

PENGARUH FOTOTERAPI *NARROWBAND* ULTRAVIOLET B TERHADAP INTENSITAS PRURITUS, KUALITAS HIDUP, DAN KADAR INTERLEUKIN-2 SERUM PASIEN PRURITUS PENYAKIT GINJAL KRONIS YANG MENJALANI HEMODIALISIS RUTIN

Verdy, Sunardi Radiono, Arief Budiyo

Bagian/KSM Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
FK Universitas Gadjah Mada / RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Pruritus penyakit ginjal kronis (PPGK) adalah keluhan gatal pada penyakit ginjal kronis (PGK) (15%-49%) terutama yang menjalani hemodialisis rutin (50%-90%). Mekanisme patofisiologi terjadinya PPGK disebutkan karena peningkatan sintesis sitokin Thelper-1 (IL-2). Fototerapi narrowband UVB (NBUB) terbukti efektif pada PPGK.

Penelitian ini bertujuan menilai efektifitas fototerapi NBUB dalam menurunkan intensitas pruritus visual analogue scale (VAS), memperbaiki kualitas hidup dermatology life quality index (DLQI), dan menurunkan kadar IL-2 serum pasien PPGK.

Rancangan yang digunakan adalah pra-eksperimen pretest-posttest. Skor VAS, DLQI dan kadar IL-2 serum diukur sebelum dan setelah fototerapi. Fototerapi NBUB diberikan 2x seminggu selama 4 minggu dengan dosis awal 300 mJ/cm² yang dinaikkan 10% setiap sesi fototerapi. Penurunan skor VAS, DLQI dan kadar IL-2 serum setelah fototerapi NBUB dianalisis dengan uji T-berpasangan. Tingkat kemaknaan dalam penelitian dinyatakan adalah $p < 0,05$.

Jumlah subyek penelitian adalah 29 orang dengan rerata umur 55,7 tahun (38-74 tahun), terdiri atas laki-laki 18 orang dan perempuan 11 orang. Setelah dilakukan fototerapi NBUB selama 8 sesi, pada pasien PPGK terdapat penurunan intensitas pruritus, perbaikan kualitas hidup, dan penurunan kadar IL-2 serum yang bermakna secara statistik ($p < 0,05$).

Kesimpulan penelitian ini adalah bahwa fototerapi NBUB menurunkan intensitas pruritus, memperbaiki kualitas hidup serta menurunkan kadar IL-2 serum pasien PPGK.

Kata kunci: pruritus penyakit ginjal kronis, hemodialisis, NBUB, VAS, DLQI, IL-2.

EFFECT OF NARROW BAND ULTRAVIOLET B THERAPY ON PRURITUS INTENSITY, QUALITY OF LIFE, AND SERUM LEVELS OF INTERLEUKIN-2 IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS WITH ROUTINE HEMODIALYSIS

ABSTRACT

Chronic kidney disease associated pruritus (CKDaP) is itching complaints in chronic kidney disease (CKD) patient (15%–49%), especially in hemodialysis patients (50%–90%). Pathophysiology of CKDaP is over-synthesis of cytokines Thelper-1 (e.g. IL-2). Phototherapy NBUB showed effective in CKDaP.

This study aims to assess the effectiveness of NBUB phototherapy in reducing the pruritus intensity (VAS), improving the quality of life (DLQI), and reducing serum IL-2 levels in CKDaP. This study is a pretest-posttest pre-experimental study. VAS, DLQI, and serum IL-2 level were measured before and after phototherapy. Phototherapy was given twice a week for 4 weeks with initiation dose 300 mJ/cm² and increased 10% each session. VAS, DLQI, and serum IL-2 level reduction after phototherapy analyzed by paired T-test. Significance level in this study is $p < 0.05$.

Number of subjects are 29 people consists of 18 males and 11 females with mean of age 55.7 year old (38-74 year old). VAS, DLQI, and serum IL-2 level reduction after phototherapy in CKDaP patients were statistically significant ($p < 0,05$).

