

Manifestasi dermatologik pada pasien gagal ginjal kronis

Erico Lemuel Yonathan^{1,*}, Hari Darmawan²

¹Klinik Raycare, Jakarta

²Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

*korespondensi email: ericolemuel@gmail.com

ABSTRAK

Gagal ginjal kronis (GGK) merupakan penyakit yang bersifat kompleks dan mempengaruhi berbagai organ, termasuk kulit. Manifestasi dermatologik sangat sering ditemukan pada pasien gagal ginjal kronis, terutama pada stadium gagal ginjal terminal. Secara umum, manifestasi dermatologik pada gagal ginjal kronis dibagi menjadi dua, yaitu non-spesifik dan spesifik. Manifestasi non-spesifik meliputi xerosis, pruritus, kelainan kuku, kelainan rambut, perubahan pigmen kulit, ekimosis, purpura, kelainan mukosa, *uremic frost*, ginekomastia, infeksi kulit, dan manifestasi kulit yang disebabkan penggunaan obat immunosupresif. Sedangkan manifestasi spesifik meliputi *acquired perforating dermatosis* (APD), kalsifilaksis, penyakit bulosa, dan *nephrogenic systemic fibrosis* (NSF). Diagnosis dan terapi dini termasuk tindakan profilaksis dapat mengurangi morbiditas dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

Kata kunci: gagal ginjal kronis, manifestasi dermatologik

PENDAHULUAN

Gagal ginjal kronis (GGK) adalah penurunan fungsi ginjal yang terjadi menahun dan bersifat ireversibel serta ditandai dengan penurunan LFG (laju filtrasi glomerulus) <60ml/menit/1,73m² selama 3 bulan atau lebih.¹ GGK dibagi menjadi 5 stadium berdasarkan laju filtrasinya, yaitu stadium 1 dengan LFG normal, stadium 2 dengan LFG 60-90ml/menit, stadium 3 dengan LFG 30-60ml/menit, stadium 4 dengan 15-30 ml/menit, dan stadium 5 dengan LFG <15 ml/menit yang disebut dengan gagal ginjal terminal (GGT).² Gagal ginjal kronis memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi di dunia.

Gagal ginjal kronis bersifat kompleks dan menyebabkan disfungsi berbagai macam

organ, termasuk kulit.³⁻⁶ Sebanyak 50-100% pasien GGT dilaporkan memiliki minimal satu macam keluhan pada kulitnya.^{7,8} Manifestasi kulit pada pasien GGK dapat disebabkan karena gangguan fungsi ekskresi, gangguan fungsi endokrin, atau efek samping terapi GGK.^{4,9,10} Manifestasi kulit pada pasien GGK tidak dapat diabaikan karena dapat meningkatkan mortalitas.¹⁰ Diagnosis dan penanganan dini terhadap gagal ginjal kronis dapat meningkatkan kualitas hidup dan mengurangi manifestasi pada kulit.^{4,5} Pemeriksaan pada kulit dapat menjadi acuan dalam pemantauan komplikasi GGK.¹¹

Manifestasi kulit pada pasien GGK secara garis besar dibagi dua, yaitu non-spesifik

dan spesifik. Manifestasi kulit non-spesifik terdiri dari xerosis, pruritus, kelainan kuku, kelainan rambut, perubahan pigmen kulit, ekimosis, purpura, kelainan mukosa, *uremic frost*, ginekomastia, infeksi kulit, dan manifestasi kulit karena penggunaan obat immunosupresif. Manifestasi kulit spesifik terdiri dari *acquired perforating dermatosis* (APD), kalsifilaksis, penyakit bulosa, dan *nephrogenic systemic fibrosis* (NSF).^{1,5,9,12}

