,
- fototerapi UVB,
- atau agonis κ -opiod.

Pendekatan kombinasi lebih efektif karena menargetkan berbagai jalur patogenesis pruritus.

6. Efek Samping Antihistamin

f) Efek Samping Generasi Pertama

Efek samping yang sering muncul:

- kantuk,
- mulut kering,
- konstipasi,
- retensi urin,
- gangguan konsentrasi,
- dan hipotensi ortostatik.

Pada pasien PGK, akumulasi obat dapat meningkatkan risiko toksisitas sehingga diperlukan penyesuaian dosis.

g) Efek Samping Generasi Kedua

Efek samping umumnya lebih ringan, seperti:

- sakit kepala,
- mulut kering,
- dan rasa lelah ringan.

Beberapa antihistamin generasi kedua juga memerlukan penyesuaian dosis pada gangguan ginjal.

7. Pertimbangan Penggunaan pada Pasien PGK

Penggunaan antihistamin pada pasien PGK memerlukan perhatian khusus karena:

- gangguan eliminasi obat,
- risiko sedasi berlebihan,
- dan adanya komorbiditas lain.

Hal-hal yang perlu diperhatikan:

- pemilihan antihistamin dengan profil keamanan baik,
- penyesuaian dosis sesuai fungsi ginjal,
- pemantauan efek sedasi,
- dan evaluasi efektivitas terapi.

Pada pasien usia lanjut, antihistamin sedatif harus digunakan dengan hati-hati karena dapat meningkatkan risiko jatuh dan delirium.

8. Keterbatasan Antihistamin pada Uremic Pruritus

Walaupun banyak digunakan, antihistamin memiliki beberapa keterbatasan pada CKD-associated pruritus:

1. Histamin bukan mediator dominan
2. Respons terapi sering tidak konsisten
3. Tidak memperbaiki mekanisme neuropatik
4. Tidak mengatasi inflamasi sistemik secara menyeluruh

5. Efektivitas lebih rendah dibanding gabapentin pada beberapa penelitian

Karena itu, antihistamin saat ini lebih sering digunakan sebagai:

- terapi tambahan,
- terapi simptomatik ringan,
- atau terapi untuk membantu tidur.

9. Posisi Antihistamin dalam Tata Laksana Modern

Dalam pendekatan modern CKD-associated pruritus, antihistamin bukan lagi terapi utama tunggal, tetapi tetap memiliki peran pada:

- pasien dengan komponen alergi,
- pasien dengan gangguan tidur,
- pruritus ringan,
- atau sebagai bagian terapi kombinasi.

Pemilihan terapi harus mempertimbangkan:

- tingkat keparahan pruritus,
- usia pasien,
- fungsi ginjal,
- komorbiditas,
- dan respons terapi sebelumnya.

5.2 Kortikosteroid

1. Pendahuluan

Kortikosteroid merupakan kelompok obat antiinflamasi yang banyak digunakan dalam berbagai penyakit dermatologis dan imunologis. Pada penatalaksanaan pruritus, termasuk *chronic kidney disease-associated pruritus* (CKD-aP), kortikosteroid digunakan terutama untuk mengurangi inflamasi

kulit dan menekan proses imunologis yang berkontribusi terhadap sensasi gatal.

Penggunaan kortikosteroid pada uremic pruritus didasarkan pada keterlibatan:

- inflamasi kronik,
- aktivasi sel imun,
- pelepasan sitokin proinflamasi,
- dan kerusakan *skin barrier*.

Walaupun kortikosteroid dapat membantu mengurangi gejala pruritus pada beberapa pasien, penggunaannya pada CKD-associated pruritus umumnya bersifat terbatas dan bukan terapi utama jangka panjang. Hal ini karena mekanisme uremic pruritus bersifat multifaktorial dan tidak hanya disebabkan oleh inflamasi kulit semata.

Kortikosteroid lebih sering digunakan pada pasien dengan:

- inflamasi kulit sekunder,
- ekskoriasi akibat garukan,
- dermatitis,
- atau lesi kulit inflamatorik yang menyertai pruritus.

2. Mekanisme Kerja Kortikosteroid

Kortikosteroid bekerja melalui berbagai mekanisme antiinflamasi dan imunosupresif.

Setelah masuk ke dalam sel, kortikosteroid berikatan dengan reseptor glukokortikoid di sitoplasma dan memengaruhi transkripsi gen yang berkaitan dengan inflamasi.

Efek utama kortikosteroid meliputi:

- menghambat produksi sitokin proinflamasi,
- menurunkan aktivasi sel imun,
- mengurangi pelepasan mediator pruritogenik,
- dan menekan inflamasi lokal.

3. Efek Kortikosteroid terhadap Pruritus

Kortikosteroid membantu mengurangi pruritus melalui beberapa mekanisme:

a) Menghambat Sitokin Proinflamasi

Kortikosteroid menekan produksi:

- IL-1,
- IL-2,
- IL-6,
- TNF- α ,
- dan mediator inflamasi lainnya.

Penurunan sitokin membantu mengurangi inflamasi neuroimunologis yang berkontribusi terhadap sensasi gatal.

b) Menurunkan Aktivitas Sel Mast

Kortikosteroid mengurangi:

- jumlah sel mast aktif,
- proses degranulasi,
- dan pelepasan histamin.

Akibatnya aktivasi saraf pruritus menjadi berkurang.

c) Mengurangi Inflamasi Kulit

Pada pasien dengan ekskoriasi dan dermatitis sekunder, kortikosteroid membantu:

- mengurangi eritema,
- menurunkan edema,
- mempercepat penyembuhan kulit,
- dan memperbaiki rasa tidak nyaman.

d) Memperbaiki Siklus Gatal-Garuk

Dengan berkurangnya inflamasi dan iritasi kulit, dorongan untuk menggaruk menjadi menurun sehingga:

- kerusakan kulit berkurang,
- inflamasi tambahan dapat dicegah,

- dan *itch-scratch cycle* dapat diputus.

4. Jenis Kortikosteroid dalam Tata Laksana Pruritus

a) Kortikosteroid Topikal

Kortikosteroid topikal merupakan bentuk yang paling sering digunakan pada uremic pruritus.

Obat ini tersedia dalam berbagai potensi:

- ringan,
- sedang,
- kuat,
- hingga sangat kuat.

Contoh:

- hydrocortisone,
- betamethasone,
- mometasone,
- clobetasol propionate.

b) Kortikosteroid Sistemik

Kortikosteroid oral atau injeksi jarang digunakan secara rutin pada CKD-associated pruritus karena risiko efek samping yang tinggi.

Contoh:

- prednisone,
- methylprednisolone,
- dexamethasone.

Penggunaan sistemik biasanya hanya dipertimbangkan pada:

- inflamasi berat,
- penyakit autoimun penyerta,
- atau kondisi dermatologis tertentu.

5. Penggunaan Kortikosteroid Topikal pada Uremic Pruritus

a) Indikasi

Kortikosteroid topikal terutama digunakan bila terdapat:

- inflamasi kulit lokal,
- dermatitis akibat garukan,
- prurigo nodularis,
- likenifikasi,
- atau ekskoriasi berat.

Pada pasien dengan kulit sangat kering tanpa inflamasi, emolien lebih diutamakan dibanding kortikosteroid.

b) Cara Kerja Lokal

Aplikasi topikal memungkinkan obat bekerja langsung pada area kulit yang mengalami inflamasi sehingga:

- efek lokal lebih optimal,
- dan efek sistemik lebih minimal.

Kortikosteroid topikal membantu:

- menurunkan inflamasi epidermis,
- memperbaiki kerusakan *skin barrier*,
- dan mengurangi aktivasi saraf perifer.

c) Kombinasi dengan Emolien

Kortikosteroid topikal sering dikombinasikan dengan:

- pelembap,
- emolien,
- atau bahan antiinflamasi lain.

Emolien membantu:

- memperbaiki hidrasi kulit,
- mengurangi xerosis,
- dan meningkatkan efektivitas terapi.

6. Keterbatasan Kortikosteroid pada Uremic Pruritus

Walaupun dapat membantu mengurangi inflamasi kulit, kortikosteroid memiliki keterbatasan dalam tata laksana CKD-associated pruritus.

a) Tidak Menargetkan Seluruh Mekanisme Patogenesis

Kortikosteroid terutama bekerja pada inflamasi, sedangkan uremic pruritus juga melibatkan:

- neuropati,
- gangguan opioid,
- toksin uremik,
- dan stres oksidatif.

Akibatnya, kortikosteroid sering tidak cukup efektif sebagai terapi tunggal.

b) Efek Sementara

Perbaikan pruritus biasanya bersifat sementara dan dapat kambuh setelah penghentian terapi.

c) Kurang Efektif pada Pruritus Tanpa Inflamasi Kulit

Pada pasien tanpa lesi inflamatorik, manfaat kortikosteroid sering minimal.

7. Efek Samping Kortikosteroid

a) Efek Samping Topikal

Penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan:

- atrofi kulit,
- telangiektasis,
- striae,
- hipopigmentasi,
- infeksi sekunder,
- dan penipisan epidermis.

Penggunaan potensi tinggi secara berlebihan dapat memperburuk kerusakan *skin barrier*.

b) Efek Samping Sistemik

Kortikosteroid sistemik dapat menyebabkan:

- hiperglikemia,
- hipertensi,
- retensi cairan,
- osteoporosis,

- immunosupresi,
- dan gangguan adrenal.

Pada pasien PGK, efek samping ini dapat memperburuk kondisi klinis sehingga penggunaan sistemik harus sangat hati-hati.

8. Pertimbangan Penggunaan pada Pasien PGK

Pada pasien PGK, penggunaan kortikosteroid harus mempertimbangkan:

- luas area aplikasi,
- durasi penggunaan,
- risiko infeksi,
- dan kondisi kulit pasien.

Prinsip penggunaan yang dianjurkan:

- gunakan potensi terendah yang efektif,
- durasi sesingkat mungkin,
- dan evaluasi berkala terhadap respons terapi.

9. Posisi Kortikosteroid dalam Tata Laksana Modern

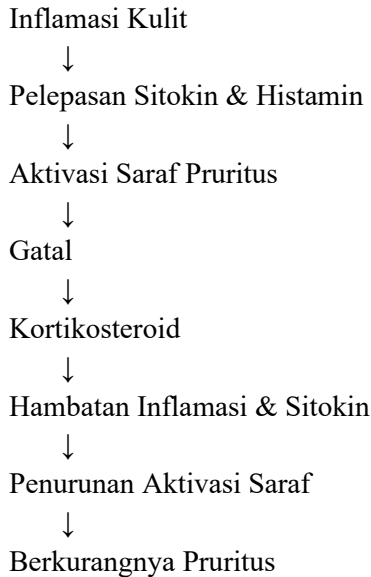
Dalam tata laksana modern CKD-associated pruritus, kortikosteroid bukan terapi utama jangka panjang, tetapi memiliki peran sebagai:

- terapi tambahan,
- pengendali inflamasi kulit lokal,
- dan terapi lesi sekunder akibat garukan.

Kortikosteroid lebih efektif bila digunakan bersama:

- emolien,
- gabapentin,
- fototerapi,
- atau terapi lain berbasis mekanisme.

10. Ringkasan Mekanisme Kortikosteroid



Secara keseluruhan, kortikosteroid merupakan terapi antiinflamasi yang dapat membantu mengurangi pruritus pada pasien CKD-associated pruritus, terutama bila disertai inflamasi kulit dan kerusakan akibat garukan. Namun karena mekanisme uremic pruritus bersifat multifaktorial, kortikosteroid memiliki efektivitas terbatas bila digunakan sebagai terapi tunggal. Oleh karena itu, penggunaannya lebih tepat sebagai bagian dari pendekatan terapi multimodal yang menargetkan berbagai jalur patogenesis pruritus secara bersamaan.

5.3 Antidepresan dan Gabapentin

1. Pendahuluan

Perkembangan pemahaman mengenai patogenesis *chronic kidney disease-associated pruritus* (CKD-aP) menunjukkan bahwa mekanisme pruritus tidak hanya melibatkan inflamasi dan histamin, tetapi juga berkaitan erat dengan:

- gangguan neurologis,
- sensitisasi saraf,
- disfungsi neurotransmitter,
- dan perubahan sistem saraf pusat.

Temuan tersebut menjadi dasar penggunaan obat-obatan neuromodulator seperti gabapentin, pregabalin, dan beberapa antidepresan dalam tata laksana uremic pruritus. Obat-obatan ini bekerja dengan memodulasi transmisi impuls saraf dan mengurangi sensitisasi neuron pruritus. Saat ini, gabapentin dan pregabalin termasuk terapi yang paling banyak direkomendasikan untuk CKD-associated pruritus sedang hingga berat, terutama pada pasien dengan:

- gangguan tidur,
- pruritus kronik persisten,
- dan gejala neuropatik.

Sementara itu, antidepresan tertentu juga digunakan karena memiliki efek:

- antipruritus,
- sedatif,
- anxiolitik,
- dan modulasi neurotransmitter.

2. Gabapentin

a) Pengertian Gabapentin

Gabapentin merupakan analog asam gamma-aminobutirat (GABA) yang awalnya dikembangkan sebagai obat antiepilepsi. Namun, obat ini juga efektif dalam menangani:

- nyeri neuropatik,
- gangguan sensorik,
- dan pruritus kronik.

Pada CKD-associated pruritus, gabapentin digunakan karena mampu menurunkan hiperaktivitas saraf yang berperan dalam transmisi sensasi gatal.

b) Mekanisme Kerja Gabapentin

Walaupun merupakan analog GABA, gabapentin tidak bekerja langsung pada reseptor GABA.

Gabapentin bekerja dengan berikatan pada subunit $\alpha 2\delta$ kanal kalsium voltase-gated di neuron.

Efek tersebut menyebabkan:

- penurunan masuknya ion kalsium,
- penurunan pelepasan neurotransmitter eksitatorik,
- dan penghambatan transmisi impuls saraf.

Akibatnya:

- sensitisasi neuron menurun,
- transmisi sinyal gatal berkurang,
- dan persepsi pruritus menjadi lebih ringan.

c) Efek Gabapentin pada Uremic Pruritus

Gabapentin membantu mengurangi pruritus melalui beberapa mekanisme:

1) Mengurangi Sensitisasi Saraf

Pada PGK terjadi hiperaktivitas neuron akibat:

- toksin uremik,
- inflamasi,
- dan neuropati perifer.

Gabapentin membantu:

- menurunkan eksitabilitas neuron,
- mengurangi impuls pruritus,
- dan memperbaiki gangguan sensorik.

2) Menghambat Transmisi Neurogenik

Gabapentin menurunkan pelepasan neurotransmitter seperti:

- glutamat,
- substansi P,
- dan CGRP (*calcitonin gene-related peptide*).

Mediator tersebut berperan dalam transmisi sensasi gatal dan inflamasi neurogenik.

3) Memperbaiki Gangguan Tidur

Pruritus kronik sering menyebabkan:

- insomnia,
- kelelahan,
- dan penurunan kualitas hidup.

Efek sedatif ringan gabapentin membantu:

- memperbaiki tidur,
- mengurangi frekuensi terbangun akibat gatal,
- dan meningkatkan kenyamanan pasien.

d) Efektivitas Gabapentin

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa gabapentin efektif dalam:

- menurunkan intensitas pruritus,
- mengurangi gangguan tidur,
- dan meningkatkan kualitas hidup pasien hemodialisis.

Gabapentin sering memberikan hasil lebih baik dibanding antihistamin karena:

- mekanisme CKD-associated pruritus lebih dominan neuropatik dan neuroinflamatorik dibanding histaminergik.

Gabapentin terutama efektif pada:

- pruritus sedang hingga berat,
- pruritus nokturnal,
- dan pruritus persisten.

e) Dosis dan Penggunaan Gabapentin pada PGK

Karena diekskresikan melalui ginjal, gabapentin memerlukan penyesuaian dosis pada pasien PGK.

Pada pasien hemodialisis, gabapentin biasanya diberikan:

- dosis rendah,
- setelah sesi dialisis,
- dan ditingkatkan secara bertahap sesuai toleransi.

Pendekatan ini penting untuk mencegah:

- akumulasi obat,
- sedasi berlebihan,
- dan toksisitas neurologis.

f) Efek Samping Gabapentin

Efek samping yang sering ditemukan:

- kantuk,
- pusing,
- kelelahan,
- gangguan keseimbangan,
- dan somnolen.

Pada dosis tinggi atau akumulasi obat dapat terjadi:

- kebingungan,
- tremor,
- mioklonus,
- dan gangguan kognitif.