Conclusion of this study is NBUB phototherapy reduce pruritus intensity, improve quality of life, and reduce serum IL-2 levels in CKDaP patients undergoing hemodialysis.

Keywords: chronic kidney disease associated pruritus, hemodialysis, NBUB, VAS, DLQI, IL-2

PENDAHULUAN

Pruritus penyakit ginjal kronis (PPGK) adalah keluhan gatal yang ditemukan pada pasien penyakit ginjal kronis (PGK), terutama pasien yang menjalani hemodialisis rutin. Keluhan pruritus yang signifikan ditemukan pada 15% - 49% pasien PGK dan 50% - 90% pada pasien dialisis.¹

Mekanisme patofisiologi terjadinya PPGK diduga terjadi karena gangguan keseimbangan sistem imun. Hal tersebut disebabkan kontak darah dengan permukaan asing membran dialisis saat proses hemodialisis, yang menyebabkan aktivasi komplemen dan sel mononuklear yang menginduksi proses peradangan akut, walaupun secara klinis gambaran peradangan tidak tampak jelas.^{2,3} Status inflamasi tersebut ditunjukkan dengan peningkatan sintesis mediator inflamasi, misalnya IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , MCP-1, CRP, dan ROS.^{4,5} Dari berbagai sitokin proinflamasi yang telah disebutkan, IL-2 merupakan sitokin yang pruritogenik. Hal tersebut terbukti pada penelitian tentang interleukin-2 yang disuntikkan secara intradermal akan memicu pruritus.^{6,7} Pada penelitian hanya diukur salah satu mediator inflamasi yaitu IL-2, karena keterbatasan sumber daya dan dipertimbangkan dengan alasan IL-2 merupakan mediator inflamasi yang paling pruritogenik dibanding mediator inflamasi yang terkait pruritus penyakit ginjal kronis.

Beberapa penelitian fototerapi dengan *broadband ultraviolet B* (BBUVB) maupun *narrowband ultraviolet B* (NBUVB) menunjukkan hasil yang efektif pada manajemen PPGK.⁸ Fototerapi NBUVB lebih baik dibandingkan BBUVB karena sifat NBUVB memiliki beberapa risiko yang lebih minimal, antara lain: eritemogenik, pruritogenik dan karsinogenik.⁹ Efektivitas fototerapi UVB pada PPGK dilihat dari perbaikan klinis dengan menilai intensitas pruritus dengan skor visual analogue scale (VAS) dan kualitas hidup dengan *dermatology life quality index* (DLQI).^{10,11}

Penelitian ini bertujuan menilai efektivitas fototerapi NBUVB dalam menurunkan intensitas pruritus, memperbaiki kualitas hidup dan menurunkan kadar IL-2 serum pasien pruritus penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis rutin di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. Penelitian ini juga akan menilai hubungan penurunan kadar IL-2 serum dengan penurunan intensitas pruritus dan perbaikan kualitas hidup pasien.

BAHAN DAN CARA

Rancangan yang digunakan pada penelitian ini adalah pra-eksperimen *pretest-posttest* satu kelompok. Subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi diminta menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian. Penelitian ini telah memperoleh kelaikan etik dari Medical and Health Research Ethics

Committee (MHREC) Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Pada semua subyek penelitian dilakukan pengukuran (skor VAS) dan (DLQI) serta kadar IL-2 serum pada saat sebelum dan setelah dilakukan fototerapi NBUVB. Pengukuran intensitas pruritus dan kualitas hidup dinilai dengan kuesioner. Pengukuran kadar IL-2 serum dilakukan dengan mengambil darah vena dan diukur dengan metode ELISA non-kompetitif (sandwich) secara duplo. Fototerapi NBUVB diberikan dengan dosis awal 300 mJ/cm² yang dinaikkan 10% setiap sesi fototerapi berikutnya. Fototerapi NBUVB dilakukan sebanyak 2 kali dalam seminggu selama 4 minggu.