MANIFESTASI KULIT NON-SPEKIFIK

Manifestasi kulit non-spesifik yang paling sering ditemukan adalah xerosis (50-85%).^{13,14} Xerosis diakibatkan karena atrofi dan menurunnya fungsi kelenjar sebacea dan kelenjar keringat, berkurangnya kadar lemak kulit dan kandungan air dalam kulit sehingga kelembapan di epidermis menjadi berkurang.¹¹⁻²⁰ Penurunan pH di dalam stratum korneum juga dilaporkan sebagai salah satu penyebab xerosis karena akan mengaktifkan protease yang mengakibatkan eksfoliasi kulit.¹⁵ Kondisi hipervitaminosis A, penggunaan diuretik dalam dosis besar, dan proses ultrafiltrasi dialisis yang tinggi juga dilaporkan sebagai penyebab xerosis.^{8,11,14} Xerosis yang berat akan menyebabkan gambaran

iktiosiformis (Gambar 1).^{5,11,15} Pelembap berupa krim urea 5-10% atau asam salisilat 2-3%, dan penggunaan sabun dengan pH netral dapat digunakan sebagai terapi xerosis.^{5,14}



Gambar 1. Xerosis kutis dengan iktiosiformis.⁵

Pruritus renal dapat dijumpai pada 50-90% pasien gagal ginjal terminal yang dalam terapi hemodialisis. Pruritus dapat mengakibatkan ansietas, depresi dan gangguan tidur.^{2,14} Penyebab pruritus renal bersifat multifaktorial. Faktor risiko pruritus renal berupa jenis kelamin pria, peningkatan kadar urea nitrogen, kalsium, fosfor, β 2-microglobulin, magnesium, aluminium, vitamin A, feritin, histamin, sel mast, serta penurunan transferin, albumin, insufisiensi eritropoietin, dan anemia defisiensi besi.^{2,14,18,19,21} Xerosis mengambil peranan dalam timbulnya pruritus renal.²¹ Pruritus renal melibatkan sitokin seperti TNF, INF- γ , IL2, dan *C-Reactive Protein*. Pruritus disalurkan melalui serabut saraf C.¹⁴

Pruritus renal terjadi lokalisata atau generalisata, dengan punggung merupakan lokasi tersering. Keluhan pruritus dapat dicetuskan oleh udara panas, berkeringat dan kondisi xerosis. Garukan akan menimbulkan lesi kulit seperti ekskoriasi, *lichen simpleks*, prurigo nodularis dan papul keratotik.^{9,11,14,20} Fenomena *Koebner* dapat terjadi pada lokasi trauma.⁹ Hemodialisis yang berkualitas, yaitu dengan meningkatkan efisiensi *Kt/V urea* $> 1,4$ (K: *clearance*, t: *time*, V: *volume of distribution*) dapat membantu mengurangi keluhan pruritus. Penggunaan dialisat yang rendah kalsium dan magnesium dengan menggunakan partikel yang biokompatibel seperti *polymethylmethacrylate* membantu mengurangi keluhan. Eritropoietin membantu menghilangkan gatal dengan menurunkan kadar histamin.¹⁴ Terapi pruritus renal meliputi pengobatan topikal dan sistemik seperti krim kapsaisin, pelembap, krim takrolimus, ergo-kalsiferol, *gamma-linoleic acid* (GLA), gabapentin, antagonis reseptor μ -opioid, κ -agonis dan fototerapi UVB.^{5,14,19,21,22} Penggunaan GLA dan UVB paling efektif dari semua terapi. Antihistamin golongan *mast cell stabilizer*, contohnya ketotifen, dilaporkan juga efektif dalam pengobatan pruritus.²² Paratiroidektomi dapat dipikirkan untuk kasus dengan

hiperparatiroid sekunder dengan peningkatan kadar kalsium dan fosfor.^{6,14,20}

Kelainan pada kuku berupa *Mees lines*, *Muehrcke's lines*, dan *Lindsay (half and half) nails* juga dapat ditemukan. *Mees lines* merupakan alterasi lempeng kuku yang bisa timbul saat stres, keracunan arsen, talium, fluorin, infeksi berat, kelainan jantung dan keganasan. *Muehrcke's lines* tampak sebagai dua garis transversal putih yang disebabkan oleh kadar serum albumin < 2.2 g/dl. Hal tersebut menyebabkan kompresi vaskular akibat edema lokal sehingga bantalan kuku menjadi keputihan.¹⁴ *Half and half nails* (Gambar 2) berhubungan dengan kondisi azotemia dan meningkatnya *melanocyte stimulating hormone* (MSH).^{13,14} Area proksimal kuku keputihan dengan area distal kuku merah kecoklatan yang tidak hilang dengan penekanan. Keluhan ini lebih banyak pada pasien dialisis dan akan menghilang setelah pasien menjalani transplantasi ginjal. Kelainan kuku lainnya dapat berupa *Beau's lines*, leukonikia, koilonikia, onikolisis, onikomikosis, subungual hiperkeratosis, *brown nail bed arc* dan *splinter haemorrhages*.^{8,14}