Karena itu pemantauan ketat diperlukan terutama pada pasien usia lanjut.

3. Pregabalin

Pregabalin memiliki mekanisme kerja yang mirip dengan gabapentin, tetapi:

- absorpsi lebih stabil,
- bioavailabilitas lebih tinggi,
- dan onset kerja lebih cepat.

Pregabalin juga efektif mengurangi:

- pruritus,
- gangguan tidur,
- dan gejala neuropatik.

Namun, biaya pregabalin umumnya lebih tinggi dibanding gabapentin.

4. Antidepresan dalam Tata Laksana Pruritus

a) Dasar Penggunaan Antidepresan

Pruritus kronik memiliki hubungan erat dengan:

- sistem neurotransmitter,
- gangguan psikologis,
- insomnia,
- dan sensitisasi saraf pusat.

Karena itu beberapa antidepresan digunakan sebagai terapi tambahan pada CKD-associated pruritus.

Efek antipruritus antidepresan berkaitan dengan:

- modulasi serotonin dan norepinefrin,
- efek sedatif,
- dan penghambatan transmisi sensorik.

b) Jenis Antidepresan yang Digunakan

1. Mirtazapine

Mirtazapine merupakan antidepresan yang paling sering digunakan pada pruritus kronik.

Mekanisme:

- antagonis reseptor H1,
- modulasi serotonin,
- dan efek sedatif sentral.

Manfaat:

- mengurangi pruritus nokturnal,
- memperbaiki kualitas tidur,
- mengurangi kecemasan,
- dan meningkatkan nafsu makan.

Mirtazapine sering bermanfaat pada pasien:

- dengan insomnia,
- penurunan berat badan,
- atau gangguan psikologis akibat pruritus kronik.

2. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)

Contoh:

- sertraline,
- paroxetine,
- fluoxetine.

SSRI membantu mengurangi pruritus melalui:

- modulasi serotonin,
- pengaruh terhadap sistem saraf pusat,
- dan efek terhadap persepsi sensorik.

Sertraline cukup sering digunakan pada pruritus kronik terkait penyakit sistemik.

3. Tricyclic Antidepressant (TCA)

Contoh:

- amitriptyline,
- doxepin.

Doxepin memiliki efek antihistamin kuat sehingga dapat membantu pruritus.

Namun TCA memiliki efek samping lebih besar seperti:

- sedasi berat,
- hipotensi,
- dan efek antikolinergik.

c) Hubungan Pruritus dan Faktor Psikologis

Pruritus kronik sering menyebabkan:

- stres,
- kecemasan,
- depresi,
- gangguan tidur,
- dan penurunan kualitas hidup.

Sebaliknya, kondisi psikologis juga dapat memperberat persepsi gatal melalui:

- sensitisasi sentral,
- peningkatan fokus terhadap sensasi tubuh,
- dan gangguan regulasi neurotransmiter.

Karena itu, terapi yang memperbaiki kondisi psikologis sering membantu mengurangi intensitas pruritus.

d) Pendekatan Kombinasi Gabapentin dan Antidepresan

Pada pasien tertentu, gabapentin dapat dikombinasikan dengan:

- antidepresan,
- emolien,
- fototerapi,
- atau terapi lain.

Pendekatan kombinasi membantu menargetkan:

- neuropati,
- inflamasi,
- gangguan tidur,
- dan aspek psikologis secara bersamaan.

e) Keterbatasan dan Kehati-hatian

Walaupun efektif, penggunaan gabapentin dan antidepresan harus memperhatikan:

- fungsi ginjal,
- usia pasien,
- risiko sedasi,
- interaksi obat,
- dan komorbiditas.

Terapi harus dimulai dari dosis rendah dan dievaluasi secara berkala.

f) Posisi dalam Tata Laksana Modern

Saat ini gabapentin dan pregabalin dianggap sebagai salah satu terapi paling efektif untuk CKD-associated pruritus sedang hingga berat, terutama bila terdapat:

- komponen neuropatik,
- pruritus nokturnal,
- dan gangguan tidur.

Antidepresan lebih sering digunakan sebagai:

- terapi tambahan,
- terapi pasien dengan gangguan psikologis,
- atau terapi pruritus refrakter.

5.4 Fototerapi

1. Pendahuluan

Fototerapi merupakan salah satu modalitas terapi nonfarmakologis yang digunakan dalam berbagai penyakit kulit inflamatorik dan pruritik, termasuk *chronic kidney disease-associated pruritus* (CKD-aP). Terapi ini menggunakan paparan sinar ultraviolet (*ultraviolet/UV*)

dengan panjang gelombang tertentu untuk menghasilkan efek biologis pada kulit dan sistem imun.

Pada uremic pruritus, fototerapi digunakan terutama pada pasien dengan:

- pruritus sedang hingga berat,
- pruritus kronik yang tidak responsif terhadap terapi konvensional,
- atau pasien yang mengalami keterbatasan penggunaan obat sistemik.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa fototerapi, terutama *narrowband ultraviolet B* (NB-UVB), dapat membantu:

- menurunkan intensitas gatal,
- memperbaiki kualitas tidur,
- dan meningkatkan kualitas hidup pasien penyakit ginjal kronik (PGK).

Efektivitas fototerapi diduga berkaitan dengan kemampuannya memodulasi:

- inflamasi,
- aktivitas sistem imun,
- mediator pruritogenik,
- dan fungsi saraf kulit.

2. Dasar Penggunaan Fototerapi pada Uremic Pruritus

Patogenesis CKD-associated pruritus melibatkan:

- inflamasi kronik,
- aktivasi sel mast,
- pelepasan sitokin proinflamasi,
- sensitisasi saraf perifer,
- dan gangguan *skin barrier*.

Fototerapi bekerja pada berbagai jalur tersebut secara simultan sehingga dianggap sesuai untuk pendekatan terapi multifaktorial.

Selain itu, fototerapi memiliki keuntungan:

- tidak bergantung pada eliminasi ginjal,
- minim interaksi obat,
- dan relatif aman bila dilakukan dengan pengawasan yang tepat.

3. Jenis Fototerapi

a) Ultraviolet B (UVB)

UVB memiliki panjang gelombang sekitar 280–320 nm dan merupakan jenis fototerapi yang paling banyak digunakan untuk uremic pruritus.

b) Narrowband UVB (NB-UVB)

NB-UVB menggunakan panjang gelombang sekitar 311–313 nm dan saat ini menjadi pilihan utama karena:

- efektivitas tinggi,
- efek samping lebih rendah,
- dan tolerabilitas lebih baik.

NB-UVB dianggap sebagai modalitas fototerapi paling efektif pada CKD-associated pruritus.

c) Broadband UVB (BB-UVB)

BB-UVB merupakan bentuk UVB generasi lama dengan spektrum lebih luas.

Walaupun efektif, penggunaannya mulai berkurang karena:

- risiko eritema lebih tinggi,
- dan efek samping kulit lebih besar dibanding NB-UVB.

d) Ultraviolet A (UVA)

UVA memiliki panjang gelombang 320–400 nm.

Terapi UVA kadang dikombinasikan dengan fotosensitizer (*psoralen*) menjadi PUVA (*psoralen ultraviolet A*).

Namun pada uremic pruritus, penggunaan PUVA lebih terbatas karena:

- risiko efek samping lebih tinggi,
- dan efektivitasnya tidak lebih baik dibanding NB-UVB.

4. Mekanisme Kerja Fototerapi

a) Modulasi Sistem Imun

Fototerapi membantu menekan aktivasi sistem imun kulit.

Paparan UV menyebabkan:

- penurunan aktivitas limfosit T,
- penurunan jumlah sel mast,
- dan penurunan pelepasan sitokin proinflamasi.

Akibatnya:

- inflamasi kulit menurun,
- mediator pruritogenik berkurang,
- dan aktivasi saraf gatal menjadi lebih rendah.

b) Penurunan Sitokin Proinflamasi

Fototerapi membantu mengurangi produksi:

- IL-2,
- IL-6,
- TNF- α ,
- dan mediator inflamasi lainnya.

Beberapa penelitian juga menunjukkan penurunan mediator yang berkaitan dengan pruritus kronik seperti IL-31.

c) Efek terhadap Saraf Kulit

Paparan UV dapat memengaruhi:

- densitas serabut saraf kulit,
- sensitivitas neuron sensorik,
- dan transmisi impuls pruritus.

Efek ini membantu mengurangi sensitisasi saraf perifer yang berperan pada uremic pruritus.

d) Pengaruh terhadap Sel Mast dan Histamin

Fototerapi membantu:

- menurunkan jumlah sel mast aktif,
- mengurangi degranulasi,
- dan menekan pelepasan histamin.

Hal ini membantu mengurangi komponen inflamasi dan pruritogenik pada kulit.

e) Perbaikan Skin Barrier

Fototerapi juga dapat membantu:

- memperbaiki diferensiasi epidermis,
- meningkatkan fungsi sawar kulit,
- dan mengurangi inflamasi sekunder akibat garukan.

5. Efektivitas Fototerapi pada Uremic Pruritus

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa NB-UVB efektif dalam mengurangi intensitas pruritus, memperbaiki kualitas tidur, dan meningkatkan kualitas hidup pasien hemodialisis.

Perbaikan biasanya mulai terlihat setelah beberapa minggu terapi, dengan sesi rutin 2–3 kali per minggu.

Pada sebagian pasien, efek terapi dapat bertahan beberapa minggu hingga bulan setelah penghentian terapi.

6. Protokol Terapi

Walaupun protokol dapat berbeda antar pusat layanan, NB-UVB umumnya diberikan 2–3 kali per minggu, dengan peningkatan dosis bertahap sesuai toleransi kulit.

Durasi terapi biasanya berlangsung beberapa minggu hingga beberapa bulan, tergantung respons pasien.

Selama terapi diperlukan pemantauan terhadap:

- eritema,
- sensitivitas kulit,

- dan efek samping lain.
- 7. **Indikasi Fototerapi pada CKD-Associated Pruritus**
Fototerapi terutama dipertimbangkan pada:
 - pruritus sedang hingga berat,
 - pruritus refrakter,
 - intoleransi terhadap terapi sistemik,
 - atau pasien dengan kualitas hidup sangat terganggu.

NB-UVB juga sering digunakan bila:

- antihistamin tidak efektif,
 - gabapentin tidak ditoleransi,
 - atau pasien memiliki banyak komorbiditas.
8. **Kelebihan Fototerapi**

Beberapa kelebihan fototerapi antara lain:

1. Noninvasif
2. Tidak bergantung pada fungsi ginjal
3. Dapat menargetkan inflamasi dan saraf sekaligus
4. Minim interaksi obat
5. Efektif pada pruritus refrakter

- 9. **Keterbatasan Fototerapi**

Walaupun efektif, fototerapi memiliki beberapa keterbatasan:

- a) **Mebutuhkan Fasilitas Khusus**

Terapi harus dilakukan di fasilitas dengan alat fototerapi dan tenaga terlatih.

- b) **Mebutuhkan Kunjungan Berulang**

Pasien harus datang beberapa kali setiap minggu sehingga dapat menjadi kendala logistik.

- c) **Respons Tidak Selalu Permanen**

Pada sebagian pasien, pruritus dapat kambuh setelah terapi dihentikan.

- d) **Tidak Menargetkan Semua Mekanisme**

Walaupun bekerja pada banyak jalur, fototerapi tidak secara langsung mengatasi:

- toksin uremik,
- gangguan metabolisme mineral,
- atau disfungsi opioid.

10. Efek Samping Fototerapi

a) Efek Samping Jangka Pendek

- Eritema
- Kulit kering
- Sensasi terbakar ringan
- Hiperpigmentasi sementara

b) Efek Samping Jangka Panjang

Paparan UV jangka panjang dapat meningkatkan risiko:

- penuaan kulit,
- kerusakan DNA,
- dan kanker kulit.

Namun risiko ini lebih rendah pada NB-UVB dibanding PUVA.

c) Kontraindikasi dan Kehati-hatian

Fototerapi harus digunakan hati-hati pada pasien dengan:

- riwayat kanker kulit,
- fotosensitivitas,
- lupus eritematosus,
- atau penggunaan obat fotosensitif.

Pemantauan rutin kondisi kulit sangat penting selama terapi.

11. Posisi Fototerapi dalam Tata Laksana Modern

Dalam pendekatan modern CKD-associated pruritus, NB-UVB dianggap sebagai salah satu terapi efektif untuk:

- pruritus kronik persisten,
- pruritus refrakter,

- dan pasien yang tidak responsif terhadap terapi farmakologis.

Fototerapi sering dikombinasikan dengan:

- emolien,
- optimalisasi dialisis,
- gabapentin,
- atau terapi lain berbasis mekanisme.

Pendekatan kombinasi memberikan hasil yang lebih baik dibanding terapi tunggal.

Terapi	Mekanisme Utama	Target Patogenesis	Kelebihan	Keterbatasan / Efek Samping	Posisi dalam Tata Laksana
Antihistamin	Menghambat reseptor histamin (terutama H1) sehingga mengurangi transmisi sinyal gatal	Jalur histamin dan aktivasi sel mast	Mudah diperoleh, membantu pruritus ringan, efek sedatif membantu tidur	Efektivitas terbatas pada CKD-aP, kantuk, mulut kering, hipotensi, risiko jatuh pada lansia	Terapi simptomatik tambahan, terutama bila ada gangguan tidur atau komponen alergi

Kortikosteroid Topikal	Menekan inflamasi dan produksi sitokin proinflamasi	Inflamasi kulit dan aktivasi imun lokal	Mengurangi eritema, ekskoriasi, dermatitis, dan inflamasi lokal	Atrofi kulit, hipopigmentasi, striae, tidak efektif sebagai monoterapi	Terapi tambahan pada lesi inflamatorik atau kerusakan kulit akibat garukan
Gabapentin	Menghambat eksitabilitas neuron melalui subunit $\alpha 2\delta$ kanal kalsium	Neuropati dan sensitisasi saraf	Sangat efektif pada pruritus sedang–berat, memperbaiki tidur, menurunkan pruritus nokturnal	Kantuk, pusing, sedasi, perlu penyesuaian dosis pada PGK	Salah satu terapi utama CKD-aP sedang–berat
Pregabalin	Mirip gabapentin, menurunkan transmisi impuls saraf	Neuropati dan sensitisasi saraf	Onset lebih cepat, bioavailabilitas lebih baik	Sedasi, pusing, biaya lebih tinggi	Alternatif gabapentin pada pruritus refrakter
Antidepresan (Mirtazapine, SSRI, TCA)	Modulasi serotonin dan neurotransmitter sentral, efek sedatif	Sensitisasi sentral dan faktor psikologis	Membantu insomnia, kecemasan, depresi, dan pruritus nokturnal	Sedasi, hipotensi, efek antikolinergik, interaksi obat	Terapi tambahan pada pasien dengan gangguan psikologis atau tidur

Fototerapi NB-UVB	Menurunkan inflamasi, aktivitas sel mast, dan sensitivitas saraf kulit	Inflamasi neuroimunologis dan aktivasi saraf perifer	Efektif pada pruritus refrakter, nonfarmakologis, minim interaksi obat	Membutuhkan fasilitas khusus, kunjungan rutin, risiko eritema dan hiperpigmentasi	Terapi efektif untuk
-------------------	--	--	--	---	----------------------

BAB 6

PENDEKATAN HERBAL DALAM TERAPI PRURITUS

6.1. Konsep fitoterapi

(a) Pengertian Fitoterapi

Fitoterapi merupakan pendekatan pengobatan yang menggunakan bahan alam terutama tanaman obat untuk tujuan pencegahan, pemeliharaan kesehatan, maupun terapi penyakit. Istilah fitoterapi berasal dari bahasa Yunani *phyton* yang berarti tumbuhan dan *therapeia* yang berarti pengobatan. Dalam praktik modern, fitoterapi tidak hanya berlandaskan penggunaan tradisional, tetapi juga didukung oleh penelitian ilmiah mengenai kandungan senyawa aktif, mekanisme kerja, efektivitas, serta keamanan penggunaannya.

Pada kasus pruritus, khususnya pruritus kronik seperti *uremic pruritus* pada pasien gagal ginjal kronik, fitoterapi menjadi salah satu pendekatan komplementer yang banyak dikembangkan karena terapi konvensional sering kali belum memberikan hasil optimal. Beberapa obat sintetik juga dapat menimbulkan efek samping seperti sedasi, gangguan gastrointestinal, hingga ketergantungan pada penggunaan jangka panjang. Oleh karena itu, pemanfaatan tanaman herbal dipandang sebagai alternatif yang potensial karena memiliki efek multifungsi, relatif lebih aman, dan dapat digunakan sebagai terapi pendamping.

