

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) atau *Chronic Kidney Disease* (CKD) merupakan kerusakan ginjal atau perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR) kurang dari 60 ml/menit per 1,73 meter persegi, berlangsung selama 3 bulan atau lebih. PGK adalah keadaan hilangnya fungsi ginjal secara progresif (Vaidya and Aeddula, 2022). PGK tidak mempunyai gejala pada awalnya namun seiring waktu saat penyakit ginjal kronik memberat, akan timbul gejala-gejala seperti bengkak pada tungkai, kelelahan, mual muntah, kehilangan nafsu makan, kebingungan dan *uremic xerosis* (Chen, Knicely and Grams, 2019).

Fungsi ginjal menandakan kondisi ginjal dan fungsinya dalam fisiologi ginjal. *Glomerular Filtration Rate* (GFR) menandakan jumlah cairan yang di filtrasi oleh ginjal. *Creatinine Clearance Rate* (CrCl) menandakan jumlah kreatinin darah yang disaring oleh ginjal. CrCl merupakan parameter yang berguna untuk mengetahui GFR dari ginjal (Shahbaz and Gupta, 2023). Prevalensi PGK secara global sebesar 9,5% (Jadoul, Aoun and Masimango Imani, 2024). Penyebab tersering penyakit ginjal kronik adalah hipertensi. Sebanyak 33% PGK terjadi akibat hipertensi non-diabetes. PGK lebih banyak terjadi pada perempuan (59,7%) dibandingkan laki-laki (40,3%). PGK lebih sering terjadi pada pasien dengan riwayat keluarga positif PGK dan pasien dengan penyakit jantung iskemik dan penggunaan obat antihipertensi (Nagib *et al.*, 2023). Prevalensi PGK di Indonesia sebesar 0,38 % atau 3,8 orang per 1000 penduduk dan sekitar 60% penderita gagal ginjal tersebut harus menjalani dialisis (Kementerian Kesehatan RI, 2023).

Manifestasi kulit yang sering terjadi pada pasien dengan Gagal Ginjal-Hemodialisis (Gagal ginjal-HD) meliputi *xerosis cutis* dan *pruritus*. PGK dan berbagai modalitas pengobatannya seperti obat-obatan, dialisis, dan transplantasi ginjal dapat menyebabkan berbagai lesi pada kulit (Gupta *et al.*, 2021). *Xerosis cutis* didefinisikan sebagai kekeringan pada lapisan epidermis kulit, yang disebabkan oleh stratum korneum (SC) yang disebabkan karena penurunan kualitas dan kuantitas zat hidrofilik dan lipid (Augustin *et al.*, 2019). *Xerosis cutis* terjadi disebabkan oleh penurunan kadar air pada stratum korneum, gangguan produksi sebum akibat atrofi kelenjar sebacea, dan penurunan kadar air lapisan dermis akibat perpindahan cairan (Kurniawan, Regina and Iryaningrum, 2022). *Pruritus Uremik* (PU) yang juga dikenal sebagai *Chronic Kidney Disease Associated Pruritus* (CKD-aP), merupakan gejala yang seringkali dikeluhkan pasien PGK. Gangguan ini seringkali terjadi secara perlahan-lahan sehingga lebih sering ditemukan pada pasien penyakit ginjal stadium akhir (gagal ginjal) (Augustin *et al.*, 2019).

Gejala dari *xerosis cutis* dapat ditangani dengan meningkatkan hidrasi stratum



omposisi pelembap yaitu oklusif, humektan, emolien untuk
ukaan kulit yang kasar. Selain merehidrasi korneosit di stratum
memiliki fungsi mengembalikan struktur dan fungsi sawar kulit
ng berfungsi sebagai komponen faktor pelembab alami (NMF)
uk hidrasi kulit pada stratum korneum. Urea yang bertindak sebagai
iki efek antibakteri, sehingga dapat meningkatkan fungsi pelindung

pada kulit. Kulit yang *xerosis* mempunyai urea hingga 50% lebih rendah dibandingkan pada kulit sehat. Perawatan kulit secara teratur dengan produk yang mengandung urea pada konsentrasi yang tepat mampu mengatasi kekurangan urea dan merehidrasi kulit. (Augustin *et al.*, 2019).

Zaitun cream yang berasal dari ekstrak *virgin olive oil* yang dihasilkan dari perasan buah zaitun (*Olea europae L.*). Zaitun sebagian besar terdiri dari asam oleat, dengan sejumlah kecil asam lemak lain seperti asam linoleat dan palmitat. Komponen kecil lainnya termasuk gliserol, senyawa α -tokoferol dan fenol (Alnemer *et al.*, 2021). Minyak nabati seperti minyak zaitun dapat memberikan efek oklusif pada kulit, mengurangi TEWL dari stratum korneum dan mengatur proliferasi keratinosit. Topikal zaitun cream dapat menghidrasi stratum korneum dan pada saat yang sama, mengganggu struktur pipih lipid di kulit akibat lipolisis trigliserida dan pelepasan gliserol sehingga dapat memberikan efek emolien. Zaitun cream memiliki sifat bermanfaat seperti anti-inflamasi, antioksidan, antimikroba dan dapat meningkatkan kelembapan serta elastisitas kulit. Gliserol yang terkandung dalam zaitun berperan penting sebagai faktor pelembab pada stratum korneum dan meningkatkan hidrasi kulit (Jimenez-Lopez *et al.*, 2020).