Kelainan rambut yang dapat ditemukan pada pasien gagal ginjal kronis adalah alopesia difusa, disebabkan karena

efluvium telogen, xerosis, pruritus, gangguan endokrin, hipervitaminosis A, anemia defisiensi besi, akumulasi toksin dan obat-obatan yang digunakan dalam terapi GGK seperti heparin, *beta blockers*, indomethasin, metildopa, simetidin, alopurinol.^{10,14,17} Kelainan rambut lainnya berupa perubahan warna rambut, rambut tubuh yang sedikit dan kekeringan rambut serta kehilangan kilaunya.^{10,14,18} Perubahan warna dan kekeringan rambut disebabkan karena penurunan sekresi sebum.^{3,4,12,14,18}



Gambar 2. *Half and half Nails*.²⁰

Kelainan pigmentasi kulit pasien GGK juga dilaporkan berupa hiperpigmentasi, pucat, keabuan dan kekuningan. Hiperpigmentasi disebabkan oleh peningkatan kadar melanin karena kelebihan *beta melanocyte stimulating hormone* (MSH) yang terjadi ketika fungsi ekskresi ginjal menurun. Pucat pada kulit disebabkan anemia karena eritropoiesis yang tidak efektif dan peningkatan hemolisis. Kulit keabuan disebabkan oleh penumpukan hemo-

siderin. Kulit kekuningan disebabkan oleh penumpukan karotenoid dan urokrom.^{3,5,11,14,18}

Ekimosis disebabkan karena gangguan platelet. Konsentrasi ureum tinggi akan mengakibatkan gangguan agregasi platelet dan peningkatan *guanidino-succinic acid* (GSA), sehingga terjadi pendarahan uremik.^{2,5} Purpura pada pasien GGK disebabkan oleh defek homeostasis yang meningkatkan fragilitas kapiler dan penurunan fungsi platelet. Penggunaan heparin selama dialisis juga dilaporkan sebagai penyebab purpura.^{4,18}

Kelainan mukosa dilaporkan terjadi pada pasien GGK. Xerostomia merupakan kelainan paling umum dan disebabkan oleh pernapasan mulut dan dehidrasi. Makroglosia juga ditemukan sebagai penanda uremia.^{12,14,18} Stomatitis ulseratif kronik ditemukan saat kadar ureum lebih dari 150 mg/dl, berhubungan dengan hygiene buruk, trauma, penyakit sistemik seperti infeksi dan kelainan hematoimunologis lainnya.^{14,17} Nafas uremik disebabkan karena kadar ureum yang tinggi di saliva yang berubah menjadi amonia. Hal tersebut berhubungan dengan kadar ureum >200 mg/dl.¹⁴ Glositis dan cheilitis dapat disebabkan karena defisiensi nutrisi seperti riboflavin, zat besi dan zink.⁴ Kelainan mukosa lain yang dapat ditemukan yaitu

coated tongue, ulkus aftosa, hiperpigmentasi lidah, dan gingivitis.^{8,12}

Kejadian *uremic frost* cukup langka yaitu sebesar 3%.⁵ Kondisi ini sering terjadi bersamaan dengan kadar *blood urea nitrogen* (BUN) yang meningkat, sebesar 250-300 mg/dl. *Uremic frost* disebabkan karena akumulasi urea di keringat. Ketika keringat mengalami evaporasi, deposit kristal berada di kulit, tampak sebagai lapisan berwarna putih kekuningan di area dagu, leher, dan badan.^{5,14}

Ginekomastia dapat terjadi pada tahap awal dialisis, akibat dari gagal ginjal kronis dan malnutrisi energi protein. Hal tersebut mengakibatkan supresi fungsi dari gonadotropik pituitari dan testis. Ketika asupan protein sehari-hari membaik, maka akan terjadi ginekomastia yang transien.^{4,18} Pasien dengan GJK memiliki risiko untuk terjadi infeksi kulit, disebabkan penurunan fungsi neutrofil, fagositosis yang terganggu, penurunan fungsi sel limfosit T dan B, dan penurunan aktifitas sel *natural killer* (NK).^{4,8} Infeksi kulit banyak terjadi pada pasien nefropati diabetika. Infeksi jamur paling sering adalah onikomikosis, sedangkan infeksi virus paling sering adalah *common warts*, herpes simpleks, dan herpes zoster.¹⁴