Penurunan intensitas pruritus dan perbaikan kualitas hidup serta penurunan kadar IL-2 serum antara sebelum dan setelah dilakukan fototerapi NBUVB, dianalisis dengan uji T-berpasangan. Hubungan antara persentase penurunan kadar IL-2 serum dengan persentase penurunan intensitas pruritus dan persentase perbaikan kualitas hidup dianalisis dengan uji korelasi Pearson. Tingkat kemaknaan dalam penelitian dinyatakan bila $p < 0,05$.

HASIL

Jumlah subyek penelitian di awal adalah 35 orang dan jumlah subyek yang menyelesaikan penelitian atau yang dianalisis dalam penelitian ini adalah 29 orang. Rerata usia subyek penelitian ini adalah 55,7 tahun dengan usia termuda adalah 38 tahun dan tertua adalah 74 tahun. PGK pada subyek penelitian paling banyak disebabkan oleh riwayat hipertensi sebelumnya, yaitu 48,3%. Rerata lamanya subyek penelitian menjalani hemodialisis rutin adalah 4,2 tahun (lihat tabel 1).

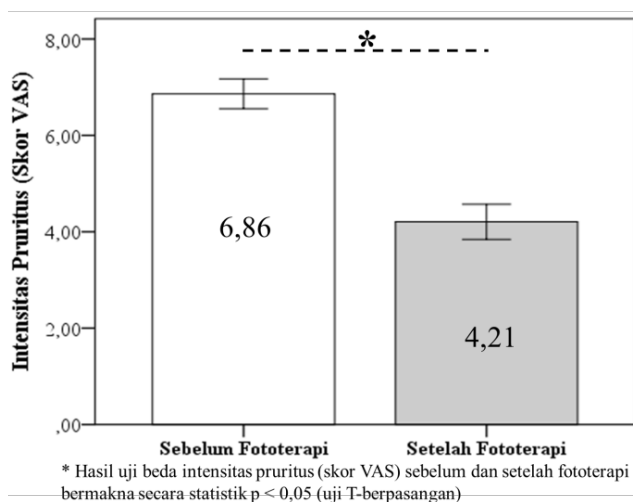
Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Jumlah / Rerata	Satuan
Jumlah subyek awal	35	Orang
Jumlah subyek <i>drop out</i>	6	Orang
Jumlah subyek akhir	29	Orang
Umur	38- 74 (55,7 \pm 9,4)	Tahun
Jenis kelamin		
Laki-laki	18	Orang
Perempuan	11	Orang
Penyebab penyakit ginjal kronis		
Diabetes melitus	12	Orang
Hipertensi	14	Orang
Infeksi	1	Orang
Batu saluran kemih	1	Orang
Trauma	1	Orang
Lama hemodialisis	1 – 17 (4,2 \pm 3,8)	Tahun

