

BAB I

PENDAHULUAN

2.1 Latar Belakang

Fungsi hati sangat penting untuk kehidupan manusia.¹ Kolestasis merupakan penurunan pembentukan atau aliran empedu pada tingkat hepatosit atau kolangiosit atau berkurangnya kemampuan empedu untuk mencapai duodenum, yang terjadi akibat aliran konvergen melalui saluran empedu dan saluran penghubung kandung empedu.² Menurut letak anatomi, kolestasis dibagi menjadi kolestasis ekstrahepatik dan intrahepatik. Kolestasis ekstrahepatik disebabkan oleh kelainan struktural saluran empedu termasuk penyumbatan saluran empedu dan kandung empedu. Penyakit kolestatik kronis dapat berkembang menjadi sirosis hati dan gagal hati dan merupakan penyebab utama transplantasi hati pada anak.³

Komplikasi kolestasis dapat berupa pruritus, kelelahan, osteoporosis, hiperlipidemia, malabsorpsi vitamin yang larut dalam lemak dan steatorrhea.⁴ Komplikasi tersebut cenderung kronis dan berbahaya serta berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas.⁵ Pada pasien dengan kolestasis kronis, pruritus merupakan gejala yang muncul, timbul bertahun-tahun sebelum tanda klinis muncul.⁶

Pruritus dapat terjadi pada penyakit kolestatik apa pun, yang disebabkan oleh penurunan sekresi hepatoseluler (kolestasis hepato-seluler), kerusakan saluran empedu intrahepatik (kolestasis kolangioseluler) atau obstruksi saluran empedu ekstrahepatik/intra-hepatik.⁷ Pruritus lebih sering terjadi pada penyakit kolestatik kronis seperti *Primary Biliary Cholangitis* (PBC), kolestasis intrahepatik



pada kehamilan, hepatitis B dan C kronis, kolestasis intrahepatik familial, dan sindrom Alagille. Namun, pruritus juga dapat terjadi pada penyakit hati kolestatik ekstrahepatik seperti *Primary Sclerosing Cholangitis* (PSC) dan kanker caput pankreas.⁸

Pruritus merupakan gejala ringan dan dapat ditoleransi, namun juga dapat menurunkan kualitas hidup secara drastis, menyebabkan kurang tidur, gejala depresi, dan menimbulkan keinginan bunuh diri pada pasien yang terkena dampak paling parah.⁹ Pada tingkat ekstrim, pruritus yang parah sulit disembuhkan.¹⁰ Pruritus merupakan sensasi subyektif yang intensitasnya sulit diperkirakan.⁹ Oleh karena pruritus bersifat subyektif, maka terdapat kesulitan tambahan dalam menentukan tingkat keparahan dan pengobatannya.⁸ Identifikasi, diagnosis dini dan pengobatan profilaksis atau kuratif dari pruritus dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.⁴ Selain itu, identifikasi perbedaan antara pasien kolestatik yang menderita pruritus dan pasien kolestatik serupa yang tidak menderita pruritus dapat mengungkap protein atau jalur yang dapat digunakan untuk pengembangan obat baru.¹¹ Oleh karena itu perlu identifikasi marker yang berhubungan dengan pruritus pada pasien kolestatik.

Pada pasien kolestatik dapat mengalami pruritus karena pruritogen potensial terakumulasi dalam sirkulasi sistemik, dibentuk (biotrans) di hati dan/atau usus, disekresi ke dalam empedu, dan mempengaruhi sistem opioidergik dan serotoninergik endogen. *Lyphosphatidic Acid* (LPA) diidentifikasi sebagai

inisan mediator pruritus kolestatik. *Lyphosphatidic Acid* terutama dibentuk vitas lisofosfolipase D dari *autotaxin* (ATX), dan aktivitas ATX plasma



yang tinggi dikaitkan dengan prevalensi gatal kolestatik yang lebih tinggi. Namun, aktivitas ATX plasma juga meningkat pada pasien tanpa rasa gatal yang menderita penyakit hati seperti hepatitis B, hepatitis C, dan penyakit hati berlemak nonalkohol. Autotaxin hanya merupakan biomarker, bukan enzim yang terkait dengan gatal kolestatik. Konsentrasi asam empedu serum dan bilirubin berhubungan positif dengan adanya rasa gatal selama kolestasis. Hal ini karena *Mas Related G Protein Receptor X4* (MRGPRX4) telah diidentifikasi sebagai reseptor asam empedu dan bilirubin.¹¹

Gamma-Glutamyl Transferase merupakan salah satu biomarker yang digunakan untuk memantau penyakit kolestasis.¹² *Gamma-Glutamyl Transferase* adalah glikoprotein membran yang mengkatalisis transfer gamma-glutamil ke peptida lain, asam amino atau air, serta berperan utama dalam membantu sintesis glutathione.¹³ *Gamma-Glutamyl Transferase* berhubungan dengan pruritus berkaitan dengan dua mekanisme yaitu GGT mendorong transfer bagian glutamil glutathione ke pruritogen untuk menghambat potensi pruritogeniknya atau meningkatkan kelarutan dalam air untuk meningkatkan ekskresi ginjal dan GGT menghambat rasa gatal melalui sintesis glutamin, serta mampu memecah bagian glutamil dari glutathione, yang jika bersentuhan dengan air, dapat berubah menjadi glutamat.¹¹