Pasien GJK yang mendapat transplantasi ginjal harus mengonsumsi obat-obatan

imunosupresif seperti prednisolon, azatioprin, siklosporin dan takrolimus yang dilaporkan memiliki efek samping pada kulit.¹² Kafaie dkk. melakukan penelitian terhadap 120 pasien GJK yang mendapatkan transplantasi ginjal dan mendapat obat-obatan immunosupresif dalam dua tahun. Manifestasi kulit yang timbul berupa hipertrikosis (78,3%), fotosensitivitas (70%), *cushing face* (60%), hiperplasia gingiva (43,3%), kutil (40%), pitiriasis versikolor (33,3%), akne steroid (26,6%), herpes simpleks (13,3%), herpes zoster (10%), kanker non-melanoma (10%), kandidiasis oral (6,6%), striae (6,6%), keratosis aktinik (6,6%) dan hiperplasia sebacea (3,3%).²³

MANIFESTASI KULIT SPESIFIK

Acquired perforating dermatosis (APD) sering dijumpai pada pasien dengan diabetes melitus dan dalam terapi hemodialisis. Patogenesis APD belum diketahui pasti, namun terjadi eliminasi transdermal pada komponen-komponen seperti kolagen, elastin dan sel detritus.^{9,14,19} Faktor pencetusnya meliputi trauma minor seperti menggaruk, perubahan mikrovaskuler yang berhubungan dengan diabetes melitus, deposisi kalsium di kulit dan predisposisi genetik.¹⁴ Manifestasi klinis APD tampak sebagai papul atau nodul

berbentuk kubah dengan hiperkeratotik di atasnya, terasa gatal, terdapat di ekstremitas ekstensor dan badan.^{9,24} Fenomena *Koebner* juga dapat dijumpai pada APD.^{9,14} *Acquired perforating dermatosis* (APD) dapat sembuh dalam 6-8 minggu dengan meninggalkan skar atau pigmentasi. Steroid topikal, oral atau intralesi dapat diberikan untuk menurunkan inflamasi. Keratolitik seperti asam salisilat 5-7% dalam *vaseline*, urea 10-15% dan krim retinoid topikal 0,01-0,1% dapat diberikan untuk menurunkan ketebalan epidermis. Alopurinol dapat digunakan sebanyak 100 mg per hari selama 1-4 bulan untuk mengurangi aktivitas anti oksidan. Analog vitamin D, Maxacalcitol 0,0025% *ointment*, dapat digunakan dua kali sehari selama 2 bulan namun mekanismenya belum dapat dijelaskan. Fototerapi dengan *narrowband* UVB dapat digunakan dan perbaikan terjadi dalam 10-15 minggu.^{14,25}



Gambar 3. *Acquired Perforating Dermatitis*.²⁵

Kalsifilaksis (Gambar 4) merupakan vaskulopati obliteratif yang disebabkan oleh penumpukan kalsium di arteriol kulit, berujung pada trombosis dan nekrosis iskemik dengan ulserasi. Kalsifilaksis lebih banyak terjadi pada pasien dengan terapi hemodialisis, berhubungan dengan hiperparatiroidisme sekunder dan peningkatan kalsium serta fosfor.¹⁴ Predisposisinya adalah jenis kelamin wanita, diabetes melitus, obesitas, hipoalbuminemia, sirosis hepatis, pengguna warfarin, inflamasi sistemik dan keganasan.^{14,26} Gejala klinis kalsifilaksis berupa plak atau nodul keras, simetris, bilateral dengan pola retikuler dan dikelilingi oleh *livedo retikularis*. Lesi kalsifilaksis terdapat pada area yang kaya jaringan lemak seperti payudara, abdomen, panggul, pantat, paha medial dan lateral, dan betis.^{5,14,26} Tata laksana kalsifilaksis meliputi debridemen, penggunaan antibiotik sistemik, *biological/hydrocolloid dressings* dan *skin grafting*.⁵ Sinakalset dapat meningkatkan sensitivitas reseptor kalsium di glandula paratiroid yang akan menurunkan produksi hormon paratiroid. Sinakalset dapat dihentikan ketika hormon paratiroid mencapai normal untuk mencegah terjadinya osteodistrofi renal. Etidronat dan pamidronat juga terbukti efektif. Prednison dapat digunakan saat lesi kulit berbentuk plak