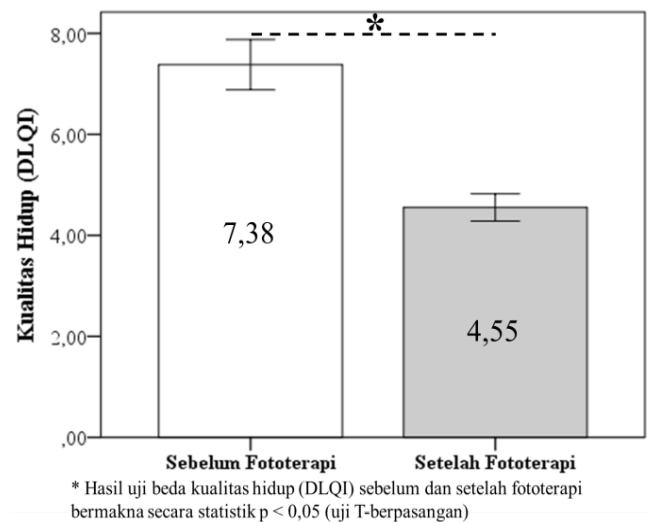
Pada penelitian ini subyek mengalami perbaikan gejala klinis (intensitas pruritus dan kualitas hidup) yang ditunjukkan dengan penurunan proporsi subyek dari tingkat berat atau sangat berat (ekstrim) menjadi ke tingkat moderat atau ringan setelah mendapat fototerapi NBUVB (lihat tabel 2). Perbaikan gejala klinis berdasarkan nilai rerata dianalisis secara statistik dengan uji T-berpasangan dan didapatkan hasil bermakna ($p < 0,05$). Perbaikan gejala klinis yang dianalisis tersebut, adalah penurunan derajat pruritus yang dilihat dari rerata skor VAS yang menurun secara bermakna ($p < 0,05$) antara sebelum dan setelah fototerapi NBUVB (lihat gambar 1) dan perbaikan kualitas hidup yang dilihat dari rerata skor DLQI yang menurun secara bermakna ($p < 0,05$) antara sebelum dan setelah fototerapi NBUVB (lihat gambar 2). Pada penelitian ini juga didapatkan penurunan kadar interleukin-2 serum antara sebelum dan setelah fototerapi NBUVB yang bermakna secara statistik ($p < 0,05$) (lihat gambar 3).

Tabel 2. Intensitas pruritus dan kualitas hidup proporsi subyek penelitian sebelum dan setelah fototerapi NBUVB.

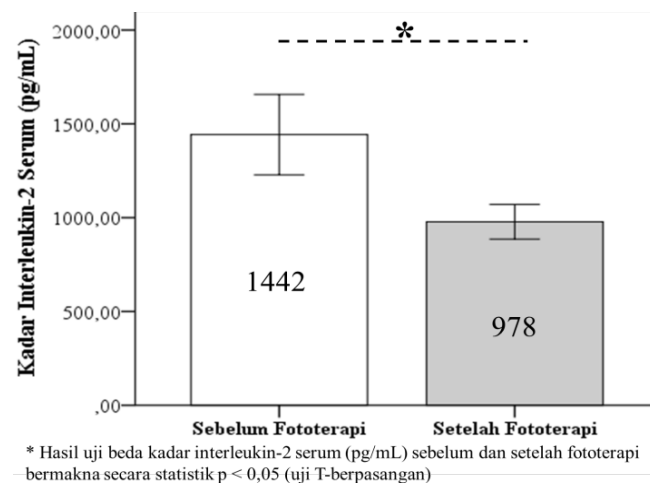
Gejala klinis	Sebelum fototerapi	Setelah fototerapi
Intensitas pruritus (skor VAS)		
Tidak gatal	0	0
Gatal ringan	0	12/29
Gatal moderat	13/29	14/29
Gatal berat	10/29	3/29
Gatal sangat berat	6/29	0
Kualitas hidup (DLQI)		
Tidak ada gangguan	0	1/29
Gangguan ringan	8/29	23/29
Gangguan moderat	16/29	5/29
Gangguan berat	5/29	0
Gangguan ekstrim	0	0



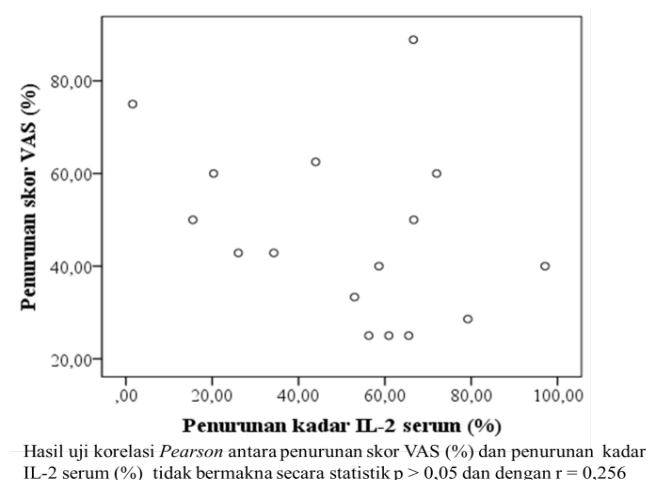
Gambar 1. Hasil uji beda intensitas pruritus (skor VAS) antara sebelum dan setelah fototerapi NBUVB.