Fitoterapi dalam pruritus bertujuan untuk mengurangi rasa gatal melalui berbagai mekanisme, antara lain:

- Menghambat pelepasan mediator inflamasi
- Menurunkan stres oksidatif
- Memperbaiki kelembapan dan integritas kulit
- Menghambat aktivitas histamin
- Memodulasi sistem imun
- Memberikan efek menenangkan pada saraf perifer

Pendekatan ini menjadi semakin penting karena patogenesis pruritus bersifat kompleks dan melibatkan interaksi antara sistem imun, saraf, inflamasi, dan gangguan fungsi kulit.

(b) Prinsip Dasar Fitoterapi pada Pruritus

Dalam penerapannya, fitoterapi untuk pruritus memiliki beberapa prinsip dasar, yaitu:

a. Pendekatan Holistik

Fitoterapi tidak hanya berfokus pada gejala gatal, tetapi juga mempertimbangkan kondisi tubuh secara keseluruhan. Pada pasien gagal ginjal kronik misalnya, terapi herbal diarahkan tidak hanya untuk mengurangi pruritus, tetapi juga membantu memperbaiki inflamasi sistemik, kualitas tidur, kecemasan, dan kualitas hidup pasien.

b. Penggunaan Senyawa Bioaktif Alami

Tanaman obat mengandung berbagai metabolit sekunder seperti:

- Flavonoid
- Alkaloid
- Saponin
- Tanin
- Terpenoid
- Polifenol

Senyawa-senyawa tersebut diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi, antihistamin, antioksidan, dan imunomodulator yang berperan dalam pengurangan pruritus.

c. Efek Multitarget

Berbeda dengan obat sintetik yang sering bekerja pada satu target spesifik, herbal umumnya memiliki efek multitarget. Sebagai contoh, lidah buaya (*Aloe vera*) tidak hanya memberikan efek antiinflamasi, tetapi juga meningkatkan hidrasi kulit, mempercepat regenerasi jaringan, dan memberikan sensasi dingin yang membantu mengurangi rasa gatal.

d. Keamanan Penggunaan Jangka Panjang

Beberapa herbal memiliki tingkat keamanan yang relatif baik untuk penggunaan jangka panjang apabila digunakan dalam dosis yang tepat. Hal ini penting pada pruritus kronik yang memerlukan terapi berkelanjutan.

(c) Mekanisme Kerja Herbal dalam Mengatasi Pruritus

Tanaman herbal dapat bekerja melalui beberapa mekanisme biologis yang berkaitan dengan patogenesis pruritus.

a. Aktivitas Antiinflamasi

Inflamasi kronik berperan besar dalam timbulnya pruritus. Herbal tertentu mampu menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti:

- Interleukin-6 (IL-6)
- Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)
- Interleukin-31 (IL-31)

Penghambatan mediator inflamasi tersebut dapat menurunkan stimulasi saraf gatal pada kulit.

b. Aktivitas Antioksidan

Stres oksidatif diketahui memperburuk inflamasi dan kerusakan kulit pada pasien pruritus kronik. Senyawa flavonoid dan polifenol dari tanaman herbal mampu menangkap radikal bebas dan melindungi sel kulit dari kerusakan oksidatif.

c. Efek Antihistamin

Beberapa tanaman memiliki kemampuan menghambat pelepasan histamin dari sel mast sehingga dapat mengurangi sensasi gatal.

d. Perbaikan Skin Barrier

Kulit kering (*xerosis*) merupakan faktor penting penyebab pruritus terutama pada pasien gagal ginjal kronik. Herbal yang bersifat emolien dan humektan membantu mempertahankan kelembapan kulit serta memperbaiki fungsi sawar kulit.

e. Modulasi Sistem Saraf

Sebagian tanaman herbal memiliki efek sedatif ringan dan neuroprotektif yang membantu menurunkan sensitivitas saraf terhadap rangsangan gatal.

(d) Keunggulan dan Keterbatasan Fitoterapi

Keunggulan Fitoterapi

1. Berasal dari bahan alami
2. Memiliki efek multitarget
3. Relatif lebih aman
4. Dapat digunakan sebagai terapi komplementer
5. Memiliki efek tambahan seperti antioksidan dan pelembap kulit

Keterbatasan Fitoterapi

1. Variabilitas kandungan senyawa aktif
2. Standarisasi bahan yang belum seragam
3. Bukti klinis beberapa herbal masih terbatas

4. Potensi interaksi dengan obat konvensional
5. Dosis dan bentuk sediaan belum sepenuhnya baku

Karena itu, penggunaan fitoterapi perlu memperhatikan kualitas bahan, dosis, metode ekstraksi, serta keamanan penggunaan terutama pada pasien dengan penyakit kronik.

(e) Perkembangan Penelitian Herbal untuk Pruritus

Penelitian mengenai herbal antipruritik berkembang pesat dalam beberapa tahun terakhir. Berbagai tanaman telah diteliti baik secara *in vitro*, *in vivo*, maupun uji klinis. Fokus penelitian meliputi:

- Identifikasi senyawa aktif
- Mekanisme molekuler
- Formulasi sediaan topikal
- Kombinasi herbal
- Uji efektivitas klinis

Beberapa tanaman yang banyak diteliti dalam terapi pruritus antara lain:

- Lidah buaya (*Aloe vera*)
- Kunyit (*Curcuma longa*)
- Chamomile (*Matricaria chamomilla*)
- Mint (*Mentha piperita*)
- Oat (*Avena sativa*)
- Green tea (*Camellia sinensis*)

Pengembangan fitoterapi modern juga diarahkan pada teknologi formulasi seperti nanoemulsi, hidrogel, dan mikroenkapsulasi untuk meningkatkan stabilitas serta penetrasi senyawa aktif ke kulit.

(f) Integrasi Fitoterapi dengan Terapi Konvensional

Fitoterapi saat ini lebih banyak digunakan sebagai terapi komplementer dibandingkan terapi utama. Kombinasi antara terapi herbal dan terapi konvensional dapat memberikan efek sinergis dalam mengurangi pruritus, meningkatkan kenyamanan pasien, serta memperbaiki kualitas hidup.

Pada pasien gagal ginjal kronik, penggunaan herbal topikal seperti gel lidah buaya dapat dikombinasikan dengan:

- Emolien
- Antihistamin
- Fototerapi
- Optimalisasi hemodialisis
- Edukasi perawatan kulit

Namun demikian, integrasi terapi harus dilakukan secara rasional dan berbasis bukti ilmiah untuk menghindari interaksi obat maupun efek samping yang tidak diinginkan.

6.2. Tanaman dengan Aktivitas Antipruritik

Pemanfaatan tanaman obat dalam mengatasi pruritus telah dilakukan sejak lama dalam berbagai sistem pengobatan tradisional, seperti pengobatan tradisional Tiongkok, Ayurveda, maupun jamu tradisional Indonesia. Seiring berkembangnya ilmu pengetahuan, berbagai penelitian modern mulai membuktikan bahwa sejumlah tanaman memiliki aktivitas antipruritik melalui kandungan senyawa bioaktifnya.

Aktivitas antipruritik merupakan kemampuan suatu bahan untuk mengurangi atau menghambat sensasi gatal melalui berbagai mekanisme biologis. Mekanisme tersebut meliputi penghambatan mediator inflamasi, penurunan pelepasan histamin, perlindungan terhadap stres oksidatif, perbaikan

fungsi sawar kulit (*skin barrier*), hingga modulasi sistem saraf yang berperan dalam transmisi rasa gatal.

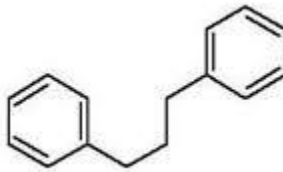
Tanaman herbal memiliki potensi besar dalam terapi pruritus karena umumnya mengandung kombinasi berbagai senyawa aktif yang bekerja secara sinergis. Berbeda dengan obat sintetis yang biasanya memiliki satu target utama, herbal mampu memberikan efek multitarget sehingga lebih sesuai untuk kondisi pruritus kronik yang memiliki patogenesis kompleks.

Berbagai golongan senyawa metabolit sekunder yang berperan dalam aktivitas antipruritik antara lain:

a. Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang banyak ditemukan pada tanaman obat. Senyawa ini memiliki aktivitas:

- Antiinflamasi
- Antioksidan
- Antihistamin
- Imunomodulator

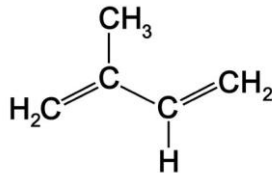


Gambar 8. Struktur flavonoid

Flavonoid mampu menghambat pelepasan sitokin proinflamasi dan menstabilkan sel mast sehingga pelepasan histamin dapat ditekan. Contoh flavonoid yang banyak diteliti adalah quercetin, kaempferol, dan apigenin.

b. Terpenoid dan Minyak Atsiri

Golongan terpenoid dan minyak atsiri memiliki efek menenangkan, antiinflamasi, serta memberikan sensasi dingin pada kulit yang membantu mengurangi rasa gatal. Beberapa minyak atsiri juga memiliki aktivitas antimikroba yang penting untuk mencegah infeksi sekunder akibat garukan berlebihan.



Gambar 9. Struktur Terpenoid

c. Saponin

Saponin berperan dalam meningkatkan hidrasi kulit dan mempercepat regenerasi jaringan. Selain itu, saponin juga diketahui memiliki efek antiinflamasi dan membantu memperbaiki kerusakan kulit akibat pruritus kronik.

d. Tanin

Tanin memiliki sifat astringen yang membantu melindungi permukaan kulit dan mengurangi iritasi. Aktivitas antioksidan tanin juga membantu menekan kerusakan jaringan akibat stres oksidatif.

e. Alkaloid

Beberapa alkaloid memiliki efek terhadap sistem saraf perifer sehingga dapat membantu menurunkan transmisi sensasi gatal.

a. Faktor yang Mempengaruhi Efektivitas Herbal Antipruritik

Efektivitas tanaman herbal dalam mengatasi pruritus dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain:

a. Jenis dan Kandungan Senyawa Aktif

Setiap tanaman memiliki komposisi metabolit sekunder yang berbeda sehingga aktivitas farmakologinya juga berbeda.

b. Metode Ekstraksi

Metode ekstraksi menentukan jumlah dan stabilitas senyawa aktif yang diperoleh. Ekstraksi menggunakan pelarut tertentu dapat meningkatkan aktivitas antipruritik karena mampu menarik senyawa bioaktif spesifik.

c. Bentuk Sediaan

Herbal antipruritik dapat diformulasikan dalam berbagai bentuk seperti:

- Gel
- Krim
- Salep
- Lotion
- Minyak
- Teh herbal
- Kapsul

Pada kasus pruritus kulit, sediaan topikal sering lebih efektif karena bekerja langsung pada area yang mengalami gatal.

d. Tingkat Keparahan Pruritus

Respons terapi herbal dapat berbeda pada setiap pasien tergantung penyebab dan tingkat keparahan pruritus.

e. Kombinasi dengan Terapi Lain

Herbal sering digunakan bersamaan dengan terapi konvensional untuk meningkatkan efektivitas terapi secara keseluruhan.

b. Pendekatan Modern dalam Pengembangan Herbal Antipruritik

Perkembangan teknologi farmasi turut mendukung peningkatan efektivitas tanaman herbal dalam terapi pruritus. Saat ini, penelitian tidak hanya berfokus pada identifikasi tanaman, tetapi juga pada:

- Isolasi senyawa aktif
- Standarisasi ekstrak
- Teknologi penghantaran obat
- Peningkatan penetrasi kulit
- Formulasi berbasis nanoteknologi
- Mikroenkapsulasi senyawa aktif

Pendekatan tersebut bertujuan untuk meningkatkan stabilitas, bioavailabilitas, dan efektivitas bahan herbal sehingga dapat memberikan hasil terapi yang lebih optimal.

c. Potensi Herbal sebagai Terapi Komplementer

Tanaman dengan aktivitas antipruritik umumnya digunakan sebagai terapi komplementer untuk membantu mengurangi gejala gatal, memperbaiki kualitas tidur, mengurangi stres akibat pruritus kronik, dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Penggunaan herbal juga menjadi pilihan menarik terutama pada pasien yang mengalami efek samping terapi konvensional atau memerlukan terapi jangka panjang. Meskipun demikian, penggunaan tanaman herbal tetap harus memperhatikan aspek keamanan, kualitas bahan baku, dosis, serta kemungkinan interaksi dengan obat lain. Oleh karena itu, pemanfaatan herbal antipruritik sebaiknya didasarkan pada bukti ilmiah dan dilakukan secara rasional.

Setelah memahami konsep umum tanaman dengan aktivitas antipruritik, pembahasan berikutnya akan mengulas beberapa tanaman herbal yang telah banyak diteliti dan digunakan dalam terapi pruritus.

a. Lidah buaya (*Aloe vera*)

1) Deskripsi Tanaman

Lidah buaya (*Aloe vera*) merupakan salah satu tanaman herbal yang paling banyak digunakan dalam pengobatan tradisional maupun modern, terutama untuk berbagai gangguan kulit. Tanaman ini termasuk dalam famili *Asphodelaceae* dan dikenal memiliki daun tebal berdaging yang mengandung gel bening kaya senyawa bioaktif.

Gel lidah buaya telah lama dimanfaatkan sebagai pelembap alami, penyembuh luka, antiinflamasi, serta penenang kulit. Dalam terapi pruritus, lidah buaya menjadi salah satu herbal yang potensial karena mampu bekerja melalui berbagai mekanisme sekaligus, terutama pada kondisi kulit kering dan inflamasi kronik seperti *uremic pruritus* pada pasien gagal ginjal kronik.



Gambar 10. Aloevera

2) Kandungan Bioaktif Lidah Buaya

Farmakologis lidah buaya berasal dari berbagai senyawa bioaktif yang terkandung di dalam gel maupun lateksnya. Beberapa kandungan utama meliputi:

a) Polisakarida

Polisakarida utama pada lidah buaya adalah acemannan yang berperan dalam:

- Mempercepat regenerasi jaringan
- Meningkatkan hidrasi kulit
- Memodulasi sistem imun
- Mengurangi inflamasi

b) Flavonoid dan Polifenol

Senyawa ini memiliki aktivitas antioksidan yang membantu mengurangi stres oksidatif pada jaringan kulit.

c) Saponin

Saponin memiliki efek antiseptik dan membantu membersihkan kulit dari mikroorganisme penyebab iritasi.

d) Vitamin dan Mineral

Lidah buaya mengandung vitamin A, C, E, serta mineral seperti zinc dan magnesium yang mendukung kesehatan kulit.

e) Asam Amino dan Enzim

Komponen ini membantu proses regenerasi jaringan dan mempercepat penyembuhan kulit yang mengalami kerusakan akibat garukan.

3) Mekanisme Antipruritik Lidah Buaya

Lidah buaya memiliki aktivitas antipruritik melalui berbagai mekanisme biologis.

c) Efek Antiinflamasi

Gel lidah buaya mampu menghambat produksi mediator inflamasi seperti:

- Prostaglandin
- TNF- α
- IL-6

Penurunan mediator inflamasi membantu mengurangi stimulasi saraf gatal pada kulit.

d) Meningkatkan Hidrasi Kulit

Kulit kering (*xerosis*) merupakan salah satu faktor utama penyebab pruritus, terutama pada pasien gagal ginjal kronik. Polisakarida pada lidah buaya membantu mempertahankan kelembapan kulit dan memperbaiki fungsi *skin barrier*.

e) Efek Pendingin dan Menenangkan

Gel lidah buaya memberikan sensasi dingin yang membantu mengurangi rasa tidak nyaman dan sensasi gatal pada kulit.

f) Aktivitas Antioksidan

Senyawa flavonoid dan vitamin antioksidan membantu mengurangi kerusakan sel akibat radikal bebas dan inflamasi kronik.

g) Mempercepat Regenerasi Kulit

Lidah buaya membantu memperbaiki jaringan kulit yang rusak akibat garukan berulang sehingga dapat mencegah iritasi lebih lanjut.

4) Penggunaan Lidah Buaya pada Pruritus

Dalam terapi pruritus, lidah buaya umumnya digunakan dalam bentuk:

- Gel topikal
- Krim
- Lotion
- Salep
- Kombinasi dengan herbal lain

Sediaan topikal lebih sering digunakan karena memberikan efek langsung pada area kulit yang mengalami gatal. Gel lidah buaya juga mudah

diaplikasikan, memberikan efek dingin, serta relatif nyaman digunakan oleh pasien.