non-ulseratif. Natrium tiosulfat dengan dosis 25 gram dapat digunakan secara intravena selama 30-60 menit sebanyak 3x/minggu setelah hemodialisis. Natrium tiosulfat digunakan untuk memperbaiki kalsifikasi jaringan namun mempunyai efek samping berupa asidosis metabolik. Sevelamer dapat digunakan juga untuk mengurangi absorpsi fosfor, dengan target kalsium dan fosfor <55 mg/dl.¹⁴ Terapi oksigen hiperbarik dapat digunakan untuk merangsang proses angiogenesis dan mencegah bakteri anaerob tumbuh.^{5,14}



Gambar 4. Kalsifilaksis.¹⁹

Penyakit bulosa tampak sebagai erupsi vesikobulosa pada kulit atau mukosa, seperti *porphyria cutanea tarda* (PCT) dan *pseudoporphyria*.^{5,9,14} *Porphyria cutanea tarda* (PCT) disebabkan oleh defisiensi URO-D (*uroporphyrinogen-decarboxylase*) secara kongenital atau didapat.⁹ *Porphyria cutanea tarda* (PCT) dibagi menjadi 2 tipe, yaitu tipe 1 karena penyalahgunaan alkohol, obat yang

mengandung estrogen dan heksakloro-benzena, infeksi virus hepatitis C, HIV dan suplementasi besi, sedangkan tipe 2 diturunkan secara autosomal dominan.^{5,9,14} Defisiensi URO-D akan mengakibatkan reaksi fototoksitas pada pasien GGK.¹⁴ *Porphyria cutanea tarda* (PCT) tampak sebagai bula, erosi dan krusta pada area yang terekspos sinar matahari, seperti lengan belakang dan telapak tangan, muka dan kaki. Lesi PCT akan sembuh dengan meninggalkan skar atau milia, hipertrikosis, hiperpigmentasi pada wajah, dan plak sklerodermatosa pada tangan dan wajah.^{5,14} Terapi PCT meliputi menghindari faktor pencetus seperti alkohol, obat-obatan hepatotoksik, paparan sinar matahari dan penurunan kadar besi. Kombinasi agen eritropoiesis dengan flebotomi (50-100 ml 1-2 kali per minggu) untuk mengurangi kadar besi dapat digunakan dalam beberapa bulan. Deferoksamin dapat digunakan saat dialisis untuk pasien yang kontraindikasi dilakukan tindakan flebotomi. Penggunaan dialiser *high-flux membrane* disarankan untuk menghilangkan porfirin plasma.^{5,9,14,19} *Pseudoporphyria* tampak mirip dengan PCT namun tidak terdapat abnormalitas porfirin. Patogenesis terjadinya *pseudoporphyria* berhubungan dengan penggunaan obat-obatan yang memiliki efek fototoksitas seperti furosemid,

asam nalidiksat, tetrasiklin, naproxen, *cyclooxygenase inhibitor*, isotretinoin, dan amiodaron, ataupun karena terpapar dengan UVA.^{9,14,19,20} Pasien GGK memiliki penurunan kadar glutathion di eritrosit sehingga akan memudahkan terpapar dengan radikal bebas.¹⁴ Gejala klinisnya mirip dengan PCT namun jarang ditemukan hipertrikosis dan plak sklerodermatosia.^{5,9,19} Terapi *pseudoporphyria* meliputi penggunaan n-asetil-sistein yang merupakan prekursor glutathion, dengan dosis 600-1200 mg/hari selama 4-8 minggu. Pasien disarankan untuk menghindari faktor pencetus seperti paparan sinar matahari, trauma, dan obat-obatan yang diduga mencetuskan gejala.^{5,9,14}