Gambar 2. Hasil uji beda kualitas hidup (DLQI) antara sebelum dan setelah fototerapi NBUVB.

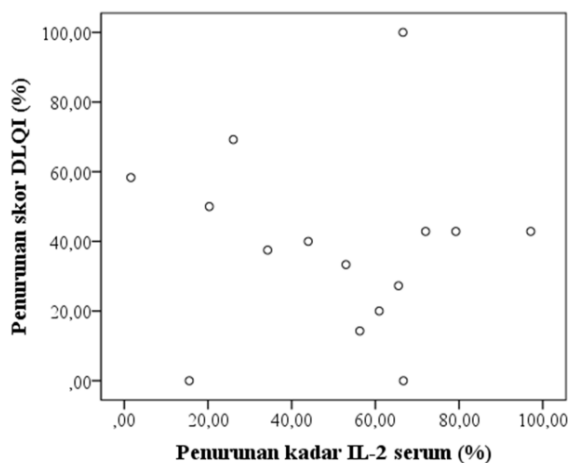


Gambar 3. Hasil uji beda kadar IL-2 serum antara sebelum dan setelah fototerapi NBUVB.



Gambar 4. Hasil uji korelasi Pearson antara penurunan skor VAS (%) dan penurunan kadar IL-2 serum (%).

Hasil uji korelasi Pearson antara persentase penurunan kadar IL-2 serum dan persentase penurunan intensitas pruritus sebelum dan setelah fototerapi NBUVB tidak mendapatkan hubungan yang bermakna secara statistik ($p = 0,090$, $r = 0,256$) (lihat gambar 4). Uji korelasi Pearson antara persentase penurunan kadar IL-2 serum dan persentase perbaikan kualitas hidup sebelum dan setelah fototerapi NBUVB juga tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik ($p = 0,490$, $r = 0,005$) (lihat gambar 5).



Hasil uji korelasi *Pearson* antara penurunan skor DLQI (%) dan penurunan kadar IL-2 serum (%) tidak bermakna secara statistik $p > 0,05$ dan dengan $r = 0,005$

Gambar 5. Hasil uji korelasi *Pearson* antara penurunan skor DLQI (%) dan penurunan kadar IL-2 serum (%).

DISKUSI

Manajemen pruritus PGK yang efektif masih merupakan tantangan. Secara umum dikenal beberapa pilihan terapi pruritus PGK, yaitu terapi topikal, terapi sistemik dan fototerapi. Pada penelitian ini hasil fototerapi NBUVB memberikan perbaikan gejala klinis yang bermakna. Perbaikan gejala klinis yang diamati tersebut, yaitu penurunan intensitas pruritus dan perbaikan kualitas hidup. Beberapa penelitian menunjukkan fototerapi dengan UVB, terutama NBUVB, efektif pada penatalaksanaan pruritus penyakit ginjal kronis dibandingkan terapi sistemik.¹² Fototerapi NBUVB lebih baik dibandingkan BBUVB karena sifat NBUVB yang memiliki risiko lebih minimal beberapa risiko, antara lain: eritemogenik, pruritogenik, dan karsinogenik.⁹

Penelitian penggunaan NBUVB pada terapi pruritus penyakit ginjal kronis yang dilakukan seminggu 2 kali selama 8 kali (4 minggu) memperlihatkan hasil yang efektif dalam mengurangi intensitas pruritus dibandingkan kelompok kontrol yang menerima plasebo.¹³ Beberapa penelitian menyebutkan dosis awal fototerapi NBUVB yang efektif pada pruritus penyakit ginjal kronis adalah 200 mJ/cm^2 dan dosis maksimal harian adalah 500 mJ/cm^2 .^{9,13,14}

Pada penelitian ini digunakan dosis awal 300 mJ/cm^2 dengan kenaikan 10% setiap kali fototerapi dan dilakukan sebanyak 8 kali fototerapi NBUVB.