Penelitian sebelumnya telah dilakukan oleh Haijer *et al.* yang meneliti antara marker *liver function test* (LFT) terhadap pruritus pada pasien ekstrahepatik kronis dengan hasil bahwa *Gamma-Glutamyl Transferase* secara signifikan lebih tinggi pada pasien tanpa pruritus dibandingkan



dengan pasien dengan pruritus. Bilirubin langsung secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan pruritus dibandingkan dengan pasien tanpa pruritus. Setelah mengoreksi tingkat kolestasis melalui bilirubin langsung, hubungan negatif antara GGT dan pruritus tetap signifikan dan menjadi lebih kuat.¹¹ Namun penelitian kadar GGT terhadap derajat pruritus belum pernah dilakukan sebelumnya. Oleh karena itu, penelitian ini tertarik untuk melihat bagaimana profil *gamma-glutamyl transferase* pada berbagai derajat pruritus pada pasien kolestatik

2.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini yaitu bagaimana profil *gamma-glutamyl transferase* pada berbagai derajat pruritus pada pasien kolestatik?

2.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis profil *gamma-glutamyl transferase* pada berbagai derajat pruritus pada pasien kolestatik.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk menilai derajat pruritus kolestatik pada pasien kolestatik.
- b. Menilai kadar GGT serum pada pasien kolestatik.
- c. Menganalisis hubungan antara kadar GGT dengan derajat pruritus kolestatik pada pasien kolestatik.



2.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan profil *gamma-glutamyl transferase* pada berbagai derajat pruritus pada pasien kolestatik

1.4.2 Manfaat Praktis

Menemukan biomarker yang dapat memprediksi derajat pruritus kolestatik pada pasien kolestatik.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kolestatik

Kolestatik didefinisikan sebagai aliran empedu yang terganggu atau terhenti. Didefinisikan secara biokimia, kolestasis terdiri dari perubahan konstituen serum, yaitu hiperbilirubinemia, asidemia empedu, dan peningkatan enzim seperti alkali fosfatase dan gamma-glutamil transpeptidase.¹ Kolestasis bisa bersifat sementara atau kronis. Jika parah, pigmen empedu membuat hati tampak sangat kuning hingga kuning kehijauan. Kolestasis dibagi lagi menjadi kolestasis kanalikuli dan kolestasis kolangiodestruktif. Kolestasis kanalikuli dapat disebabkan oleh obat/bahan kimia yang merusak struktur dan fungsi kanalikuli empedu.¹⁴

Kolestasis dapat terjadi hanya karena penyumbatan fisik kanalikuli di dalam parenkim hati (intrahepatik) atau di luar hati (ekstrahepatik). Penyebab kolestasis termasuk tumor hepatobilier, endotoksemia, pembengkakan hepatosit dan kristal intraduktal. Sebagian besar bahan kimia yang menyebabkan kolestasis diekskresikan melalui empedu, termasuk mikotoksin sporidesmin, yang terkonsentrasi 100 kali lipat dalam empedu. Gangguan sitoskeleton hepatosit menyebabkan kolestasis dengan mencegah kontraksi pulsatil normal yang menggerakkan empedu melalui sistem kanalikuli ke saluran empedu.¹⁴

Kolestasis dapat timbul dari penyumbatan saluran empedu melalui penyebab intraduktal dan ekstraduktal. Sebaliknya, kolestasis intrahepatik memiliki sejumlah kemungkinan penyebab dan penampakan.¹ Kolestatik ekstrahepatik atau kolestasis obstruktif disebabkan oleh penyumbatan ekskresi pada bagian luar hati, bersamaan dengan saluran empedu ekstrahepatik

terbentuk pada koledokolitiasis, striktur saluran empedu jinak, kolangitis sklerosis



primer atau sekunder, sindrom Mirizzi, kolangiokarsinoma, kanker pankreas, dan adenoma/karsinoma ampulla.¹⁵

Gangguan kolestatik kronis yang disebabkan oleh obat dapat bervariasi dari gangguan saluran empedu ringan hingga bentuk sindrom saluran empedu yang hilang atau “ductopenia” yang parah. Menurut definisi lain, kelainan biokimia atau kolestasis yang persisten, yang berlangsung lebih dari 3-6 bulan, dianggap sebagai kolestasis kronis. Ciri khas kolestasis kronis akibat obat adalah cedera kronis pada saluran empedu intrahepatik yang sering mengakibatkan duktopenia. Perubahan lain berupa hiperplasia bilier, empedu yang terisap di kolangiol, badan Mallory di hepatosit periportal, dan transformasi hepatosit pseudoxanthomatous (hepatosit dengan sitoplasma berpigmen berbusa atau berenda yang diperluas karena aksi asam empedu yang tertahan), dan sel Kupffer. Lesi tersebut mungkin menyerupai sirosis bilier primer atau kolangitis sklerosis primer. Fibrosis hati dan sirosis dapat terjadi akibat kolestasis kronis. Paparan terus-menerus terhadap sejumlah obat dapat menyebabkan kolestasis kronis, termasuk fenotiazin, terutama klorpromazin, amitriptyline, ester eritromisin, sulfa-metoxazol-trimethoprim, amoksisilin-asam klavulanat, flukloksasilin, arsenikal, dan haloperidol.¹⁶