Pada pasien gagal ginjal kronik, penggunaan gel lidah buaya dilaporkan membantu:

- Mengurangi intensitas gatal
- Mengurangi kulit kering
- Meningkatkan kenyamanan pasien
- Memperbaiki kualitas tidur

5) Penelitian Lidah Buaya sebagai Antipruritik

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa lidah buaya memiliki potensi sebagai terapi komplementer untuk pruritus. Aktivitas antiinflamasi, pelembap, dan penyembuh luka menjadikan tanaman ini efektif dalam mengurangi gejala gatal pada berbagai kondisi kulit.

Beberapa penelitian klinis menunjukkan bahwa penggunaan gel lidah buaya secara rutin dapat:

- Menurunkan skor pruritus
- Mengurangi iritasi kulit
- Memperbaiki hidrasi kulit
- Mengurangi frekuensi garukan

Selain itu, kombinasi lidah buaya dengan bahan herbal lain seperti daun mint mulai banyak diteliti untuk meningkatkan efek antipruritik melalui kombinasi efek pendingin, antiinflamasi, dan pelembap.

6) Keunggulan Lidah Buaya dalam Terapi Pruritus

Lidah buaya memiliki beberapa keunggulan dibandingkan terapi topikal lainnya, yaitu:

1. Memberikan efek multitarget
2. Bersifat alami dan relatif aman
3. Memiliki efek pelembap yang baik
4. Mudah diformulasikan dalam berbagai sediaan

5. Biaya relatif terjangkau
6. Mudah diperoleh dan dibudidayakan

Keunggulan tersebut menjadikan lidah buaya sebagai salah satu tanaman herbal yang sangat potensial untuk dikembangkan dalam terapi pruritus kronik.

7) Keterbatasan dan Keamanan Penggunaan

Meskipun relatif aman, penggunaan lidah buaya tetap perlu memperhatikan beberapa hal:

- Risiko alergi pada individu sensitif
- Kontaminasi mikroba pada produk yang tidak steril
- Stabilitas gel yang mudah mengalami degradasi
- Variabilitas kandungan senyawa aktif berdasarkan metode ekstraksi dan budidaya

Penggunaan topikal umumnya lebih aman dibandingkan penggunaan oral, terutama pada pasien dengan penyakit kronik.

Lidah buaya (*Aloe vera*) merupakan tanaman herbal yang memiliki potensi besar sebagai terapi antipruritik. Kandungan bioaktifnya mampu bekerja melalui berbagai mekanisme seperti antiinflamasi, antioksidan, pelembap kulit, serta regenerasi jaringan. Efektivitasnya dalam mengurangi kulit kering dan inflamasi menjadikan lidah buaya sangat potensial digunakan sebagai terapi komplementer terutama pada pruritus kronik seperti *uremic pruritus*. Dengan dukungan penelitian ilmiah dan pengembangan formulasi modern, lidah buaya memiliki peluang besar untuk dikembangkan menjadi produk herbal antipruritik yang efektif dan aman.

- b. Daun mint
- 4) Deskripsi Tanaman

Daun mint (*Mentha piperita*) merupakan tanaman herbal aromatik dari famili Lamiaceae yang dikenal luas karena kandungan minyak atsirinya yang memberikan sensasi dingin dan menyegarkan. Tanaman ini banyak digunakan dalam bidang pangan, kosmetik, maupun pengobatan tradisional untuk mengatasi berbagai keluhan seperti gangguan pencernaan, sakit kepala, nyeri ringan, dan gangguan kulit.

Dalam terapi pruritus, daun mint memiliki potensi besar terutama karena efek pendingin dan menenangkan yang mampu membantu mengurangi sensasi gatal pada kulit. Penggunaan mint dalam bentuk minyak atsiri maupun ekstrak topikal telah banyak dikembangkan sebagai terapi komplementer pada berbagai kondisi pruritus.



Gambar 11. Daun Mint

5) Kandungan Bioaktif Daun Mint

Aktivitas farmakologis daun mint berasal dari berbagai senyawa bioaktif, terutama komponen minyak atsiri. Kandungan utama daun mint meliputi:

g) Menthol

Menthol merupakan komponen utama yang memberikan sensasi dingin khas pada daun mint. Senyawa ini memiliki aktivitas:

- Antipruritik
- Analgesik ringan
- Antiiritasi
- Efek pendingin kulit

h) Menthone

Menthone berkontribusi terhadap aroma khas mint dan memiliki efek relaksasi ringan.

i) Flavonoid

Daun mint mengandung flavonoid seperti luteolin dan eriocitrin yang berperan sebagai antioksidan dan antiinflamasi.

j) Tanin

Tanin membantu mengurangi iritasi dan melindungi permukaan kulit.

k) Minyak Atsiri

Minyak atsiri pada mint memiliki aktivitas antimikroba dan membantu memberikan efek relaksasi pada kulit.

6) Mekanisme Antipruritik Daun Mint

Daun mint bekerja melalui beberapa mekanisme yang berhubungan dengan penurunan sensasi gatal.

h) Aktivasi Reseptor Dingin (TRPM8)

Menthol bekerja dengan mengaktifasi reseptor dingin Transient Receptor Potential Melastatin 8 (TRPM8) pada kulit. Aktivasi reseptor ini menghasilkan sensasi dingin yang membantu mengalihkan persepsi rasa gatal.

i) Efek Analgesik Ringan

Menthol membantu menurunkan sensitivitas saraf perifer terhadap rangsangan gatal dan iritasi.

j) Aktivitas Antiinflamasi

Flavonoid dan komponen minyak atsiri mampu menghambat mediator inflamasi sehingga membantu mengurangi inflamasi kulit yang memicu pruritus.

k) Efek Relaksasi dan Menenangkan

Aroma mint memberikan efek relaksasi ringan yang dapat membantu mengurangi ketidaknyamanan akibat pruritus kronik.

l) Aktivitas Antimikroba

Pruritus kronik sering menyebabkan luka akibat garukan yang meningkatkan risiko infeksi sekunder. Minyak atsiri mint membantu menghambat pertumbuhan mikroorganisme pada kulit.

7) Penggunaan Daun Mint pada Pruritus

Daun mint umumnya digunakan dalam bentuk:

- Minyak atsiri
- Gel topikal
- Krim
- Lotion
- Kompres herbal
- Kombinasi dengan herbal lain

Dalam terapi pruritus, sediaan topikal yang mengandung menthol banyak digunakan karena memberikan efek dingin yang cepat dirasakan pasien. Sensasi dingin tersebut membantu mengurangi keinginan untuk menggaruk dan meningkatkan kenyamanan kulit.

Pada beberapa penelitian, penggunaan sediaan topikal mint dilaporkan efektif membantu mengurangi:

- Intensitas gatal
- Sensasi terbakar pada kulit
- Ketidaknyamanan akibat pruritus kronik

8) Penelitian Daun Mint sebagai Antipruritik

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa menthol sebagai komponen utama daun mint memiliki efek antipruritik yang cukup baik, terutama pada pruritus lokal dan pruritus kronik ringan hingga sedang.

Penggunaan menthol topikal telah dilaporkan membantu:

- Menurunkan skor pruritus
- Memberikan efek pendinginan cepat
- Mengurangi frekuensi garukan
- Meningkatkan kualitas tidur pasien

Dalam pengembangan terapi herbal modern, daun mint juga mulai dikombinasikan dengan bahan herbal lain seperti lidah buaya untuk menghasilkan efek sinergis.

Kombinasi tersebut dinilai potensial karena:

- Lidah buaya memberikan efek pelembap dan antiinflamasi
- Mint memberikan efek pendingin dan penenang cepat

Kombinasi ini dapat membantu mengatasi berbagai aspek patogenesis pruritus secara bersamaan.

9) Keunggulan Daun Mint dalam Terapi Pruritus

Daun mint memiliki beberapa keunggulan sebagai herbal antipruritik, yaitu:

1. Memberikan efek dingin cepat
2. Mudah diformulasikan dalam sediaan topikal
3. Memiliki aroma yang menyegarkan
4. Relatif mudah diperoleh
5. Dapat dikombinasikan dengan herbal lain
6. Memberikan efek relaksasi tambahan

Efek sensori yang cepat dirasakan menjadi salah satu alasan daun mint banyak digunakan dalam produk antipruritik topikal.

10) Keterbatasan dan Keamanan Penggunaan

Meskipun relatif aman, penggunaan daun mint terutama minyak atsiri menthol perlu memperhatikan beberapa hal:

- Dapat menyebabkan iritasi pada kulit sensitif
- Penggunaan konsentrasi tinggi dapat menimbulkan sensasi terbakar
- Tidak dianjurkan pada luka terbuka yang luas
- Risiko alergi pada individu tertentu

Oleh karena itu, formulasi dan konsentrasi menthol dalam sediaan topikal perlu diperhatikan agar tetap aman dan nyaman digunakan.

Daun mint (*Mentha piperita*) merupakan tanaman herbal yang memiliki aktivitas antipruritik terutama melalui efek pendingin dari kandungan menthol. Aktivasi reseptor dingin, efek antiinflamasi, serta kemampuan menenangkan saraf perifer menjadikan daun mint efektif membantu mengurangi sensasi gatal dan ketidaknyamanan pada kulit. Kombinasi daun mint dengan herbal lain seperti lidah buaya juga berpotensi memberikan efek sinergis dalam terapi pruritus kronik. Dengan efektivitas, kemudahan formulasi, dan sensasi nyaman yang diberikan, daun mint menjadi salah satu herbal yang potensial dikembangkan sebagai terapi komplementer antipruritik.

c. Chamomile

1) Deskripsi Tanaman

Chamomile (*Matricaria chamomilla* atau *Matricaria recutita*) merupakan tanaman herbal dari famili Asteraceae yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional Eropa dan Timur Tengah. Tanaman ini dikenal karena bunga kecil berwarna putih dengan aroma khas yang menenangkan. Chamomile banyak dimanfaatkan sebagai teh herbal, minyak atsiri, maupun bahan aktif dalam produk perawatan kulit.



Gambar 12. Chamomile

Dalam bidang dermatologi, chamomile dikenal memiliki aktivitas antiinflamasi, antiiritasi, dan penyembuh luka sehingga banyak digunakan untuk membantu mengatasi berbagai gangguan kulit seperti dermatitis, eksim, kulit sensitif, dan pruritus. Sifatnya yang lembut menjadikan chamomile cukup populer sebagai bahan alami dalam produk perawatan kulit.

2) Kandungan Bioaktif Chamomile

Aktivitas farmakologis chamomile berasal dari berbagai senyawa bioaktif yang terkandung terutama pada bunga tanaman. Beberapa komponen utama meliputi:

e) Apigenin

Apigenin merupakan flavonoid utama pada chamomile yang memiliki aktivitas:

- Antiinflamasi
- Antioksidan
- Antialergi
- Efek sedatif ringan

f) Bisabolol

α -Bisabolol memiliki efek menenangkan kulit, antiiritasi, dan membantu mempercepat penyembuhan jaringan.

g) Chamazulene

Chamazulene merupakan komponen minyak atsiri yang berperan sebagai antiinflamasi dan antioksidan.

h) Flavonoid

Selain apigenin, chamomile juga mengandung quercetin dan luteolin yang membantu menghambat mediator inflamasi.

i) Kumarin

Senyawa ini memiliki efek relaksasi ringan dan mendukung aktivitas antiinflamasi.

3) Mekanisme Antipruritik Chamomile

Chamomile memiliki aktivitas antipruritik melalui berbagai mekanisme biologis.

c) Aktivitas Antiinflamasi

Chamomile mampu menghambat produksi mediator inflamasi seperti:

- Prostaglandin
- Leukotrien
- Sitokin proinflamasi

Penurunan inflamasi membantu mengurangi stimulasi saraf gatal pada kulit.

d) Efek Antialergi

Beberapa senyawa pada chamomile membantu menstabilkan sel mast sehingga pelepasan histamin dapat ditekan. Mekanisme ini penting pada pruritus yang berkaitan dengan reaksi alergi atau sensitivitas kulit.

e) Aktivitas Antioksidan

Flavonoid dan minyak atsiri chamomile membantu melindungi jaringan kulit dari kerusakan oksidatif akibat inflamasi kronik.

f) Menenangkan Kulit dan Saraf

Chamomile memiliki efek menenangkan yang membantu mengurangi rasa tidak nyaman akibat pruritus kronik. Aroma khasnya juga memberikan efek relaksasi psikologis yang dapat membantu memperbaiki kualitas tidur pasien.

g) Mempercepat Regenerasi Kulit

Chamomile membantu mempercepat proses penyembuhan kulit yang mengalami iritasi atau luka akibat garukan berulang.

4) Penggunaan Chamomile pada Pruritus

Chamomile banyak digunakan dalam bentuk:

- Krim topikal
- Lotion
- Gel
- Minyak atsiri
- Kompres herbal
- Teh herbal pendukung relaksasi

Sediaan topikal chamomile umumnya digunakan untuk membantu mengurangi:

- Gatal
- Kemerahan
- Iritasi

- Kulit sensitif
- Kulit kering

Pada beberapa kondisi dermatologis seperti dermatitis atopik dan eksim, chamomile digunakan sebagai terapi komplementer karena efek antiinflamasi dan penenangannya.

5) Penelitian Chamomile sebagai Antipruritik

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa chamomile memiliki potensi dalam mengurangi inflamasi dan iritasi kulit yang berkaitan dengan pruritus. Ekstrak chamomile dilaporkan mampu:

- Menurunkan inflamasi kulit
- Mengurangi intensitas gatal
- Memperbaiki hidrasi kulit
- Mengurangi eritema dan iritasi

Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa efektivitas chamomile pada gangguan kulit inflamasi cukup baik dan dapat menjadi alternatif alami pada terapi topikal ringan hingga sedang.

Selain itu, kombinasi chamomile dengan herbal lain mulai banyak dikembangkan untuk meningkatkan efek terapeutik, terutama dalam formulasi produk antipruritik dan perawatan kulit sensitif.

6) Keunggulan Chamomile dalam Terapi Pruritus

Chamomile memiliki beberapa keunggulan sebagai herbal antipruritik, antara lain:

1. Memiliki efek antiinflamasi yang baik
2. Bersifat lembut pada kulit sensitif
3. Memberikan efek relaksasi tambahan
4. Membantu mempercepat penyembuhan kulit
5. Dapat digunakan dalam berbagai bentuk sediaan

6. Memiliki aroma menenangkan yang meningkatkan kenyamanan pasien

Karena sifatnya yang relatif ringan, chamomile sering digunakan dalam produk perawatan kulit untuk anak maupun dewasa.

7) Keterbatasan dan Keamanan Penggunaan

Meskipun umumnya aman, penggunaan chamomile tetap perlu memperhatikan beberapa hal:

- Risiko alergi pada individu sensitif terhadap famili Asteraceae
- Potensi iritasi ringan pada penggunaan konsentrasi tinggi
- Stabilitas minyak atsiri yang dapat menurun selama penyimpanan

Pada sebagian kecil individu, chamomile dapat memicu reaksi alergi terutama pada pasien yang sensitif terhadap tanaman seperti ragweed atau daisy.

Chamomile (*Matricaria chamomilla*) merupakan tanaman herbal yang memiliki potensi besar sebagai terapi antipruritik karena aktivitas antiinflamasi, antialergi, antioksidan, dan efek menenangkan yang dimilikinya. Kandungan bioaktif seperti apigenin, bisabolol, dan chamazulene berperan penting dalam mengurangi inflamasi dan iritasi kulit yang memicu pruritus. Dengan sifatnya yang lembut dan relatif aman, chamomile sangat potensial digunakan sebagai terapi komplementer untuk berbagai kondisi pruritus dan gangguan kulit inflamasi.

d. Centella asiatica

1) Deskripsi Tanaman

Chamomile (*Matricaria chamomilla* atau *Matricaria recutita*) merupakan tanaman herbal dari famili Asteraceae yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional Eropa dan Timur Tengah. Tanaman ini dikenal karena bunga kecil berwarna putih dengan aroma khas yang menenangkan. Chamomile banyak dimanfaatkan sebagai teh herbal, minyak atsiri, maupun bahan aktif dalam produk perawatan kulit.

Dalam bidang dermatologi, chamomile dikenal memiliki aktivitas antiinflamasi, antiiritasi, dan penyembuh luka sehingga banyak digunakan untuk membantu mengatasi berbagai gangguan kulit seperti dermatitis, eksim, kulit sensitif, dan pruritus. Sifatnya yang lembut menjadikan chamomile cukup populer sebagai bahan alami dalam produk perawatan kulit.