Pada penelitian ini juga terbukti, bahwa penurunan kadar (IL-2) serum sebelum dan setelah fototerapi NBUVB bermakna secara statistik. Hal tersebut sesuai dengan teori yang menyebutkan, bahwa fototerapi memiliki efek foto-imunologis yang dapat dibagi menjadi tiga, yaitu: 1) induksi produksi mediator anti-inflamasi atau immunosupresif, 2) modulasi ekspresi dan fungsi molekul adhesi, sitokin dan reseptor faktor pertumbuhan pada permukaan sel, serta 3) induksi apoptosis sel yang menginfiltrasi kulit.¹⁵

Penelitian ini juga sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa fototerapi NBUVB dapat menurunkan produksi nitrit oksida dan IL-2 yang bersifat pruritogenik.⁹ Penelitian Sigmundsdotti, (2005) yang dilakukan secara *in vitro* juga menunjukkan bahwa terapi UVB dapat menekan proliferasi limfosit dan produksi sitokin inflamasi IL-2 serta IFN- γ yang dihasilkan dari stimulasi *peripheral blood mononuclear cells* (PBMCs) dengan mitogen poten fitohemaglutinin.¹⁶ Penelitian yang melihat perubahan kadar IL-2 serum setelah fototerapi NBUVB pada pasien pruritus penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis rutin belum pernah dilakukan, sehingga hasil penelitian ini adalah yang pertama kali dilaporkan.

Hasil ini juga sejalan dengan teori dan penelitian terbaru yang menerangkan bahwa pruritus penyakit ginjal kronis terjadi karena gangguan keseimbangan sistem imun yang menyebabkan perubahan status inflamasi oleh karena peningkatan sintesis sitokin Th-1. Sitokin proinflamasi, misalnya IL-2, IL-6, IL-8, TNF-, MCP-1, CRP dan ROS meningkat dalam serum pasien PPGK yang menjalani hemodialisis.²⁻⁵ Dari berbagai sitokin proinflamasi yang telah disebutkan, IL-2 merupakan sitokin yang pruritogenik. Interleukin-2 menginduksi pruritus melalui aktivasi neuron histaminergik dan neuron bradikinerjik.¹⁷

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar sitokin pruritogenik IL-2 serum pada pasien pruritus penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis rutin menurun setelah mendapat fototerapi NBUVB. Penelitian lanjutan masih diperlukan, yaitu membandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak mendapat fototerapi NBUVB untuk lebih menegaskan temuan dalam penelitian ini.

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat penurunan intensitas pruritus dan perbaikan kualitas hidup serta penurunan kadar IL-2 serum yang bermakna secara statistik, namun hubungan antara penurunan kadar IL-2 serum dengan penurunan intensitas pruritus dan perbaikan kualitas hidup tidak bermakna secara statistik. Penurunan intensitas pruritus dan perbaikan kualitas

hidup mungkin lebih disebabkan faktor lain yang tidak diteliti dalam penelitian ini, karena faktor penyebab pruritus penyakit ginjal kronis bersifat multifaktorial. Penelitian lanjutan yang masih diperlukan, ialah penelitian mengenai pengaruh fototerapi NBUVB terhadap sitokin proinflamasi lain (IL-6, CRP, dan TNF- α) dalam serum pasien pruritus penyakit ginjal kronis serta hubungannya dengan intensitas pruritus dan kualitas hidup.