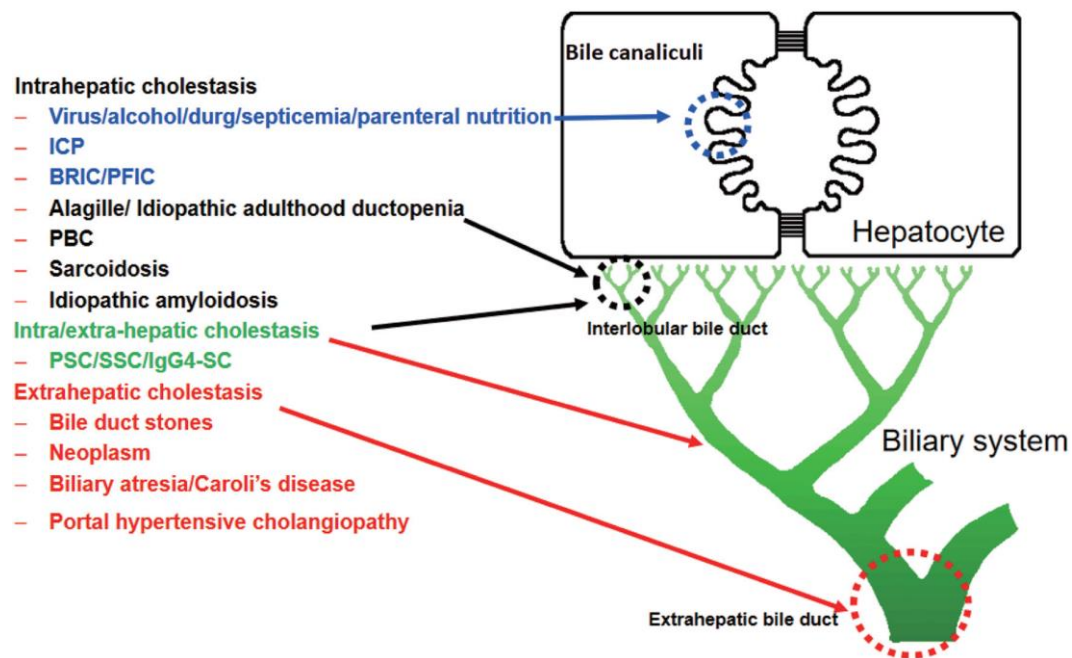
2.2 Etiopatofisiologi Kolestatik

Penyebab utama kolestatik adalah penggunaan obat-obatan atau alkohol, infeksi virus atau bakteri, dan gangguan sistem kekebalan tubuh, dll. Kolestasis ditandai dengan obstruksi atau cedera pada saluran empedu septum ($>100\ \mu\text{m}$), saluran empedu regional (300 hingga $400\ \mu\text{m}$), saluran empedu segmental (400 hingga $800\ \mu\text{m}$), saluran hati kiri atau kanan, atau saluran empedu komunis hingga ampulla. Meskipun penyebab utamanya berada di luar hati, kanker empedu yang



di saluran empedu intrahepatik dan saluran empedu hilar juga menjadi obstruksi saluran empedu, keganasan dari pankreas atau saluran empedu dan ampulla,

atau striktur empedu jinak merupakan penyebab utama kolestasis, dan kondisi ini biasanya menyebabkan kolestasis akut. Kolestasis yang menetap lebih dari 6 bulan didefinisikan sebagai kolestasis kronis. Kolestasis dan intrahepatik penting untuk dibedakan, namun hal ini mungkin sulit dilakukan jika hanya mempertimbangkan gejala, tanda, dan parameter biokimia. Sebaliknya, prosedur diagnostik terperinci diperlukan untuk membedakan berbagai kondisi ini. *Primary Sclerosing Cholangitis* (PSC) adalah patologi yang mempengaruhi saluran empedu intrahepatik kecil dan besar dan/atau saluran empedu ekstrahepatik, dan beberapa pasien dengan kondisi ini dapat mengalami lesi intrahepatik atau ekstrahepatik (Gambar 1).