Nephrogenic systemic fibrosis (NSF) atau *nephrogenic fibrosing dermopathy* (NFD) merupakan penumpukan jaringan kolagen yang menyebabkan penebalan dari kulit dan fibrosis yang menimbulkan efek pada organ lain.⁵ Patogenesisnya berhubungan dengan gadolinium (Gd), LFG, tipe dan frekuensi dialisis, dan adanya faktor pencetus seperti kerusakan vaskuler (thrombosis, iskemia akut), infeksi, dan terapi eritropoietin dosis tinggi. Gadolinium diekskresikan di ginjal dan meningkat pada pasien dengan gangguan ginjal atau dalam terapi dialisis. Gadolinium akan dideposit di jaringan yang akan merangsang makrofag untuk

melakukan proses fagositosis sehingga merangsang pelepasan sitokin dan *circulating fibrocytes* (CFs) menumpuk di jaringan yang akan menyebabkan fibrosis. Manifestasi NSF berupa plak eritematosa atau hiperkromatosis, berindurasi, permukaan seperti kulit jeruk, *woody* atau *cobblestone*. Nodul dan bula dapat timbul di lengan dan kaki. Lesi NSF bersifat bilateral dan simetris pada lengan dan kaki, timbul lebih dahulu di ekstremitas dan menjalar ke badan, namun jarang mengenai muka. Plak edematosa berwarna kekuningan dapat juga ditemukan di sklera. Sensasi terbakar, gatal, dan nyeri dapat timbul. Kontraktur pada daerah fleksural dapat timbul secara kronik.^{5,9,14,19,20} Penggunaan steroid dan imunosupresan dilaporkan tidak efektif untuk menangani NSF. *Extracorporeal photopheresis* dapat digunakan untuk meningkatkan perbaikan pada lesi dengan menginduksi apoptosis limfosit dan meredam sinyal dari *antigen presenting cells* (APC). Transplantasi ginjal dapat memperbaiki keluhan pada 54% kasus karena meningkatkan filtrasi glomerulus dan imunosupresi. *Imatinib mesylate* dapat digunakan dengan dosis 400-600 mg/hari selama 4-24 minggu sehingga sintesis kolagen dan fibronektin dapat dihambat. Fototerapi UVA-1, *plasmapheresis* dan IgG terbukti efektif dalam memperbaiki lesi kulit NSF.

Fisioterapi dapat digunakan juga untuk memperbaiki *range of movement* (ROM).^{5,9,14}



Gambar 5. *Nephrogenic systemic fibrosis* (NSF).¹⁹

KESIMPULAN

Manifestasi dermatologik banyak ditemukan pada pasien gagal ginjal kronis. Secara umum, manifestasi dermatologik dibagi menjadi dua, yaitu non-spesifik dan spesifik. Hal tersebut harus diperhatikan dengan serius karena mempengaruhi kualitas hidup dan dapat mengancam nyawa pasien. Terapi dini sebaiknya dilakukan untuk mencegah kerusakan kulit lebih lanjut. Pasien GGK disarankan untuk melakukan profilaksis agar terhindar dari kerusakan kulit, seperti pemakaian pelembab untuk keluhan pruritus dan xerosis serta menghindari paparan sinar matahari untuk mencegah hiperpigmentasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rashpa RS, Mahajan VK, Kumar P, Mehta KS, Chauhan PS, Rawat R, *et al.* Mucocutaneous manifestations in patients with chronic kidney disease: A cross-sectional study. *Indian Dermatol Online J* 2018;9:20-6.
2. Shaikh ZA, Hussain Shah A, Kumar A, Shaikh IA, Shaikh BA, Kumar Ahuja K. Skin manifestations in end stage renal disease patients on hemodialysis. *Prof Med J*. 2019;26(10):1678-81.
3. Dorchhom K, Kumar A, Bansal N, Pandey AN, Mehta A, Bisth JS, Varma A. Dermatological Manifestations of Patients with Chronic Kidney Disease on Hemodialysis. *Int J Med Res Rev* 2014;2(6):529-533.
4. Malkud S, Dyavannanavar V, Varala S. Cutaneous manifestations in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2020;30(3):490-496.
5. Lupi O, Rezende L, Zangrando M, Sessim M, Silveira CB, Sepulcri MAS, *et al.* Cutaneous manifestations in end-stage renal disease. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):319-26.
6. Hu T, Wang B, Liao X, Wang S. Clinical features and risk factors of pruritus in patients with chronic renal failure. *Exp Ther Med*. 2019;964-71.
7. Kolla PK, Desai M, Pathapati RM, Mastan Valli B, Pentyala S, Madhusudhan Reddy G, *et al.* Cutaneous Manifestations in Patients with Chronic Kidney Disease on Maintenance Hemodialysis. *ISRN Dermatol*. 2012;2012:1-4.
8. Levillard DT, Kambil SM. Cutaneous manifestations in chronic renal disease: An observational study of skin changes, new findings, their association with hemodialysis, and their correlation with severity of CKD. 2015;5(3):1-10.
9. Galperin TA, Cronin AJ, Leslie KS. Cutaneous manifestations of ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(1):201-18.
10. Oripelaye M, Onayemi O, Olasode O, Arogundade F, Oninla O, Olanrewaju F, *et al.* Clinical Pattern of Dermatoses in Patients with Chronic Kidney Disease in Ile-Ife, Nigeria. *Br J Med Res*. 2017;21(4):1-11.