2) Kandungan Bioaktif Chamomile

Aktivitas farmakologis chamomile berasal dari berbagai senyawa bioaktif yang terkandung terutama pada bunga tanaman. Beberapa komponen utama meliputi:

d) Apigenin

Apigenin merupakan flavonoid utama pada chamomile yang memiliki aktivitas:

- Antiinflamasi
- Antioksidan
- Antialergi
- Efek sedatif ringan

e) Bisabolol

α -Bisabolol memiliki efek menenangkan kulit, antiiritasi, dan membantu mempercepat penyembuhan jaringan.

f) Chamazulene

Chamazulene merupakan komponen minyak atsiri yang berperan sebagai antiinflamasi dan antioksidan.

g) Flavonoid

Selain apigenin, chamomile juga mengandung quercetin dan luteolin yang membantu menghambat mediator inflamasi.

h) Kumarin

Senyawa ini memiliki efek relaksasi ringan dan mendukung aktivitas antiinflamasi.

3) Mekanisme Antipruritik Chamomile

Chamomile memiliki aktivitas antipruritik melalui berbagai mekanisme biologis.

d) Aktivitas Antiinflamasi

Chamomile mampu menghambat produksi mediator inflamasi seperti:

- Prostaglandin
- Leukotrien
- Sitokin proinflamasi

Penurunan inflamasi membantu mengurangi stimulasi saraf gatal pada kulit.

e) Efek Antialergi

Beberapa senyawa pada chamomile membantu menstabilkan sel mast sehingga pelepasan histamin dapat ditekan. Mekanisme ini penting pada pruritus yang berkaitan dengan reaksi alergi atau sensitivitas kulit.

f) Aktivitas Antioksidan

Flavonoid dan minyak atsiri chamomile membantu melindungi jaringan kulit dari kerusakan oksidatif akibat inflamasi kronik.

g) Menenangkan Kulit dan Saraf

Chamomile memiliki efek menenangkan yang membantu mengurangi rasa tidak nyaman akibat pruritus kronik. Aroma khasnya juga memberikan efek relaksasi psikologis yang dapat membantu memperbaiki kualitas tidur pasien.

h) Mempercepat Regenerasi Kulit

Chamomile membantu mempercepat proses penyembuhan kulit yang mengalami iritasi atau luka akibat garukan berulang.

4) Penggunaan Chamomile pada Pruritus

Chamomile banyak digunakan dalam bentuk:

- Krim topikal
- Lotion
- Gel
- Minyak atsiri
- Kompres herbal
- Teh herbal pendukung relaksasi

Sediaan topikal chamomile umumnya digunakan untuk membantu mengurangi:

- Gatal
- Kemerahan
- Iritasi
- Kulit sensitif
- Kulit kering

Pada beberapa kondisi dermatologis seperti dermatitis atopik dan eksim, chamomile digunakan sebagai terapi komplementer karena efek antiinflamasi dan penenangnya.

5) Penelitian Chamomile sebagai Antipruritik

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa chamomile memiliki potensi dalam mengurangi inflamasi dan iritasi

kulit yang berkaitan dengan pruritus. Ekstrak chamomile dilaporkan mampu:

- Menurunkan inflamasi kulit
- Mengurangi intensitas gatal
- Memperbaiki hidrasi kulit
- Mengurangi eritema dan iritasi

Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa efektivitas chamomile pada gangguan kulit inflamasi cukup baik dan dapat menjadi alternatif alami pada terapi topikal ringan hingga sedang.

Selain itu, kombinasi chamomile dengan herbal lain mulai banyak dikembangkan untuk meningkatkan efek terapeutik, terutama dalam formulasi produk antipruritik dan perawatan kulit sensitif.

6) Keunggulan Chamomile dalam Terapi Pruritus

Chamomile memiliki beberapa keunggulan sebagai herbal antipruritik, antara lain:

1. Memiliki efek antiinflamasi yang baik
2. Bersifat lembut pada kulit sensitif
3. Memberikan efek relaksasi tambahan
4. Membantu mempercepat penyembuhan kulit
5. Dapat digunakan dalam berbagai bentuk sediaan
6. Memiliki aroma menenangkan yang meningkatkan kenyamanan pasien

Karena sifatnya yang relatif ringan, chamomile sering digunakan dalam produk perawatan kulit untuk anak maupun dewasa.

7) Keterbatasan dan Keamanan Penggunaan

Meskipun umumnya aman, penggunaan chamomile tetap perlu memperhatikan beberapa hal:

- Risiko alergi pada individu sensitif terhadap famili Asteraceae
- Potensi iritasi ringan pada penggunaan konsentrasi tinggi
- Stabilitas minyak atsiri yang dapat menurun selama penyimpanan

Pada sebagian kecil individu, chamomile dapat memicu reaksi alergi terutama pada pasien yang sensitif terhadap tanaman seperti ragweed atau daisy.

Chamomile (*Matricaria chamomilla*) merupakan tanaman herbal yang memiliki potensi besar sebagai terapi antipruritik karena aktivitas antiinflamasi, antialergi, antioksidan, dan efek menenangkan yang dimilikinya. Kandungan bioaktif seperti apigenin, bisabolol, dan chamazulene berperan penting dalam mengurangi inflamasi dan iritasi kulit yang memicu pruritus. Dengan sifatnya yang lembut dan relatif aman, chamomile sangat potensial digunakan sebagai terapi komplementer untuk berbagai kondisi pruritus dan gangguan kulit inflamasi.

e. Pegagan (*Centella asiatica*) sebagai Herbal Antipruritik

1) Deskripsi Tanaman

Pegagan (*Centella asiatica*) merupakan tanaman herbal yang banyak tumbuh di wilayah tropis dan subtropis, termasuk Indonesia. Tanaman ini termasuk dalam famili Apiaceae dan dikenal luas dalam pengobatan tradisional Asia sebagai tanaman yang memiliki efek penyembuhan luka, antiinflamasi, serta meningkatkan regenerasi jaringan.

Dalam pengobatan tradisional, pegagan telah digunakan untuk membantu mengatasi berbagai gangguan kulit

seperti luka, iritasi, eksim, psoriasis, dan kulit sensitif. Seiring perkembangan penelitian modern, pegagan diketahui memiliki potensi sebagai terapi komplementer pada pruritus karena kemampuannya dalam memperbaiki integritas kulit, menurunkan inflamasi, serta mempercepat regenerasi jaringan yang rusak akibat garukan kronik.



Gambar 13. *Centella asiatica*

2) Kandungan Bioaktif Pegagan

Aktivitas farmakologis pegagan berasal dari berbagai senyawa triterpenoid dan metabolit sekunder lainnya. Kandungan utama pegagan meliputi:

a) Asiaticoside

Asiaticoside merupakan senyawa triterpenoid utama yang berperan dalam:

Mempercepat penyembuhan luka

Merangsang sintesis kolagen

Mengurangi inflamasi

Memperbaiki regenerasi kulit

b) Madecassoside

Madecassoside memiliki aktivitas:

Antiinflamasi

Antioksidan

Pelindung jaringan kulit

Penekan iritasi kulit

c) Asiatic Acid

Senyawa ini membantu mengurangi kerusakan jaringan akibat inflamasi dan stres oksidatif.

d) Flavonoid

Flavonoid dalam pegagan berperan sebagai antioksidan yang membantu melindungi sel kulit dari kerusakan radikal bebas.

e) Minyak Atsiri dan Tanin

Komponen ini membantu memberikan efek perlindungan terhadap kulit dan mendukung proses penyembuhan jaringan.

3) Mekanisme Antipruritik Pegagan

Pegagan memiliki aktivitas antipruritik melalui berbagai mekanisme biologis yang mendukung perbaikan kondisi kulit.

a) Aktivitas Antiinflamasi

Pegagan mampu menghambat produksi mediator inflamasi seperti:

- TNF- α
- IL-1 β
- IL-6

Penghambatan inflamasi membantu menurunkan stimulasi saraf gatal pada kulit.

b) Memperbaiki Skin Barrier

Kerusakan sawar kulit (skin barrier) merupakan salah satu faktor penting dalam pruritus kronik. Pegagan membantu meningkatkan produksi kolagen dan mempercepat regenerasi epidermis sehingga fungsi perlindungan kulit menjadi lebih baik.

c) Aktivitas Antioksidan

Senyawa flavonoid dan triterpenoid membantu menurunkan stres oksidatif yang berkontribusi terhadap inflamasi kronik dan kerusakan kulit.

d) Mempercepat Penyembuhan Luka

Garukan berulang pada pasien pruritus dapat menyebabkan luka dan iritasi kronik. Pegagan membantu mempercepat proses penyembuhan luka serta mengurangi pembentukan jaringan parut.

e) Efek Menenangkan Kulit

Pegagan membantu mengurangi kemerahan, iritasi, dan sensasi tidak nyaman pada kulit yang mengalami inflamasi.

4) Penggunaan Pegagan pada Pruritus

Pegagan umumnya digunakan dalam bentuk:

- Krim topikal
- Gel
- Lotion
- Salep
- Ekstrak oral
- Kombinasi dengan herbal lain

Dalam terapi pruritus, sediaan topikal pegagan banyak digunakan untuk membantu mengatasi:

- Kulit kering
- Iritasi
- Inflamasi
- Luka akibat garukan
- Gangguan sawar kulit

Pegagan juga sering digunakan dalam produk dermatologis untuk kulit sensitif dan inflamasi kronik karena sifatnya yang membantu regenerasi jaringan.

5) Penelitian Pegagan sebagai Antipruritik

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa *Centella asiatica* memiliki aktivitas antiinflamasi dan penyembuhan luka yang baik sehingga potensial digunakan pada kondisi pruritus kronik.

Ekstrak pegagan dilaporkan mampu:

- Mengurangi inflamasi kulit
- Mempercepat regenerasi epidermis
- Menurunkan iritasi dan kemerahan
- Memperbaiki hidrasi dan elastisitas kulit

Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa madecassoside dan asiaticoside memiliki efek protektif terhadap kerusakan kulit akibat inflamasi kronik.

Selain itu, pegagan mulai banyak dikembangkan dalam formulasi modern seperti:

- Hydrogel
- Nanoemulsi
- Krim dermatologis
- Mikroenkapsulasi ekstrak

Teknologi tersebut bertujuan meningkatkan stabilitas dan penetrasi senyawa aktif ke jaringan kulit.

6) Keunggulan Pegagan dalam Terapi Pruritus

Pegagan memiliki beberapa keunggulan sebagai herbal antipruritik, yaitu:

- a) Membantu memperbaiki skin barrier
- b) Mempercepat penyembuhan luka akibat garukan
- c) Memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan
- d) Cocok untuk penggunaan jangka panjang
- e) Relatif aman untuk kulit sensitif
- f) Dapat dikombinasikan dengan herbal lain

Kemampuan pegagan dalam memperbaiki struktur kulit menjadi nilai penting pada terapi pruritus kronik yang sering disertai kerusakan jaringan kulit.

7) Keterbatasan dan Keamanan Penggunaan

Meskipun relatif aman, penggunaan pegagan tetap perlu memperhatikan beberapa hal:

- Risiko alergi atau iritasi ringan pada sebagian individu
- Variasi kandungan senyawa aktif tergantung metode ekstraksi
- Perlunya standarisasi dosis dan formulasi

Penggunaan topikal pegagan umumnya memiliki tingkat keamanan yang baik apabila digunakan sesuai konsentrasi yang dianjurkan.

Pegagan (*Centella asiatica*) merupakan tanaman herbal yang memiliki potensi sebagai terapi antipruritik melalui aktivitas antiinflamasi, antioksidan, serta kemampuannya memperbaiki fungsi sawar kulit dan mempercepat regenerasi jaringan. Kandungan utama seperti asiaticoside dan madecassoside berperan penting dalam mengurangi inflamasi dan memperbaiki kerusakan kulit akibat pruritus kronik. Dengan sifatnya yang mendukung penyembuhan kulit dan relatif aman, pegagan sangat potensial dikembangkan sebagai terapi komplementer dalam mekanisme kerja herbal (antiinflamasi, emolien, dll).

6.3 Mekanisme Kerja Herbal dalam Mengatasi Pruritus

Tanaman herbal memiliki kemampuan mengurangi pruritus melalui berbagai mekanisme biologis yang saling berkaitan. Berbeda dengan obat sintetik yang umumnya

bekerja pada satu target spesifik, herbal mengandung berbagai senyawa bioaktif yang dapat memberikan efek multitarget. Hal ini menjadi keuntungan penting dalam terapi pruritus karena patogenesis rasa gatal melibatkan banyak faktor, seperti inflamasi, gangguan sawar kulit, stres oksidatif, pelepasan histamin, hingga gangguan sistem saraf.

Berbagai mekanisme kerja herbal dalam terapi pruritus dijelaskan sebagai berikut.

a. **Aktivitas Antiinflamasi**

Inflamasi merupakan salah satu faktor utama yang memicu dan memperburuk pruritus. Pada kondisi seperti dermatitis, eksim, maupun *uremic pruritus*, terjadi peningkatan mediator inflamasi yang menstimulasi serabut saraf gatal pada kulit.

Berbagai tanaman herbal mengandung senyawa antiinflamasi seperti:

- Flavonoid
- Terpenoid
- Polifenol
- Triterpenoid
- Saponin

Senyawa tersebut mampu menghambat produksi mediator inflamasi seperti:

- Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)
- Interleukin-6 (IL-6)
- Interleukin-31 (IL-31)
- Prostaglandin
- Leukotrien

Dengan menurunnya inflamasi, stimulasi terhadap saraf perifer penyebab rasa gatal juga berkurang. Contoh herbal dengan aktivitas antiinflamasi:

- Lidah buaya (*Aloe vera*)
- Chamomile (*Matricaria chamomilla*)
- Pegagan (*Centella asiatica*)
- Kunyit (*Curcuma longa*)

b. Aktivitas Emolien dan Humektan

Kulit kering (*xerosis*) merupakan salah satu penyebab utama pruritus kronik, terutama pada pasien gagal ginjal kronik dan lansia. Kondisi kulit yang kehilangan kelembapan menyebabkan peningkatan sensitivitas terhadap rangsangan gatal.

Beberapa herbal memiliki aktivitas:

- Emolien → melembutkan dan melindungi permukaan kulit
- Humektan → menarik dan mempertahankan air pada lapisan kulit

Mekanisme ini membantu:

- Memperbaiki hidrasi kulit
- Mengurangi kekeringan
- Memperbaiki fungsi *skin barrier*
- Mengurangi iritasi dan rasa gatal

Polisakarida pada lidah buaya dan senyawa lipid alami pada beberapa tanaman berperan penting dalam mempertahankan kelembapan kulit.

Contoh herbal dengan efek emolien:

- Lidah buaya (*Aloe vera*)
- Oat (*Avena sativa*)
- Minyak kelapa (*Cocos nucifera*)

c. Aktivitas Antihistamin dan Antialergi

Histamin merupakan mediator utama pada berbagai jenis pruritus, terutama pruritus akibat reaksi alergi. Histamin dilepaskan oleh sel mast dan akan menstimulasi reseptor gatal pada kulit.

Beberapa tanaman herbal mampu:

- Menstabilkan sel mast
- Menghambat pelepasan histamin
- Mengurangi respons alergi
- Menghambat aktivasi mediator inflamasi

Flavonoid seperti quercetin dan apigenin diketahui memiliki aktivitas antihistamin alami.

Contoh herbal dengan aktivitas antihistamin:

- Chamomile (*Matricaria chamomilla*)
- Green tea (*Camellia sinensis*)
- Bawang merah (*Allium cepa*)

d. Aktivitas Antioksidan

Stres oksidatif berperan dalam memperburuk inflamasi dan kerusakan jaringan kulit pada pruritus kronik. Radikal bebas dapat meningkatkan kerusakan sel dan memperparah iritasi kulit.

Herbal yang kaya antioksidan membantu:

- Menangkap radikal bebas
- Mengurangi kerusakan sel
- Menekan inflamasi kronik
- Mempercepat regenerasi jaringan

Senyawa antioksidan utama meliputi:

- Flavonoid
- Vitamin C
- Vitamin E

- Polifenol
- Triterpenoid

Contoh herbal dengan aktivitas antioksidan:

- Pegagan (*Centella asiatica*)
- Lidah buaya (*Aloe vera*)
- Kunyit (*Curcuma longa*)
- Teh hijau (*Camellia sinensis*)

e. Aktivitas Pendingin dan Menenangkan Kulit

Beberapa herbal memberikan sensasi dingin pada kulit yang membantu mengurangi persepsi rasa gatal. Efek ini penting karena sensasi dingin dapat mengalihkan impuls saraf penyebab gatal.