Gambar 1. Lokasi luka yang menyebabkan penyakit hati kolestatik²⁰

Kolestatik disebabkan oleh penyumbatan saluran empedu, Koledokolitiasis, striktur bilier, tumor (kolangiokarsinoma, karsinoma kepala pankreas, ampulloma, dll.) merupakan penyebab ekstrahepatik. Penyebab lain yang kurang umum adalah parasitosis atau penyakit lokolitiasis menjadi penyebab paling umum dari obstruksi yang mempengaruhi ekstrahepatik karena adanya batu empedu mengganggu fungsi pembilasan aliran



empedu, sehingga menyebabkan infeksi menaik, yang menyebabkan peradangan dan obstruksi *Common Bile Duct* (CBD) sebagian atau seluruhnya. Karsinoma pankreas adalah salah satu tumor paling agresif. Kebanyakan pasien mengalami ikterus obstruktif karena hilangnya saluran empedu ekstrahepatik yang disebabkan oleh kompresi lokal massa tumor. Kemungkinan obstruksi CBD tertinggi dikaitkan dengan lokalisasi tumor di kepala pankreas. Massa tumor jinak (kolangioma) atau ganas (kolangiokarsinoma) yang dihasilkan di saluran empedu juga dapat menyumbat *Common Bile Duct* (CBD) jika terletak di daerah perihilar saluran empedu, yaitu area pertemuan saluran intrahepatik, atau lebih dekat ke duodenum.²

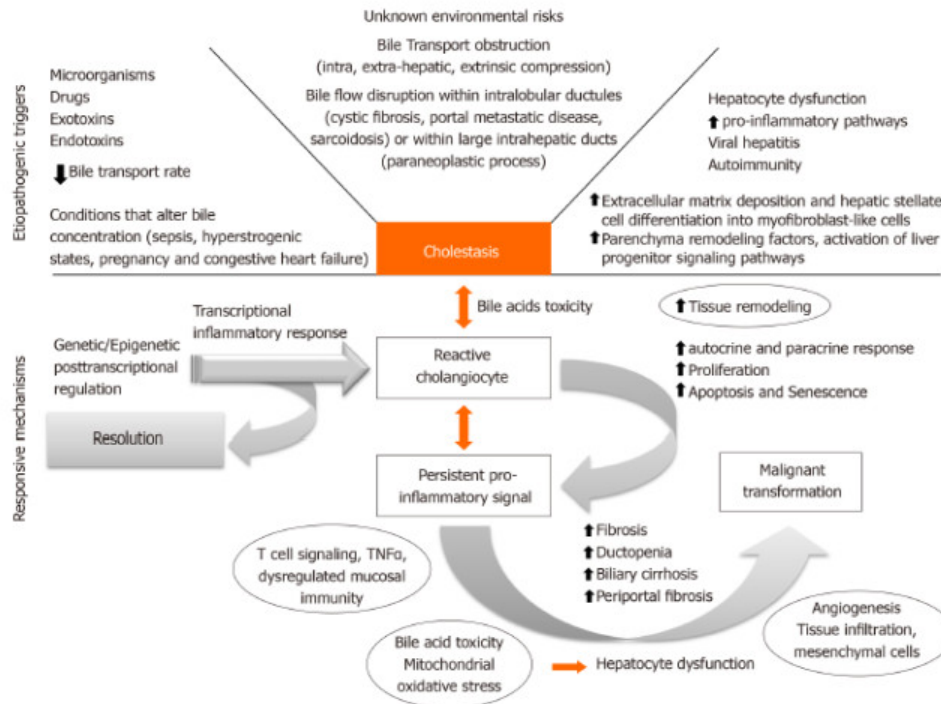
Beberapa infeksi parasit menjadi penyebab kolestasis ekstrahepatik seperti *Echinococcus granulosus*, spesies cacing pita yang menginduksi pembentukan kista hidatidosa di hati, sering menyebabkan kompresi saluran empedu dan dapat menyebabkan komplikasi yang lebih parah akibat lesi pada saluran empedu dengan peningkatan risiko pecahnya saluran. *Fasciola hepatica* menginfeksi manusia hanya secara tidak sengaja, karena parasit ini biasanya menyerang ternak. *Ascaris lumbricoides*, biasanya berada di usus kecil inang yang terinfeksi, dapat bermigrasi melalui ampula Vater ke atas menuju CBD dan menyebabkan ikterus obstruktif bersamaan dengan episode kolik bilier. Kista koledokus merupakan manifestasi penyakit fibropolikistik hepatobilier yang jarang terjadi. Hal ini disebabkan oleh malformasi selama perkembangan embrionik pada lempeng duktal, yang menyebabkan proliferasi epitel bilier yang berlebihan. Akibatnya, fibrogenesis diaktifkan, dan ruang kistik berisi cairan di parenkim hati dan saluran empedu terbentuk, yang juga disertai dengan batu empedu. Secara keseluruhan, faktor-faktor ini dapat berkontribusi menghambat aliran empedu normal menuju duodenum. Kolangitis ascending adalah