PENUTUP

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa fototerapi NBUVB terbukti dapat menurunkan intensitas pruritus, memperbaiki kualitas hidup, dan menurunkan kadar IL-2 serum pasien pruritus penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis rutin. Berdasarkan hasil penelitian ini, diperlukan penelitian lanjutan yang membandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak mendapat fototerapi NBUVB guna lebih menegaskan temuan dalam penelitian ini. Penelitian lanjutan lainnya yang masih diperlukan adalah untuk mengetahui pengaruh fototerapi NBUVB terhadap sitokin proinflamasi lain (IL-6, CRP, dan TNF- α) dalam serum pasien pruritus penyakit ginjal kronis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kurban M, Boueiz A, Kibbi A. Cutaneous manifestations of chronic kidney disease. *Clin Dermatol*. 2008; 26(3): 255–64.
2. Luger A, Kovarik J, Stummvoll H, Urbanska A, Luger T. Blood - membrane interaction in hemodialysis leads to increased cytokine production. *Kidney Int*. 1987; 32(1): 84–8.
3. Pertosa G, Grandaliano G, Gesualdo L, Schena F. Clinical relevance of cytokine production in hemodialysis. *Kidney Int*. 2000; 58(Suppl 76): 104–11.
4. Fallahzadeh M, Roozbeh J, Geramizadeh B, Namazi M. Interleukin-2 serum levels are elevated in patients with uremic pruritus: a novel finding with practical implications. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(10): 3338–44.
5. Rysz J, Banach M, Cialkowska-Rysz A, Stolarek R, Barylski M, Drozd J, dkk. Blood serum levels of IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α and IL-1 β in patients on maintenance hemodialysis. *Cell Mol Immunol*. 2006; 3(2): 151–4.
6. Darso U, Scharein E, Bromm B, Ring J. Skin testing of the pruritogenic activity of histamine and cytokines (interleukin-2 and tumour necrosis factor- α) at the dermal-epidermal junction. *Br J Dermatol*. 1997; 137(3): 415–7.
7. Wahlgren C, Linder M, Hagermark O, Scheynius A. Itch and inflammation induced by intradermally injected interleukin-2 in atopic dermatitis patients and healthy subjects. *Arch Dermatol Res*. 1995; 287(6): 572–80.
8. Yosipovitch G. Pruritus. *Curr Probl Dermatol*. 2003; 15(4): 143–64.
9. Ada S, Seckin D, Budakoglu I, Ozdemir F. Treatment of uremic pruritus with narrowband ultraviolet B phototherapy: an open pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 53(1): 149–51.
10. Etter L, Myers S. Pruritus in systemic disease: mechanisms and management. *Dermatol Clin*. 2002; 20(3): 459–72.
11. Krajnik M, Zylicz Z. Pruritus in advanced internal diseases pathogenesis and treatment. *Neth J Med*. 2001; 58(1): 27–40.
12. Twycross R, Greaves M, Handwerker H, Jones E, Libretto S, Szepletowski J, dkk. Itch: scratching more than the surface. *QJM*. 2003; 96(1): 7–26.
13. Gilchrist B. Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. *Int J Dermatol*. 1979; 18(9): 741–8.
14. Ko M, Yang J, Wu H, Hu F, Chen S, Tsai P, dkk. Narrowband ultraviolet B phototherapy for patients with refractory uraemic pruritus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2011; 165(3): 633–9.
15. Krutmann J, Morita A. Mechanisms of ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 1999; 4(1): 70–2.
16. Sigmundsdottir H, Johnston A, Gudjonsson J, Valdimarsson H. Narrowband – UVB irradiation decreases the production of pro-inflammatory cytokines by stimulated T cells. *Arch Dermatol Res*. 2005; 297(1): 39–42.
17. Martin HA. Bradykinin potentiates the chemoresponsiveness of rat cutaneous C-fibre polymodal nociceptors to interleukin-2. *Arch Physiol Biochem*. 1996; 104(2): 229–38.