Menthol pada daun mint bekerja dengan mengaktivasi reseptor dingin TRPM8 (*Transient Receptor Potential Melastatin 8*) sehingga menghasilkan sensasi sejuk pada kulit. Efek pendingin membantu:

- Mengurangi keinginan menggaruk
- Menurunkan sensitivitas saraf
- Memberikan kenyamanan pada pasien

Contoh herbal dengan efek pendingin:

- Daun mint (*Mentha piperita*)
- Peppermint oil
- Menthol alami

f. Perbaikan Skin Barrier dan Regenerasi Kulit

Pruritus kronik sering menyebabkan kerusakan sawar kulit akibat garukan berulang. Kerusakan ini meningkatkan kehilangan air dari kulit dan mempermudah masuknya iritan maupun mikroorganisme.

Beberapa herbal membantu:

- Merangsang sintesis kolagen
- Mempercepat regenerasi epidermis
- Memperbaiki elastisitas kulit
- Mempercepat penyembuhan luka

Mekanisme ini penting untuk memutus siklus “gatal-garuk” pada pasien pruritus kronik.

Contoh herbal:

- Pegagan (*Centella asiatica*)
- Lidah buaya (*Aloe vera*)

g. Aktivitas Antimikroba

Garukan berulang pada kulit dapat menyebabkan luka dan meningkatkan risiko infeksi sekunder oleh bakteri maupun jamur. Infeksi ini dapat memperparah inflamasi dan rasa gatal. Beberapa herbal memiliki aktivitas antimikroba yang membantu:

- Menghambat pertumbuhan bakteri
- Mengurangi risiko infeksi kulit
- Menjaga kebersihan area kulit yang mengalami iritasi

Contoh herbal dengan aktivitas antimikroba:

- Daun mint (*Mentha piperita*)
- Tea tree (*Melaleuca alternifolia*)
- Lidah buaya (*Aloe vera*)

h. Modulasi Sistem Saraf

Pada pruritus kronik, sistem saraf perifer dan pusat mengalami peningkatan sensitivitas terhadap rangsangan gatal. Beberapa herbal memiliki efek neuroprotektif dan sedatif ringan yang membantu menurunkan sensitivitas saraf.

Efek ini dapat membantu:

- Mengurangi persepsi rasa gatal

- Menurunkan stres akibat pruritus
- Memperbaiki kualitas tidur pasien

Contoh herbal dengan efek menenangkan:

- Chamomile (*Matricaria chamomilla*)
- Lavender (*Lavandula angustifolia*)

i. Efek Sinergis Herbal

Keunggulan utama terapi herbal adalah adanya efek sinergis antar senyawa bioaktif. Kombinasi beberapa tanaman dapat memberikan manfaat yang lebih luas dibandingkan penggunaan satu senyawa tunggal.

Sebagai contoh:

- Lidah buaya memberikan efek pelembap dan antiinflamasi
- Mint memberikan efek pendingin cepat
- Pegagan membantu regenerasi kulit
- Chamomile memberikan efek antiinflamasi dan relaksasi

Kombinasi tersebut dapat membantu mengatasi berbagai aspek patogenesis pruritus secara bersamaan.

BAB 7

INTEGRASI TERAPI KONVENSIONAL DAN HERBAL KOMBINASI TERAPI

7.1. Pendekatan Integratif dalam Terapi Pruritus

Pruritus kronik merupakan kondisi kompleks yang melibatkan berbagai mekanisme patofisiologis seperti inflamasi, gangguan sistem imun, xerosis, stres oksidatif, gangguan saraf perifer, hingga faktor psikologis. Kompleksitas tersebut menyebabkan terapi tunggal sering kali belum mampu memberikan hasil optimal. Oleh karena itu, pendekatan integratif yang mengombinasikan terapi konvensional dan herbal mulai banyak dikembangkan dalam penatalaksanaan pruritus.

Pendekatan integratif (*integrative therapy*) adalah strategi terapi yang menggabungkan pengobatan medis berbasis bukti dengan terapi komplementer yang memiliki dasar ilmiah dan profil keamanan yang baik. Pada pruritus, integrasi terapi bertujuan untuk:

1. Meningkatkan efektivitas pengurangan rasa gatal
2. Mengurangi frekuensi kekambuhan
3. Memperbaiki kualitas hidup pasien
4. Mengurangi efek samping penggunaan obat jangka panjang
5. Memberikan pendekatan yang lebih holistik

Dalam praktik klinis modern, terapi herbal tidak digunakan untuk menggantikan terapi medis utama, tetapi lebih

sebagai terapi komplementer yang mendukung keberhasilan terapi secara keseluruhan.

(a) Rasional Kombinasi Terapi Konvensional dan Herbal

Kombinasi terapi dilakukan karena terapi konvensional dan herbal memiliki mekanisme kerja yang berbeda namun saling melengkapi.

a. Terapi Konvensional

Terapi konvensional umumnya bekerja secara spesifik terhadap target tertentu, misalnya:

- Antihistamin → menghambat efek histamin
- Kortikosteroid → menekan inflamasi
- Gabapentin → memodulasi saraf
- Fototerapi → mengurangi inflamasi dan aktivitas imun

Meskipun efektif, penggunaan jangka panjang beberapa terapi dapat menimbulkan efek samping seperti sedasi, atrofi kulit, gangguan metabolik, ketergantungan obat tertentu

b. Terapi Herbal

Herbal bekerja secara multitarget melalui Efek antiinflamasi, antioksidan, emolien, Pendingin kulit, Regenerasi jaringan, Relaksasi saraf. Kombinasi kedua pendekatan ini diharapkan dapat memberikan efek sinergis dalam mengontrol pruritus.

(b) Evidence-Based Integrasi Terapi Herbal dan Konvensional

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa penggunaan terapi herbal sebagai terapi pendamping dapat meningkatkan efektivitas terapi pruritus.

a. Lidah Buaya dengan Emolien dan Antihistamin

Gel lidah buaya (*Aloe vera*) banyak digunakan bersama emolien standar dan antihistamin topikal maupun oral. Kombinasi ini memberikan manfaat berupa:

- Peningkatan hidrasi kulit
- Pengurangan inflamasi
- Penurunan intensitas gatal
- Perbaikan kenyamanan pasien

Efek pelembap lidah buaya membantu memperbaiki *skin barrier* sehingga terapi antihistamin menjadi lebih optimal.

b. Menthol/Mint dengan Terapi Topikal

Sediaan menthol dari daun mint (*Mentha piperita*) sering dikombinasikan dengan Lotion antipruritik, Emolien, Kortikosteroid ringan.

Menthol memberikan sensasi dingin cepat yang membantu mengurangi keinginan menggaruk, meningkatkan kenyamanan pasien, memberikan efek simptomatik cepat. Kombinasi ini banyak digunakan pada pruritus kronik ringan hingga sedang.

c. Pegagan dengan Terapi Perbaikan Kulit

Pegagan (*Centella asiatica*) dikombinasikan dengan terapi topikal untuk membantu:

- Regenerasi kulit
- Penyembuhan luka akibat garukan
- Perbaikan elastisitas kulit
- Pengurangan inflamasi

Pada pasien dengan pruritus kronik yang disertai ekskoriasi atau kerusakan kulit, kombinasi ini membantu mempercepat pemulihan jaringan.

d. Chamomile dengan Terapi Relaksasi dan Perawatan Kulit

Chamomile digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien pruritus yang mengalami kulit sensitif, gangguan tidur,

kecemasan akibat gatal kronik. Efek antiinflamasi dan relaksasi chamomile membantu meningkatkan kenyamanan serta kualitas tidur pasien.

(c) Integrasi Terapi pada Uremic Pruritus

Pada pasien gagal ginjal kronik, *uremic pruritus* sering memerlukan pendekatan multimodal karena penyebabnya sangat kompleks. Terapi integratif dapat meliputi:

Terapi Konvensional

- Optimalisasi hemodialisis
- Emolien
- Antihistamin
- Gabapentin atau pregabalin
- Fototerapi UVB

Terapi Herbal Komplementer

- Gel lidah buaya
- Kombinasi lidah buaya dan mint
- Produk herbal pelembap kulit
- Aromaterapi relaksasi

Pendekatan ini bertujuan mengatasi:

- Kulit kering
- Inflamasi
- Gangguan saraf
- Gangguan tidur
- Penurunan kualitas hidup

(d) Keuntungan Pendekatan Integratif

Pendekatan integratif memiliki beberapa keuntungan, antara lain:

a. Efek Multitarget

Kombinasi terapi mampu mengatasi berbagai mekanisme penyebab pruritus secara bersamaan.

b. Pengurangan Dosis Obat Tertentu

Penggunaan terapi herbal pendamping berpotensi membantu mengurangi kebutuhan penggunaan obat tertentu dalam jangka panjang.

c. Peningkatan Kualitas Hidup

Perbaikan rasa nyaman, kualitas tidur, dan kondisi kulit dapat meningkatkan kualitas hidup pasien secara keseluruhan.

d. Pendekatan Holistik

Terapi integratif memperhatikan aspek fisik, psikologis, dan kenyamanan pasien.

e. Efek Samping Relatif Lebih Rendah

Beberapa herbal memiliki profil keamanan yang baik sehingga dapat mendukung terapi jangka panjang.

(e) Tantangan dalam Integrasi Terapi Herbal dan Konvensional

Meskipun menjanjikan, integrasi terapi herbal dan konvensional masih menghadapi beberapa tantangan.

a. Kurangnya Standarisasi Herbal

Variasi kandungan senyawa aktif dapat memengaruhi efektivitas terapi.

b. Bukti Klinis yang Masih Terbatas

Beberapa herbal masih memerlukan uji klinis skala besar untuk memastikan efektivitas dan keamanan.

c. Potensi Interaksi Obat

Herbal tertentu dapat memengaruhi metabolisme obat konvensional.

d. Variasi Respons Pasien

Efektivitas terapi dapat berbeda pada setiap individu.

e. Kurangnya Pedoman Klinis

Belum semua terapi herbal memiliki panduan penggunaan yang terstandar dalam praktik klinis.

7.2. Prinsip Penggunaan Terapi Integratif yang Aman

Agar penggunaan terapi kombinasi tetap aman dan efektif, beberapa prinsip perlu diperhatikan:

1. Menggunakan herbal yang memiliki bukti ilmiah
2. Memastikan kualitas dan keamanan produk herbal
3. Menghindari penggunaan berlebihan
4. Memperhatikan kemungkinan alergi dan interaksi obat
5. Menggunakan terapi herbal sebagai pendamping, bukan pengganti terapi utama tanpa pengawasan tenaga kesehatan
6. Memantau respons terapi secara berkala

1. Arah Pengembangan Terapi Integratif

Pengembangan terapi integratif saat ini mulai diarahkan pada:

- Formulasi kombinasi herbal-modern
- Produk dermatologis berbasis herbal
- Nanoformulasi antipruritik
- Personalized medicine
- Pendekatan berbasis bukti (*evidence-based herbal medicine*)

Penelitian modern juga mulai mengevaluasi efektivitas kombinasi terapi secara klinis untuk menghasilkan pendekatan terapi yang lebih optimal dan aman.

Integrasi terapi konvensional dan herbal merupakan pendekatan yang menjanjikan dalam penatalaksanaan pruritus

kronik. Kombinasi terapi berbasis bukti dapat memberikan efek sinergis melalui mekanisme multitarget seperti antiinflamasi, emolien, antioksidan, regenerasi kulit, dan modulasi saraf. Pendekatan ini berpotensi meningkatkan efektivitas terapi, mengurangi efek samping, serta memperbaiki kualitas hidup pasien. Namun, penggunaan terapi integratif tetap memerlukan dasar ilmiah yang kuat, standarisasi produk herbal, dan pengawasan yang tepat agar keamanan dan efektivitas terapi dapat terjamin.

2. Keamanan Penggunaan Herbal dalam Terapi Pruritus

Penggunaan herbal dalam terapi pruritus semakin meningkat karena dianggap lebih alami, mudah diperoleh, dan memiliki efek samping yang relatif lebih rendah dibandingkan beberapa obat sintetik. Meskipun demikian, penggunaan herbal tetap memerlukan perhatian terhadap aspek keamanan, terutama pada pasien dengan penyakit kronik seperti gagal ginjal kronik yang sering menggunakan berbagai jenis obat secara bersamaan.

Pandangan bahwa semua produk herbal pasti aman tidak selalu benar. Keamanan herbal dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti jenis tanaman, kandungan senyawa aktif, dosis, metode pengolahan, lama penggunaan, kualitas bahan baku, hingga kondisi kesehatan pasien. Oleh karena itu, penggunaan herbal dalam terapi pruritus perlu dilakukan secara rasional dan berbasis bukti ilmiah.

3. Prinsip Keamanan Penggunaan Herbal

Beberapa prinsip penting dalam penggunaan herbal yang aman meliputi:

a. Penggunaan Berdasarkan Bukti Ilmiah

Herbal yang digunakan sebaiknya memiliki data ilmiah terkait:

- Efektivitas
- Mekanisme kerja
- Keamanan
- Dosis penggunaan

Penggunaan herbal berbasis bukti (*evidence-based herbal medicine*) membantu mengurangi risiko penggunaan yang tidak tepat.

b. Penggunaan dalam Dosis yang Tepat

Dosis yang terlalu rendah dapat menyebabkan terapi tidak efektif, sedangkan dosis berlebihan dapat meningkatkan risiko toksisitas dan iritasi.

c. Memperhatikan Kondisi Pasien

Pasien dengan:

- Gagal ginjal kronik
- Gangguan hati
- Kehamilan
- Alergi tertentu
- Penyakit autoimun

memerlukan perhatian khusus sebelum menggunakan terapi herbal.

d. Monitoring Respons Terapi

Penggunaan herbal jangka panjang perlu disertai pemantauan terhadap:

- Efektivitas terapi
- Reaksi alergi
- Iritasi kulit
- Efek samping sistemik

4. Risiko Efek Samping Herbal

Meskipun relatif aman, herbal tetap dapat menimbulkan efek samping pada beberapa individu.

a. Reaksi Alergi

Beberapa tanaman dapat memicu:

- Kemerahan
- Gatal
- Ruam
- Dermatitis kontak
- Reaksi hipersensitivitas

Contohnya:

- Chamomile dapat memicu alergi pada individu sensitif terhadap famili Asteraceae.
- Minyak mint dapat menyebabkan iritasi pada kulit sensitif.

b. Iritasi Kulit

Penggunaan sediaan topikal dengan konsentrasi tinggi dapat menyebabkan:

- Sensasi terbakar
- Kulit kemerahan
- Kulit kering
- Iritasi lokal

Hal ini sering terjadi pada penggunaan minyak atsiri yang tidak diencerkan dengan baik.

c. Toksisitas

Penggunaan herbal tertentu secara berlebihan dapat menyebabkan efek toksik terhadap:

- Ginjal
- Hati
- Sistem saraf

Risiko ini lebih tinggi pada produk herbal yang tidak memiliki standarisasi kualitas.

d. Kontaminasi Produk Herbal

Produk herbal yang tidak diproses dengan baik dapat terkontaminasi oleh:

- Mikroorganisme
- Logam berat
- Pestisida
- Bahan kimia tambahan

Kontaminasi tersebut dapat meningkatkan risiko gangguan kesehatan terutama pada pasien imunokompromais.

5. Interaksi Herbal dengan Obat Konvensional

Salah satu aspek penting dalam terapi integratif adalah kemungkinan interaksi antara herbal dan obat konvensional.

Herbal dapat memengaruhi:

- Absorpsi obat
- Metabolisme obat
- Distribusi obat
- Ekskresi obat

Interaksi tersebut dapat menyebabkan:

- Penurunan efektivitas obat
- Peningkatan efek samping
- Toksisitas

Pada pasien pruritus kronik, terutama pasien gagal ginjal kronik yang sering menggunakan banyak obat, perhatian terhadap interaksi sangat penting.

Sebagai contoh:

- Herbal dengan efek sedatif dapat meningkatkan efek kantuk antihistamin atau gabapentin.

- Minyak atsiri tertentu dapat meningkatkan sensitivitas kulit terhadap terapi topikal lain.

6. Keamanan Penggunaan Herbal Topikal

Sebagian besar herbal antipruritik digunakan dalam bentuk topikal sehingga risiko sistemik relatif lebih rendah dibandingkan penggunaan oral. Namun demikian, keamanan penggunaan topikal tetap perlu diperhatikan.