disebabkan oleh infeksi bakteri ascending yang mencapai saluran empedu dari



Beberapa faktor dapat menyebabkan gangguan aliran empedu (Gambar 2). Meskipun faktor pemicu lingkungan sebagian besar tidak diketahui, rangsangan antigenik, eksotoksin, endotoksin, xenobiotik, dan mikroorganisme dapat mendorong reaksi kolangiosit yang akan berkembang menjadi keadaan kolestatik. Obstruksi transportasi empedu merupakan faktor predisposisi lainnya. Obstruksi intrahepatik dan ekstrahepatik dapat terjadi akibat kompresi ekstrinsik jinak (penyakit kistik), efek massa ganas (kolangiokarsinoma), dan juga akibat pembentukan atau migrasi kolelitiasis ke seluruh saluran empedu. Selain itu, kondisi yang memperlambat aliran empedu menyebabkan keadaan kolestatik dengan peningkatan konsentrasi asam empedu. Sepsis, keadaan hiperestrogenik (kehamilan), gagal jantung kongestif, dan disfungsi gen transporter asam empedu dapat mengubah karakteristik utama asam empedu, sehingga menyebabkan komponen asam empedu lebih sitotoksik. Respons kolangiosit dini memungkinkan resolusi cedera, namun, sinyal pro-inflamasi yang berkelanjutan terkait dengan disregulasi mekanisme regulasi genetik dan/atau epigenetik dapat menyebabkan kondisi permanen disfungsi yang terlambat. Akhirnya keadaan fibrogenik dengan fibrosis bilier dan periportal, hilangnya homeostasis jaringan dan remodeling autokrin dan parakrin akan tercapai. Pada akhirnya, proliferasi dapat menyebabkan perubahan siklus sel, penuaan, apoptosis, duktopenia, infiltrasi mesenkim dan terkadang transformasi menjadi ganas.¹⁹ Obstruksi ekstrahepatik jangka panjang dapat menyebabkan kolestasis intrahepatik sekunder, dan kolestasis stadium akhir dapat berkembang menjadi fibrosis portal atau bahkan sirosis.¹⁷





Gambar 2. Mekanisme patogenik inti penyakit hati kolestatik¹⁹

Pruritus adalah manifestasi kolestatik yang paling umum pada kolestasis kronis. Lebih dari 80% pasien dengan penyakit hati kolestatik menderita pruritus pada suatu saat selama perjalanan penyakitnya. Meskipun beberapa pasien mungkin datang dengan gejala ekskoriasi, adanya pruritus sering hanya diketahui melalui wawancara. Pruritus dapat menurunkan kualitas hidup pasien dengan mempengaruhi suasana hati, konsentrasi, tidur, kemampuan kerja, dan nafsu makan. Pruritus kolestatik mempunyai predileksi pada telapak tangan dan telapak kaki, dan mempunyai variasi intensitas diurnal, dengan rasa gatal yang lebih berat pada malam hari.⁵

Pada pasien dengan kolestasis, pruritus dapat mewakili masalah kecil, atau sebaliknya masalah yang sangat signifikan, yang menyebabkan hilangnya kualitas hidup, defisit perhatian, sosial, insomnia, fungsi intelektual yang buruk, depresi atau bahkan bunuh diri. Kolestasis kronis memiliki intensitas yang bervariasi sepanjang hari, serta dalam waktu yang lebih lama. Biasanya yang terburuk terjadi pada malam hari. Hal ini mungkin



juga menunjukkan variasi sirkadian, menjadi lebih buruk di sore hari. Biasanya menyerang telapak tangan dan kaki dan tidak berhubungan dengan lesi kulit yang khas. Pruritus pada kolestasis kronis berkurang pada tahap akhir penyakit hati kronis dan tampaknya berbanding terbalik dengan tingkat keparahan kolestasis. Hal ini lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria. Prevalensinya bervariasi sesuai dengan kondisi kronis yang berkembang seiring dengan kolestasis.⁴ Pasien kolestatik wanita juga dapat mengalami pruritus yang memburuk pada fase progesteron dalam siklus menstruasi, pada akhir kehamilan, atau selama terapi penggantian hormon, yang menunjukkan adanya peran hormon seks wanita.⁷

Intensitas pruritus tidak berkorelasi dengan tingkat keparahan kolestasis. Pasien wanita pada umumnya menderita pruritus kolestatik yang lebih parah. Hal ini terutama terlihat selama perubahan hormon seks wanita, misalnya sebelum menstruasi, selama kehamilan lanjut, atau selama terapi penggantian hormonal. Oleh karena itu, peran hormon seks wanita dalam patofisiologi pruritus kolestatik tampaknya mungkin terjadi. *Visual Analog Scale* (VAS) dan *Numeric Rating Scale* (NRS) umumnya diterapkan dalam penilaian klinis dan penelitian sebagai alat evaluasi objektif pruritus.²⁰