11. Van De Velde-Kossmann KM. Skin Examination: An Important Diagnostic Tool in Renal Failure Patients. *Blood Purif.* 2018;45(1-3):187-93.
12. Khare A, Gulanikar A. A clinical study of cutaneous manifestations in patients with chronic kidney disease on conservative management, hemodialysis, and renal transplant recipient. *Clin Dermatology Rev.* 2020;4(1):23-30.
13. Specchio F, Carboni I, Chimenti S, Tamburi F, Nisticò S. Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014;27(1):1-4.
14. Robles-Mendez JC, Vazquez-Martinez O, Ocampo-Candiani J. Skin manifestations of chronic kidney disease. *Actas Dermo-Sifiliográficas English Ed.* 2015;106(8):609-22.
15. Wojtowicz-Prus E, Kilis-Pstrusinska K, Reich A, Zachwieja K, Miklaszewska M, Szczepanska M, et al. Disturbed skin barrier in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(2):333-8.
16. Leena J, Islam M, Ahmed A, Ahmed D, Rahman M. Cutaneous Manifestations of Chronic Kidney Disease-An Observational Study in 100 Cases. *Faridpur Med Coll J.* 2012;7(1):33-6.
17. Peres LAB, Passarini SR, Branco MFDBT, Kruger LA. Skin lesions in chronic renal dialysis. *J Bras Nefrol.* 2014;36(1):42-7.
18. Thomas E, Pawar B, Thomas A. A prospective study of cutaneous abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol.* 2012;22(2):116-20.
19. Johnston GA, Graham-Brown RAC. The Skin and Disorders of the Alimentary Tract, the Hepatobiliary System, the Kidney, and the Cardiopulmonary System. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Lefel DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 8th ed. New York: McGraw Hill; 2012.p.1377-82.
20. Molin S, Ruzicka T. The Skin and Disorders of the Kidney and Urinary Tract. In: Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editors. *Rook's Textbook of Dermatology.* 9th Edition. Oxford: Blackwell Publishing;2016.p.1531-6.
21. Aramwit P, Supasyndh O. Uremic pruritus: Its prevalence, pathophysiology and Management. In: Suzuki H, editor. *Updates in Hemodialysis.* Croatia: InTech;2015.p.19-41.
22. Swarna SS, Aziz K, Zubair T, Qadir N, Khan M. Pruritus associated with chronic kidney disease: A comprehensive literature review. *Cureus.* 2019;11(7):e5256.
23. Kafaie P, Najafi F, Noorbala MT. Dermatological problems in kidney recipients in Yazd Province, Iran. *J Pakistan Assoc Dermatologists.* 2010;20(1):15-8.
24. Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology.* 7th Edition. New York: McGraw Hill; 2013.p.429-32.
25. Fluor MLF, Kuypers DRJ. Acquired perforating disorders. In: Nunley JR, Lerma EV, editor. *Dermatological manifestations of kidney disease.* New York: Springer; 2015.p.113-7.
26. Jeong HS, Dominguez AR. Calciphylaxis: Controversies in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Am J Med Sci.* 2016;351(2):217-27.