Faktor yang memengaruhi keamanan topikal:

- Konsentrasi bahan aktif
- Luas area aplikasi
- Lama penggunaan
- Kondisi kulit pasien
- Kombinasi dengan bahan lain

Sebelum penggunaan luas, disarankan dilakukan:

- *Patch test* atau uji tempel
- Pengamatan reaksi kulit selama penggunaan awal

Penggunaan pada kulit yang mengalami luka terbuka luas juga harus dilakukan dengan hati-hati.

7. Standarisasi dan Kualitas Produk Herbal

Keamanan herbal sangat dipengaruhi oleh kualitas produk yang digunakan. Standarisasi bertujuan memastikan bahwa produk memiliki:

- Kandungan senyawa aktif yang konsisten
- Bebas kontaminasi
- Stabilitas yang baik
- Keamanan penggunaan

Faktor yang memengaruhi kualitas herbal:

- Jenis tanaman
- Kondisi budidaya
- Waktu panen

- Metode ekstraksi
- Penyimpanan
- Formulasi sediaan

Produk herbal yang tidak terstandar dapat memberikan hasil terapi yang tidak konsisten.

7.3. Keamanan Penggunaan Herbal pada Pasien Gagal Ginjal Kronik

Pasien gagal ginjal kronik memerlukan perhatian khusus dalam penggunaan herbal karena:

- Penurunan fungsi ekskresi ginjal
- Penggunaan banyak obat (*polypharmacy*)
- Risiko akumulasi metabolit
- Sensitivitas terhadap toksisitas

Pada pasien ini, penggunaan herbal topikal umumnya lebih aman dibandingkan penggunaan oral karena absorpsi sistemiknya lebih rendah.

Herbal seperti:

- Lidah buaya (*Aloe vera*)
- Mint (*Mentha piperita*)
- Pegagan (*Centella asiatica*)

lebih banyak dikembangkan dalam bentuk topikal untuk meningkatkan keamanan penggunaan pada pasien gagal ginjal kronik.

1. Edukasi Pasien dalam Penggunaan Herbal

Edukasi pasien merupakan bagian penting dalam penggunaan terapi herbal yang aman. Pasien perlu diberikan pemahaman mengenai:

- Cara penggunaan yang benar
- Dosis dan frekuensi penggunaan

- Potensi efek samping
- Tanda-tanda alergi
- Pentingnya konsultasi dengan tenaga kesehatan

Pasien juga perlu diingatkan untuk tidak menghentikan terapi medis utama tanpa pengawasan tenaga kesehatan.

2. Arah Pengembangan Keamanan Herbal Modern

Pengembangan terapi herbal modern saat ini tidak hanya berfokus pada efektivitas, tetapi juga pada peningkatan keamanan melalui:

- Standarisasi ekstrak
- Teknologi nanoformulasi
- Mikroenkapsulasi
- Uji toksisitas
- Uji klinis keamanan jangka panjang
- Sistem farmakovigilans herbal

Pendekatan ini bertujuan meningkatkan kualitas produk herbal agar dapat digunakan secara lebih aman dan terintegrasi dalam pelayanan kesehatan modern.

Herbal memiliki potensi besar sebagai terapi komplementer dalam penatalaksanaan pruritus, namun penggunaannya tetap harus memperhatikan aspek keamanan. Risiko seperti alergi, iritasi, interaksi obat, dan kontaminasi produk perlu menjadi perhatian dalam penggunaan herbal, terutama pada pasien dengan penyakit kronik seperti gagal ginjal kronik. Penggunaan herbal yang berbasis bukti ilmiah, terstandarisasi, dan diawasi dengan baik dapat membantu meningkatkan keamanan serta efektivitas terapi integratif dalam mengatasi pruritus.

3. Interaksi Obat–Herbal dalam Terapi Pruritus

Penggunaan terapi herbal bersamaan dengan obat konvensional semakin umum dilakukan dalam penatalaksanaan pruritus kronik. Kombinasi ini dapat memberikan manfaat terapeutik yang lebih baik melalui efek sinergis, namun juga berpotensi menimbulkan interaksi obat–herbal (*herb–drug interaction*) yang dapat memengaruhi efektivitas maupun keamanan terapi.

Interaksi obat–herbal terjadi ketika senyawa aktif dalam herbal memengaruhi kerja obat konvensional atau sebaliknya. Interaksi tersebut dapat menyebabkan:

- Peningkatan efek terapi
- Penurunan efektivitas obat
- Peningkatan toksisitas
- Timbulnya efek samping baru

Pada pasien pruritus kronik, terutama pasien gagal ginjal kronik yang sering mengalami *polypharmacy*, perhatian terhadap interaksi obat–herbal menjadi sangat penting.

7.4. Mekanisme Interaksi Obat–Herbal

Interaksi obat–herbal secara umum dibagi menjadi dua mekanisme utama, yaitu interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik.

a. Interaksi Farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik terjadi ketika herbal memengaruhi:

- Absorpsi
- Distribusi
- Metabolisme
- Ekskresi obat

sehingga kadar obat dalam tubuh berubah.

a. Pengaruh terhadap Absorpsi Obat

Beberapa herbal dapat menghambat atau meningkatkan penyerapan obat di saluran cerna.

Contohnya:

- Herbal yang kaya serat dapat memperlambat absorpsi obat oral.
- Produk herbal tertentu dapat mengubah pH lambung sehingga memengaruhi bioavailabilitas obat.

b. Pengaruh terhadap Metabolisme Obat

Banyak interaksi terjadi melalui enzim sitokrom P450 (CYP450) di hati.

Herbal tertentu dapat:

- Menghambat enzim → meningkatkan kadar obat
- Menginduksi enzim → menurunkan kadar obat

Akibatnya:

- Risiko toksisitas meningkat
- Efektivitas obat menurun

b. Pengaruh terhadap Ekskresi Obat

Beberapa herbal dapat memengaruhi fungsi ginjal atau transport obat sehingga memperlambat eliminasi obat dari tubuh. Pada pasien gagal ginjal kronik, kondisi ini dapat meningkatkan risiko akumulasi obat dan efek samping.

c. Interaksi Farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik terjadi ketika herbal dan obat memiliki:

- Efek yang saling memperkuat (*sinergis*)
- Efek yang saling berlawanan (*antagonis*)

pada target fisiologis yang sama.

Interaksi Herbal dengan Obat Antipruritik

a. Herbal dengan Antihistamin

Beberapa herbal seperti chamomile dan lavender memiliki efek sedatif ringan. Jika digunakan bersamaan dengan antihistamin generasi pertama, dapat meningkatkan:

- Kantuk
- Sedasi
- Penurunan konsentrasi

Efek ini perlu diperhatikan terutama pada pasien lanjut usia.

b. Herbal dengan Gabapentin atau Pregabalin

Gabapentin dan pregabalin sering digunakan pada pruritus neuropatik maupun *uremic pruritus*. Kombinasi dengan herbal yang memiliki efek relaksasi atau sedatif dapat meningkatkan:

- Pusing
- Mengantuk
- Kelemahan

c. Herbal dengan Kortikosteroid Topikal

Beberapa herbal topikal seperti mint atau minyak atsiri tertentu dapat meningkatkan penetrasi kulit sehingga kemungkinan meningkatkan absorpsi kortikosteroid topikal.

Apabila digunakan berlebihan, kondisi ini dapat meningkatkan risiko:

- Iritasi
- Kulit sensitif
- Atrofi kulit

d. Herbal dengan Fototerapi

Beberapa tanaman mengandung senyawa fotosensitif yang dapat meningkatkan sensitivitas kulit terhadap sinar ultraviolet. Jika dikombinasikan dengan fototerapi UVB, dapat meningkatkan risiko:

- Eritema
- Iritasi
- Sensasi terbakar pada kulit

d. **Interaksi Herbal pada Pasien Gagal Ginjal Kronik**

Pasien gagal ginjal kronik merupakan kelompok yang sangat rentan terhadap interaksi obat–herbal karena:

- Penurunan fungsi eliminasi ginjal
- Penggunaan banyak obat
- Perubahan metabolisme tubuh
- Risiko akumulasi senyawa aktif

Beberapa herbal oral dapat meningkatkan beban metabolisme ginjal dan hati sehingga perlu digunakan dengan hati-hati.

Pada pasien ini, terapi herbal topikal lebih disarankan karena:

- Risiko absorpsi sistemik lebih rendah
- Interaksi sistemik lebih kecil
- Profil keamanan relatif lebih baik

e. **Faktor yang Memengaruhi Interaksi Obat–Herbal**

Besarnya interaksi dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain:

a. **Jenis Herbal dan Kandungan Senyawa Aktif**

Setiap herbal memiliki komposisi metabolit sekunder yang berbeda sehingga potensi interaksinya juga berbeda.

b. **Dosis dan Lama Penggunaan**

Semakin tinggi dosis dan semakin lama penggunaan, semakin besar kemungkinan terjadinya interaksi.

c. **Bentuk Sediaan**

Herbal oral umumnya memiliki risiko interaksi lebih besar dibandingkan sediaan topikal.

d. **Kondisi Pasien**

Usia lanjut, gangguan hati, dan gangguan ginjal meningkatkan risiko interaksi.

e. **Jumlah Obat yang Digunakan**

Semakin banyak obat yang digunakan pasien, semakin besar kemungkinan interaksi terjadi.

f. Pencegahan Interaksi Obat–Herbal

Untuk meminimalkan risiko interaksi, beberapa langkah penting perlu dilakukan:

a. Penggunaan Herbal Berbasis Bukti

Herbal yang digunakan sebaiknya memiliki data keamanan dan efektivitas yang jelas.

b. Konsultasi dengan Tenaga Kesehatan

Pasien perlu menginformasikan semua herbal dan suplemen yang digunakan kepada tenaga kesehatan.

c. Monitoring Efek Samping

Pengawasan terhadap munculnya:

- Sedasi berlebihan
- Iritasi kulit
- Reaksi alergi
- Perubahan respons terapi

sangat penting selama penggunaan kombinasi terapi.

d. Menggunakan Produk Herbal Terstandar

Produk yang terstandar memiliki kandungan senyawa aktif yang lebih konsisten sehingga risiko interaksi lebih mudah diprediksi.

e. Menghindari Penggunaan Berlebihan

Penggunaan banyak herbal sekaligus tanpa pengawasan dapat meningkatkan risiko interaksi yang tidak diinginkan.

g. Potensi Efek Sinergis yang Menguntungkan

Tidak semua interaksi bersifat merugikan. Beberapa kombinasi herbal dan obat dapat memberikan efek sinergis yang menguntungkan.

Contohnya:

- Lidah buaya + emolien → meningkatkan hidrasi kulit
- Mint + antipruritik topikal → meningkatkan kenyamanan cepat
- Chamomile + terapi relaksasi → memperbaiki kualitas tidur pasien pruritus

Pendekatan ini dapat membantu meningkatkan keberhasilan terapi secara keseluruhan.

7.5. Peran Tenaga Kesehatan dalam Monitoring Interaksi

Tenaga kesehatan memiliki peran penting dalam memastikan penggunaan terapi integratif yang aman melalui:

- Edukasi pasien
- Identifikasi risiko interaksi
- Monitoring efek terapi
- Pemilihan terapi yang rasional
- Pelaporan efek samping herbal (*herbal pharmacovigilance*)

Pendekatan multidisiplin diperlukan agar penggunaan terapi herbal dapat terintegrasi secara aman dengan pengobatan konvensional.

Interaksi obat–herbal merupakan aspek penting yang perlu diperhatikan dalam terapi integratif pruritus. Interaksi dapat terjadi melalui mekanisme farmakokinetik maupun farmakodinamik dan dapat memengaruhi efektivitas serta keamanan terapi. Risiko interaksi lebih tinggi pada pasien dengan penyakit kronik seperti gagal ginjal kronik yang menggunakan banyak obat. Oleh karena itu, penggunaan herbal harus dilakukan secara rasional, berbasis bukti ilmiah, dan

disertai pengawasan tenaga kesehatan agar manfaat terapi integratif dapat diperoleh secara optimal dan aman.

j. Pendekatan Personalisasi Terapi pada Pruritus

Pruritus merupakan gejala yang memiliki penyebab dan karakteristik yang sangat beragam. Respons setiap pasien terhadap terapi juga dapat berbeda tergantung kondisi klinis, penyebab pruritus, usia, penyakit penyerta, kondisi kulit, faktor psikologis, hingga sensitivitas individu terhadap obat maupun herbal. Oleh karena itu, pendekatan terapi yang bersifat umum (*one-size-fits-all*) sering kali tidak memberikan hasil optimal.

Pendekatan personalisasi terapi (*personalized therapy* atau *personalized medicine*) merupakan strategi penatalaksanaan yang menyesuaikan terapi berdasarkan karakteristik individual pasien. Pendekatan ini bertujuan untuk:

- Meningkatkan efektivitas terapi
- Mengurangi efek samping
- Memperbaiki kualitas hidup pasien
- Mengoptimalkan keamanan penggunaan obat dan herbal
- Menyesuaikan terapi dengan kebutuhan spesifik pasien

Dalam terapi pruritus kronik, personalisasi terapi menjadi sangat penting karena mekanisme penyebab gatal dapat berbeda pada setiap pasien.

k. Dasar Pendekatan Personalisasi Terapi

Pendekatan personalisasi terapi didasarkan pada pemahaman bahwa pruritus dipengaruhi oleh kombinasi faktor biologis, lingkungan, dan psikologis.

Faktor-faktor yang perlu dipertimbangkan meliputi:

- Penyebab pruritus

- Tingkat keparahan gejala
- Kondisi kulit pasien
- Penyakit penyerta
- Respons terhadap terapi sebelumnya
- Risiko efek samping
- Preferensi pasien
- Kondisi psikologis dan kualitas hidup

Dengan mempertimbangkan faktor tersebut, terapi dapat disesuaikan agar lebih efektif dan aman.

1. Personalisasi Berdasarkan Etiologi Pruritus

Penyebab pruritus sangat beragam sehingga pemilihan terapi perlu disesuaikan dengan etiologinya.

a. Pruritus Akibat Xerosis

Pada pasien dengan kulit sangat kering, terapi difokuskan pada:

- Emolien
- Pelembap intensif
- Herbal humektan seperti lidah buaya

Tujuannya adalah memperbaiki *skin barrier* dan mengurangi kehilangan cairan dari kulit.

b. Pruritus Inflamasi

Pada kondisi seperti dermatitis atopik atau eksim, terapi lebih diarahkan pada:

- Antiinflamasi
- Antihistamin
- Herbal antiinflamasi seperti chamomile dan pegagan

c. Pruritus Neuropatik

Pada pruritus yang melibatkan gangguan saraf, terapi dapat meliputi:

- Gabapentin
- Pregabalin

- Herbal dengan efek menenangkan saraf seperti chamomile

d. Uremic Pruritus

Pada pasien gagal ginjal kronik, terapi memerlukan pendekatan multimodal yang mempertimbangkan:

- Optimalisasi hemodialisis
- Kondisi kulit
- Risiko toksisitas obat
- Penggunaan herbal topikal yang aman

m. Personalisasi Berdasarkan Karakteristik Pasien

a. Usia

Anak-anak

Kulit anak lebih sensitif sehingga diperlukan:

- Formulasi ringan
- Konsentrasi herbal rendah
- Produk bebas iritan

Lansia

Pada lansia, kulit cenderung lebih tipis dan kering sehingga terapi difokuskan pada:

- Pelembap intensif
- Pengurangan iritasi
- Pemantauan efek sedasi obat

b. Penyakit Penyerta

Pasien dengan:

- Gagal ginjal kronik
- Diabetes melitus
- Penyakit hati
- Gangguan imun

memerlukan penyesuaian terapi untuk mengurangi risiko toksisitas dan interaksi obat.

c. Kondisi Kulit

Pemilihan bentuk sediaan disesuaikan dengan kondisi kulit:

- Gel → kulit berminyak atau inflamasi ringan
- Krim → kulit kering
- Salep → kulit sangat kering atau menebal
- Lotion → area luas

n. Personalisasi Berdasarkan Tingkat Keparahan Pruritus

a. Pruritus Ringan

Pendekatan dapat berupa:

- Emolien
- Herbal topikal
- Edukasi perawatan kulit

b. Pruritus Sedang

Kombinasi terapi dapat meliputi:

- Antihistamin
- Herbal antipruritik
- Terapi pelembap intensif

c. Pruritus Berat

Diperlukan terapi multimodal seperti:

- Gabapentin/pregabalin
- Fototerapi
- Kombinasi terapi herbal dan medis
- Pendekatan psikologis

o. Peran Herbal dalam Personalisasi Terapi

Herbal dapat dipilih berdasarkan kebutuhan spesifik pasien.