Pruritus dapat bersifat lokal atau umum, terus menerus atau terputus-putus, dan kadang-kadang dapat berupa keluhan sensasi terbakar, kesemutan atau tertusuk-tusuk pada kulit. Kebanyakan kasus dimulai secara umum di telapak tangan dan telapak kaki, kemudian berlanjut ke permukaan ekstensor tungkai atas, wajah dan daerah atas batang tubuh. Tingkat keparahannya juga dapat dinilai dari ringan hingga berat. Dalam gejala ringan, hal ini jarang berarti gangguan pada aktivitas individu sehari-hari, yang lebih sering terjadi pada kasus parah yang juga

tidur dan menyebabkan depresi serta rendahnya kualitas hidup dalam beberapa pat bervariasi dari hari ke hari dan menjadi lebih intens pada malam hari dan



sore hari, dan cuaca yang sangat panas dan lembab memperburuk gejalanya serta perubahan pola makan dengan makanan kaya karbohidrat dan penggunaan pakaian ketat. Stres akut dan situasi psiko-emosional dapat memicu atau memperburuk keparahannya. Penyakit ini lebih parah pada pasien wanita dan diperburuk selama menstruasi, kehamilan, dan penggunaan estrogen, menunjukkan adanya peran besar hormon wanita dalam timbulnya pruritus. Pruritus kronis dan garukan yang berlebihan dapat menyebabkan komplikasi kulit seperti lecet, folikulitis, prurigo nodularis dan likenifikasi. Hal ini akan menyebabkan pasien menggaruk area yang gatal atau bahkan menggunakan alat tajam, seperti sikat, garpu, pisau dan obeng sehingga menyebabkan lecet.⁶

Patogenesis pasti pruritus pada kolestasis masih kontroversial. Persepsi gatal bergantung pada interaksi kompleks antara pruritogen, reseptor, jalur saraf dan otak. Gatal dan nyeri merupakan persepsi yang sangat terkait dan melibatkan aktivitas reseptor yang sama (*Transient Receptor Potential Vanilloid 1* (TRPV1)); namun rasa gatal ditularkan melalui serabut C tak bermielin khusus rasa gatal, yang meneruskan sinyal dari kulit ke sumsum tulang belakang, ke talamus, mengaktifkan korteks, sehingga menyebabkan garukan. Kemungkinan ligan dan reseptor untuk sensasi gatal masih belum jelas dan masih menjadi pertanyaan apakah ada neuron sensorik yang secara eksklusif memediasi sensasi gatal. Kemungkinan molekul penyebab gatal pada kolestasis (biotrans) dibentuk di hati dan/atau usus, disekresikan ke dalam empedu, terakumulasi bermutasi dalam sirkulasi sistemik dan secara sentral juga mempengaruhi sistem opioid dan serotoninergik endogen.⁷

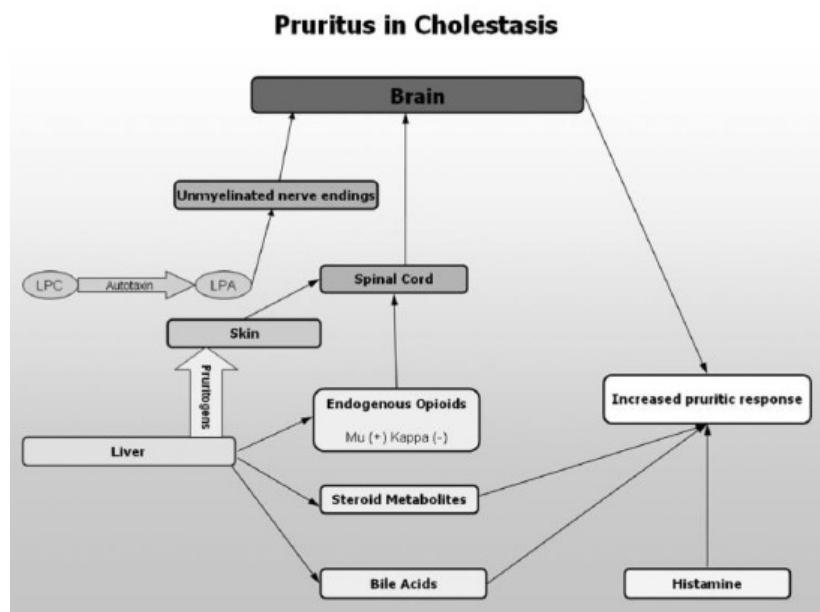




Pada Gambar 3, aktivasi ujung terminal saraf bebas (A) di epidermis menghasilkan “input” sensitif dari pruritus, yang ditransmisikan oleh serabut C neuron dengan badan sel dan nukleusnya di ganglion akar dorsal (B). Sel ganglion akar dorsal bersinaps dengan neuron intramedulla, yang perluasannya berpotongan ke sisi berlawanan dan membentuk saluran spinothalamikus (C), yang selanjutnya menonjol ke thalamus (D). Dari thalamus, informasi diteruskan ke korteks sensorik (E) dan area kortikal otak lainnya yang berkaitan dengan penilaian, emosi, penghargaan, dan memori. Zat yang terlibat dalam stimulasi ujung terminal saraf bebas pada kolestasis termasuk garam empedu, *Lyphosphatidic Acid* (LPA), endotelin 1 dan zat P, namun kulit kering diidentifikasi sebagai faktor yang signifikan. Sel mast pada dermis (F) melepaskan histamin dan mediator inflamasi lainnya sebagai respons terhadap zat yang dilepaskan oleh sistem saraf tepi, suatu proses yang menghasilkan umpan balik positif terhadap sensasi gatal. Pada sistem saraf pusat, is opioid dan disregulasi transmisi serotoninergik berkontribusi terhadap us. Pendekatan terapeutiknya adalah dengan menurunkan kadar zat pruritogenik ingkatkan ekskresinya (kolestiramin, kolestipol) atau metabolisme (rifampisin).

Antagonis opioid (nalokson, naltrexone, nalmefene, propofol) dan inhibitor reuptake serotonin selektif berpartisipasi dalam sensitisasi sentral.⁶

Beberapa mekanisme telah diketahui dalam memediasi pruritus kolestatik. Diduga kolestasis menyebabkan pelepasan pruritogen dari hati, merangsang serabut saraf gatal di kulit, yang mengirimkan rangsangan ke sumsum tulang belakang dan selanjutnya ke otak. Pruritogen yang terakumulasi dalam plasma pasien dengan kolestasis juga dapat masuk ke otak dan mengubah transmisi saraf. Masih belum jelas bagaimana pengkodean rasa gatal di perifer dan sentral terjadi, dengan beberapa teori yang diusulkan untuk menjelaskan proses ini, dan sirkuit saraf yang terlibat dalam transmisi rasa gatal belum dapat dijelaskan.²¹



Gambar 4. Patogenesis pruritus kolestatik²¹

Beberapa hipotesis sebagai mekanisme yang mendasari telah dikemukakan, termasuk mekanisme perifer seperti akumulasi asam empedu, metabolit progesteron dan mekanisme sentral



in opioid endogen dan peningkatan kadar asam lisofosfatidat. Pemahaman saat ini pruritogen tercermin dari keberhasilan berbagai pendekatan terapi. Tapi tidak dengan kolestasis melaporkan pruritus, jadi mungkin juga ada faktor yang

bergantung pada subjek, seperti faktor genetik, seperti polimorfisme untuk *Multidrug Resistance-associated Protein 2* (MRP2).⁷

2.3 Hubungan liver function test dengan pruritus kolestatik

Penelitian Haijer *et al.* mengemukakan bahwa aktivitas GGT serum yang tinggi, relatif terhadap bilirubin direk, berhubungan dengan penurunan prevalensi gatal pada pasien dengan kolestasis ekstrahepatik kronis. Selain itu, aktivitas GGT serum absolut berhubungan negatif dengan adanya rasa gatal kolestatik. Tidak ada perbedaan aktivitas ALP antara pasien gatal dan non-gatal. Bilirubin *direct* secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan pruritus.¹¹

Mekanisme GGT terhadap pruritus melalui 2 kemungkinan mekanisme. Substrat utama GGT adalah glutathione, antioksidan utama dalam sel manusia. Konsentrasi glutathione yang rendah (4-8µM) juga terdapat dalam plasma darah individu sehat. *Gamma-Glutamyl Transferase* mendorong transfer bagian glutamil glutathione ke pruritogen untuk menghambat potensi pruritogeniknya atau meningkatkan kelarutan dalam air untuk meningkatkan ekskresi ginjal. Kemungkinan lain adalah GGT menghambat rasa gatal melalui sintesis glutamin. Enzim GGT mampu memecah bagian glutamil dari glutathione, yang jika bersentuhan dengan air, dapat berubah menjadi glutamat. Di jaringan hati dan otot rangka, glutamat dapat digabungkan dengan amonia untuk membentuk glutamin. Oleh karena itu, dengan adanya amonia dan glutathione, GGT dapat mengurangi pruritus. Apakah *G Protein-Coupled Receptor Kinase 2* (GRK-2) atau GGT terlibat dalam pensinyalan MRGPRX4 masih belum diketahui.¹¹

Hati memiliki peran penting dalam metabolisme, pencernaan, detoksifikasi, dan menghubungkan zat dari tubuh. Tes fungsi hati biasanya meliputi *Alanine Transaminase* (ALT) dan *Aspartate Aminase* (AST), *Alkalinephosphatase* (ALP), *Gamma-Glutamyl Transferase* (GGT), *Bilirubin*, *Protrombin Time* (PT), *International Normalized Ratio* (INR), total



protein dan albumin. Tes-tes ini dapat membantu menentukan area hati di mana kerusakan mungkin terjadi dan, tergantung pada pola ketinggiannya, dapat membantu menentukan diagnosis banding. Peningkatan disproporsi ALT dan AST terhadap peningkatan alkali fosfatase dan bilirubin menunjukkan penyakit hepatoseluler. Peningkatan alkali fosfatase dan bilirubin yang tidak proporsional terhadap ALT dan AST akan mencirikan pola kolestatik. Fungsi hati yang sebenarnya dapat dinilai berdasarkan kemampuannya memproduksi albumin serta faktor pembekuan yang bergantung pada vitamin K. Rentang referensi untuk LFT cenderung bervariasi tergantung laboratoriumnya. Selain itu, rentang referensi normal bervariasi antara pria dan wanita dan mungkin lebih tinggi bagi mereka yang memiliki indeks massa tubuh lebih tinggi. Nilai tes darah pasien harus ditafsirkan berdasarkan nilai referensi laboratorium tempat tes dilakukan. Disarankan agar setiap laboratorium menetapkan interval acuannya sendiri berdasarkan metodologinya.²⁶