Kondisi Pasien	Herbal yang Potensial	Tujuan
Kulit kering	Lidah buaya	Pelembap dan antiinflamasi
Sensasi panas/gatal	Mint	Efek pendingin

Kulit iritasi	Chamomile	Menenangkan kulit
Luka akibat garukan	Pegagan	Regenerasi jaringan
Gangguan tidur	Chamomile	Relaksasi

Pendekatan ini memungkinkan terapi menjadi lebih individual dan sesuai kebutuhan pasien.

p. Pendekatan Holistik dalam Personalisasi Terapi

Pruritus kronik tidak hanya memengaruhi kondisi fisik, tetapi juga:

- Kualitas tidur
- Kondisi emosional
- Kecemasan
- Aktivitas sosial
- Kualitas hidup

Karena itu, pendekatan personalisasi juga perlu mempertimbangkan aspek:

- Psikologis
- Sosial
- Gaya hidup
- Kebiasaan pasien

Edukasi mengenai:

- Perawatan kulit
- Pola mandi
- Penggunaan pakaian
- Penghindaran iritan
- Manajemen stres

menjadi bagian penting dari terapi personal.

q. Perkembangan Precision Medicine pada Pruritus

Perkembangan ilmu kedokteran modern mulai mengarah pada *precision medicine*, yaitu terapi yang disesuaikan berdasarkan:

- Biomarker inflamasi
- Profil genetik
- Mekanisme molekuler penyakit
- Respons individual terhadap terapi

Pada masa depan, pendekatan ini berpotensi membantu menentukan:

- Jenis terapi paling efektif
- Risiko efek samping
- Respons terhadap herbal tertentu
- Kombinasi terapi optimal

r. Tantangan Personalisasi Terapi

Meskipun menjanjikan, pendekatan personalisasi masih menghadapi beberapa tantangan:

- Variasi respons pasien yang kompleks
- Keterbatasan biomarker spesifik pruritus
- Kurangnya data klinis individual
- Biaya terapi tertentu yang tinggi
- Belum tersedianya panduan personalisasi yang luas

Selain itu, penggunaan herbal juga masih memerlukan standarisasi untuk mendukung pendekatan terapi yang lebih presisi.

Pendekatan personalisasi terapi merupakan strategi penting dalam penatalaksanaan pruritus karena setiap pasien memiliki karakteristik dan penyebab pruritus yang berbeda. Penyesuaian terapi berdasarkan etiologi, kondisi kulit, tingkat keparahan, penyakit penyerta, serta respons pasien dapat meningkatkan efektivitas dan keamanan terapi. Integrasi terapi konvensional dan herbal secara personal juga memberikan peluang untuk

menghasilkan pendekatan terapi yang lebih holistik, nyaman, dan sesuai kebutuhan individu pasien.

BAB 8

KESIMPULAN DAN REKOMENDASI

8.1. Ringkasan Konsep Utama

Pruritus merupakan sensasi gatal yang kompleks dan dapat terjadi pada berbagai kondisi dermatologis maupun sistemik, termasuk pada pasien gagal ginjal kronik yang mengalami *uremic pruritus*. Kondisi ini tidak hanya menimbulkan ketidaknyamanan fisik, tetapi juga berdampak besar terhadap kualitas hidup pasien, seperti gangguan tidur, kelelahan, stres psikologis, penurunan aktivitas harian, hingga gangguan emosional.

Patogenesis pruritus melibatkan berbagai mekanisme biologis yang saling berkaitan, meliputi aktivasi sistem imun dan inflamasi, pelepasan mediator seperti histamin dan sitokin proinflamasi, gangguan fungsi sawar kulit (*skin barrier*), xerosis atau kulit kering, stres oksidatif, aktivasi sistem saraf perifer dan pusat

Kompleksitas mekanisme tersebut menyebabkan terapi pruritus memerlukan pendekatan multidimensional dan tidak cukup hanya berfokus pada satu target terapi. Terapi konvensional pruritus meliputi penggunaan antihistamin, kortikosteroid, gabapentin dan pregabalin, antidepresan tertentu, emolien, fototerapi.

Terapi-terapi tersebut telah banyak digunakan dan memiliki efektivitas yang baik pada kondisi tertentu. Namun, penggunaan jangka panjang dapat menimbulkan berbagai efek samping seperti sedasi, atrofi kulit, gangguan metabolik, serta

keterbatasan efektivitas pada beberapa pasien pruritus kronik. Karena itu, pendekatan terapi komplementer berbasis herbal mulai banyak dikembangkan sebagai bagian dari terapi integratif pruritus.

Pendekatan integratif yang menggabungkan terapi konvensional dan herbal berbasis bukti (*evidence-based integrative therapy*) memberikan peluang untuk meningkatkan efektivitas terapi sekaligus mengurangi efek samping penggunaan obat jangka panjang. Kombinasi terapi memungkinkan penanganan berbagai aspek patogenesis pruritus secara lebih menyeluruh. Pengawasan tenaga kesehatan dan penggunaan herbal berbasis bukti ilmiah sangat penting untuk memastikan keamanan dan efektivitas terapi.

Secara keseluruhan, terapi herbal memiliki potensi besar sebagai bagian dari pendekatan integratif dalam penatalaksanaan pruritus. Dengan dukungan penelitian ilmiah, standarisasi produk, serta pendekatan terapi yang personal dan berbasis bukti, pemanfaatan herbal dapat menjadi strategi yang efektif, aman, dan holistik untuk membantu meningkatkan kualitas hidup pasien pruritus kronik, khususnya pada pasien gagal ginjal kronik dengan *uremic pruritus*.

8.2. Rekomendasi untuk Klinisi

Penatalaksanaan pruritus, terutama pruritus kronik seperti *uremic pruritus*, memerlukan pendekatan yang komprehensif, individual, dan berkelanjutan. Kompleksitas patogenesis serta dampaknya terhadap kualitas hidup pasien menjadikan klinisi memiliki peran penting dalam menentukan strategi terapi yang efektif, aman, dan sesuai dengan kondisi pasien.

Berikut beberapa rekomendasi yang dapat dipertimbangkan oleh klinisi dalam praktik penatalaksanaan pruritus.

a. Melakukan Identifikasi Penyebab Pruritus Secara Menyeluruh

Pruritus dapat disebabkan oleh berbagai kondisi dermatologis maupun sistemik. Oleh karena itu, evaluasi klinis yang komprehensif perlu dilakukan untuk menentukan: Etiologi pruritus, Faktor pencetus, Tingkat keparahan, Durasi gejala, dampak terhadap kualitas hidup pasien

b. Menggunakan Pendekatan Multimodal dan Individual

Karena pruritus memiliki mekanisme yang kompleks, terapi tunggal sering kali kurang optimal. Klinisi disarankan menggunakan pendekatan multimodal yang mencakup Terapi farmakologis, perawatan kulit, edukasi pasien, pendekatan psikologis, terapi komplementer berbasis bukti

c. Mengoptimalkan Perawatan Skin Barrier

Gangguan fungsi sawar kulit dan xerosis merupakan faktor penting dalam banyak kasus pruritus kronik. Oleh karena itu, klinisi perlu menekankan pentingnya penggunaan emolien secara rutin, pemilihan sabun yang lembut, menghindari iritan kulit, menjaga kelembapan kulit. Penggunaan herbal topikal seperti lidah buaya dapat dipertimbangkan sebagai terapi pendamping untuk membantu meningkatkan hidrasi kulit dan mengurangi inflamasi.

d. Mempertimbangkan Terapi Herbal Berbasis Bukti

Terapi herbal dapat digunakan sebagai terapi komplementer apabila didukung oleh bukti ilmiah dan memiliki profil keamanan yang baik. Beberapa herbal

yang berpotensi digunakan antara lain: Lidah buaya (*Aloe vera*), Mint (*Mentha piperita*), Chamomile (*Matricaria chamomilla*), Pegagan (*Centella asiatica*)

e. Memantau Risiko Interaksi Obat–Herbal

Penggunaan terapi integratif memerlukan perhatian terhadap kemungkinan interaksi obat–herbal, terutama pada pasien dengan Gagal ginjal kronik, Penyakit hati, Usia lanjut, *Polypharmacy*

Klinisi memiliki peran sentral dalam memastikan terapi pruritus berjalan secara efektif, aman, dan berbasis bukti. Pendekatan individual, multimodal, dan integratif perlu dikembangkan untuk mengatasi kompleksitas pruritus kronik. Pemanfaatan herbal sebagai terapi komplementer dapat dipertimbangkan apabila dilakukan secara rasional, terstandar, dan disertai pengawasan yang tepat. Dengan pendekatan yang holistik dan personal, diharapkan kualitas hidup pasien pruritus dapat meningkat secara optimal.

8.3. Rekomendasi Penelitian Lanjutan

Meskipun perkembangan penelitian mengenai pruritus dan terapi herbal menunjukkan hasil yang menjanjikan, masih terdapat banyak aspek yang memerlukan kajian lebih mendalam. Kompleksitas patogenesis pruritus, variasi respons pasien, serta keterbatasan bukti klinis pada beberapa terapi herbal menunjukkan bahwa penelitian lanjutan sangat diperlukan untuk mendukung pengembangan terapi yang lebih efektif, aman, dan berbasis bukti. Berikut beberapa rekomendasi penelitian lanjutan yang dapat dikembangkan di masa mendatang.

1. Penelitian Mekanisme Molekuler Pruritus

Patogenesis pruritus melibatkan berbagai jalur biologis yang kompleks dan belum sepenuhnya dipahami. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengeksplorasi: Peran sitokin proinflamasi, Jalur neuroimunologi, Aktivasi reseptor pruritus, Peran mikrobiota kulit, Mekanisme stres oksidatif, Hubungan sistem saraf dan inflamasi. Pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme molekuler akan membantu pengembangan terapi yang lebih spesifik dan efektif.

2. Penelitian Klinis Herbal Antipruritik

Sebagian besar penelitian herbal antipruritik masih berada pada tahap *In vitro*, *In vivo*, Uji klinis skala kecil. Oleh karena itu, diperlukan Uji klinis terkontrol (*randomized controlled trial*), Penelitian multisenter, Evaluasi efektivitas jangka panjang, Penelitian pada populasi yang lebih luas. Penelitian klinis yang kuat sangat penting untuk memperkuat dasar ilmiah penggunaan herbal dalam praktik klinis.

3. Penelitian Kombinasi Herbal dan Terapi Konvensional

Pendekatan integratif memiliki potensi besar dalam terapi pruritus, namun data ilmiah terkait kombinasi terapi masih terbatas. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengevaluasi: Efek sinergis terapi kombinasi, Penurunan dosis obat tertentu, Pengurangan efek samping, Peningkatan kualitas hidup pasien, Keamanan penggunaan jangka panjang

4. Penelitian Keamanan dan Interaksi Obat–Herbal

Aspek keamanan merupakan salah satu tantangan utama dalam penggunaan terapi herbal. Penelitian lebih lanjut diperlukan terkait Toksisitas jangka panjang, Reaksi alergi, Efek terhadap fungsi ginjal dan hati, Interaksi obat–herbal, Keamanan pada pasien gagal ginjal kronik, Profil keamanan penggunaan topikal dan oral. Pengembangan sistem *herbal*

pharmacovigilance juga perlu diperkuat untuk memantau efek samping penggunaan herbal.

5. Standarisasi dan Karakterisasi Herbal

Variabilitas kandungan senyawa aktif masih menjadi kendala utama dalam pengembangan terapi herbal. Penelitian perlu diarahkan pada Standarisasi ekstrak, Identifikasi biomarker senyawa aktif, Profil fitokimia, Stabilitas sediaan, Pengaruh metode ekstraksi, Pengaruh budidaya tanaman terhadap aktivitas biologis. Standarisasi penting untuk memastikan kualitas, keamanan, dan konsistensi efektivitas produk herbal.

Penelitian lanjutan mengenai pruritus dan terapi herbal masih memiliki ruang yang sangat luas untuk dikembangkan. Fokus penelitian ke depan perlu diarahkan pada penguatan bukti klinis, keamanan penggunaan herbal, pengembangan formulasi modern, serta pendekatan terapi yang lebih personal dan holistik. Dengan dukungan penelitian multidisiplin dan berbasis bukti ilmiah, diharapkan terapi pruritus di masa depan dapat menjadi lebih efektif, aman, dan mampu meningkatkan kualitas hidup pasien secara optimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. (2020). The role and relevance of antihistamines in chronic urticaria. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 59, 287–298.
- Eccles R. (1994). Menthol and related cooling compounds. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 46(8), 618–630.
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Guideline on Chronic Pruritus (2024).
- European Association for the Study of the Liver (EASL). (2022). *Clinical Practice Guidelines on Liver Diseases*.
- Fishbane S, Jamal A, Munera C, et al. (2020). A phase 3 trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus. *New England Journal of Medicine*, 382(3), 222–232.
- Fishbane S, Jamal A, Munera C, et al. (2020). *New England Journal of Medicine*, 382(3), 222–232.
- Hamman JH. (2008). Composition and applications of Aloe vera leaf gel. *Molecules*, 13(8), 1599–1616.
- International Forum for the Study of Itch (IFSI) Recommendations (2023–2024).
- KDIGO Clinical Practice Guideline for CKD (2024 update).
- Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, et al. (2010). Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology*, 139(3), 1008–1018.
- Kumar S, Pandey AK. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids. *Scientific World Journal*, 2013.

- Maan AA, Nazir A, Khan MKI, et al. (2018). The therapeutic properties and applications of Aloe vera. *Journal of Herbal Medicine*, 12, 1–10.
- McKay DL, Blumberg JB. (2006). A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea. *Phytotherapy Research*, 20(8), 619–633.
- Mettang T, Kremer AE. (2015). Uremic Pruritus. *Kidney International*, 87(4), 685–691.
- Misery L, Ständer S, Szepietowski JC, et al. (2018). *Definition and Classification of Pruritus*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32(11), 1795–1802.
- Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. (2016). *Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis*. *Current Allergy and Asthma Reports*, 16(7), 1–10.
- Rayner HC, Larkina M, Wang M, et al. (2017). International comparisons of prevalence and management of pruritus in haemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(12), 2000–2007.
- Ständer S. (2021). *Atopic Dermatitis and Pruritus Management*. *New England Journal of Medicine*, 384(12), 1136–1143.
- Ständer S. (2021). Atopic Dermatitis and Pruritus. *New England Journal of Medicine*.
- Surjushe A, Vasani R, Saple DG. (2008). Aloe vera: A short review. *Indian Journal of Dermatology*, 53(4), 163–166.
- Thomsen SF. (2015). Atopic dermatitis: Natural history and treatment. *ISRN Allergy*.
- Weisshaar E, Szepietowski JC, Darsow U, et al. (2019). *European S2k Guideline on Chronic Pruritus*. *Acta Dermato-Venereologica*, 99(5), 469–506.

- Yamaoka K, Kume H, Yamanaka Y, et al. (2010). Pruritus in diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(3), 356–361.
- Yosipovitch G, Berger T, Fassett M. (2020). Neurobiology of Itch. *Nature Reviews Neuroscience*, 21(1), 19–38.

Pruritus

pada

Penyakit Kronik:

Mekanisme, Terapi Konvensional,
dan Pendekatan Herbal Integratif



Pruritus merupakan sensasi gatal yang kompleks dan dapat terjadi pada berbagai kondisi dermatologis maupun sistemik, termasuk pada pasien gagal ginjal kronik yang mengalami uremic pruritus. Kondisi ini tidak hanya menimbulkan ketidaknyamanan fisik, tetapi juga berdampak besar terhadap kualitas hidup pasien, seperti gangguan tidur, kelelahan, stres psikologis, penurunan aktivitas harian, hingga gangguan emosional.

Pendekatan integratif yang menggabungkan terapi konvensional dan herbal berbasis bukti (*evidence-based integrative therapy*) memberikan peluang untuk meningkatkan efektivitas terapi sekaligus mengurangi efek samping penggunaan obat jangka panjang. Kombinasi terapi memungkinkan penanganan berbagai aspek patogenesis pruritus secara lebih menyeluruh. Pengawasan tenaga kesehatan dan penggunaan herbal berbasis bukti ilmiah sangat penting untuk memastikan keamanan dan efektivitas terapi.