Alkaline phosphatase (ALP) adalah bagian dari keluarga metaloenzim yang sangat terkonsentrasi di mikrovili saluran empedu serta beberapa jaringan lain (misalnya tulang, usus, dan plasenta). Suatu kondisi yang dapat menyebabkan peningkatan ALP plasma secara signifikan adalah hiperfosfatemia transien jinak. Awalnya dijelaskan pada bayi, hiperfosfatemia sementara juga dapat terjadi pada orang dewasa dan selama kehamilan. Terdapat peningkatan ALP yang nyata, seringkali hingga beberapa ribu IU/L, yang biasanya menunjukkan adanya patologi yang signifikan. Namun, kondisi ini tidak berbahaya dan ALP kembali normal dalam waktu 6 hingga 8 minggu.²⁶



Glikoprotein *Gamma-Glutamyltransferase* (GGT) terletak pada membran sel dengan afinitas atau penyerapan yang tinggi. Fungsi utamanya adalah mengkatalisis transfer gamma-glutamil dari peptida ke asam amino lainnya. Ia juga melimpah di banyak sumber

lain di tubuh (ginjal, pankreas, usus, prostat, testis, limpa, jantung, dan otak) namun lebih spesifik untuk penyakit empedu jika dibandingkan dengan alkali fosfatase karena tidak terdapat di tulang. Serum GGT menunjukkan mobilitas elektroforesis dan reaksi afinitas lektin yang identik dengan enzim hati tetapi berbeda dengan GGT dari ginjal, urin, dan pankreas. Kadar GGT dilaporkan meningkat rata-rata 12 kali lipat pada penyakit hati obstruktif dibandingkan dengan ALP, yang hanya meningkat 3 kali lipat, sehingga GGT sedikit lebih sensitif dibandingkan ALP.²⁶

Peningkatan ALP dan GGT merupakan manifestasi paling umum dari kolestasis dini. Secara umum diperkirakan bahwa retensi garam empedu pada kolestasis menyebabkan proliferasi saluran empedu kecil dengan peningkatan produksi ALP dan GGT. Mekanisme masuknya ALP dan GGT ke dalam darah dan meningkat selama kolestasis masih belum jelas. Tekanan internal saluran empedu dan saluran empedu menyebabkan peningkatan ekskresi empedu yang tidak normal dan ini meningkatkan produksi ALP. Selain itu, asam empedu, karena aktivitas permukaannya, melarutkan ALP dari membran lipid, dan hal ini juga dapat menyebabkan peningkatan ALP dalam serum. Selain itu, peningkatan ALP juga dapat terjadi selama kehamilan, pertumbuhan anak, dan pada pasien dengan penyakit tulang dan tumor tertentu. Dibandingkan dengan enzim serum lainnya pada pasien ini, GGT meningkat lebih awal dan peningkatannya bertahan lebih lama. Di antara enzim hati, GGT memiliki sensitivitas diagnostik tertinggi untuk kolestasis, namun spesifisitasnya rendah. Sensitivitas dan spesifisitas GGT dalam diagnosis kolestasis tidak lebih rendah atau bahkan lebih baik dibandingkan ALP. Jika ALP dan GGT keduanya meningkat dan penyebab kerusakan hati lainnya (alkoholisme, infeksi, dll.)

disingkirkan, hal ini mengindikasikan kerusakan hepatosit dan kolangiosit. Jika GGT meningkat



hal ini menunjukkan adanya kerusakan pada saluran empedu dan kolangiosit.

kat namun GGT tidak, hal ini menunjukkan bahwa cedera hati sering kali dapat

disingkirkan. Namun, pada beberapa penyakit hati kolestatik tertentu, seperti kolestasis intrahepatik familial (FIC tipe 1, 2, 4, 5, dan 6), dan penyakit defisiensi USP53, kadar gabungan bilirubin atau asam empedu meningkat, namun GGT normal atau berkurang.¹⁷

Penanda biokimia kolestasis meliputi peningkatan kadar *Alkalinephosphate* (ALP) dan *Gamma-Glutamyl Transferase* (GGT). Enzim ini terletak di membran plasma hepatosit. Ketika asam empedu terakumulasi di hati, mereka bertindak sebagai deterjen, sehingga melepaskan enzim dari membran plasma hepatosit. Asam empedu juga meningkatkan sintesis ALP. Sebaliknya, penanda biokimia kerusakan hati hepatoseluler, *Alanine Aminotransferase* (ALT), dan *Aspartate Aminotransferase* (AST) ditemukan dalam sitoplasma hepatosit. Oleh karena itu, kadar enzim ini tidak meningkat pada tingkat yang sama pada penyakit hati kolestatik.²⁷ Kriteria diagnostik kolestatik menurut Haijer *et al.* yaitu ALP >125 U/L, bilirubin >17 μ M/L, GGT >50 U/L.¹¹