Perbandingan antara urea cream dan zaitun cream dalam menurunkan tingkat kekeringan kulit pada penderita Gagal Ginjal-Hemodialisis (Gagal ginjal-HD) dengan hemodialisis rutin belum dipelajari dengan jelas. Penelitian kali ini akan membahas dan mempelajari terkait perbandingan antara urea cream dan zaitun cream dalam menurunkan tingkat kekeringan kulit pada penderita Gagal Ginjal-Hemodialisis (Gagal ginjal-HD) .

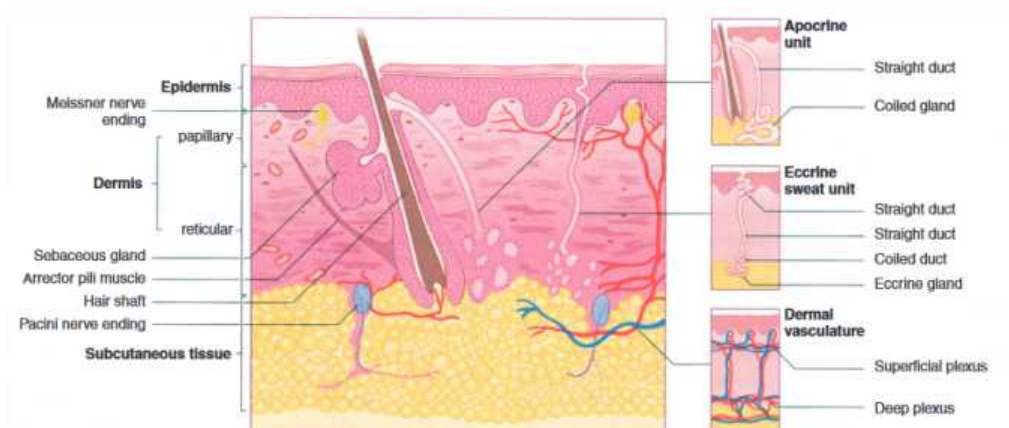
1.2. Teori

1.2.1. Anatomi dan Fisiologi Kulit

a. Anatomi kulit

Kulit merupakan organ tubuh terbesar yang menyumbang sekitar 15% dari total berat badan orang dewasa. Kulit melakukan banyak fungsi penting, termasuk perlindungan terhadap penghalang fisik, kimia, dan biologis eksternal, serta pencegahan kehilangan air berlebih dari tubuh dan berperan dalam termoregulasi. Kulit bersambung dengan selaput lendir yang melapisi permukaan tubuh. Sistem integumen dibentuk oleh kulit dan struktur turunannya. Kulit terdiri dari tiga lapisan: epidermis, dermis, dan jaringan subkutan. Tingkat terluar, epidermis, terdiri dari konstelasi sel tertentu yang dikenal sebagai keratinosit, yang berfungsi untuk mensintesis keratin, protein panjang seperti benang dengan peran protektif (Kolarsick, Kolarsick and Goodwin, 2022).





Gambar 1. Anatomi kulit (Kolarsick, Kolarsick and Goodwin, 2022)

Epidermis terutama terdiri dari lembaran keratinosit tetapi juga mengandung sel non-epitel, termasuk sel langerhans dendritik penyaji antigen serta melanosit dan sel merkel. Epidermis diberi nutrisi melalui difusi cairan antar sel dari pembuluh darah dermal. Setiap 28 hari, keratinosit basal berbentuk kuboid yang berdiferensiasi penuh dengan inti besar, banyak organel dan membran fosfolipid bermigrasi ke apikal dari lapisan basal melalui lapisan spinosus dan granular. Selama proses pergantian ini, terjadi akumulasi keratin dan lipid yang kemudian mengalami diferensiasi terminal untuk membentuk stratum korneum. Di antara fungsinya, keratinosit berproliferasi untuk menyembuhkan luka, mengangkut air dan urea melalui aquaporin, menerima melanin dari melanosit, mengontrol permeabilitas air dan berpartisipasi dalam imunitas bawaan dan adaptif melalui sekresi peptida antimikroba dan melalui kehadiran sel langerhans.

Dermis terhubung ke epidermis pada tingkat membran dasar dan terdiri dari dua lapisan, jaringan ikat, lapisan papiler dan retikuler yang bergabung bersama tanpa batas yang jelas. Lapisan papiler adalah lapisan atas, lebih tipis, terdiri dari jaringan ikat longgar dan epidermis kontak. Lapisan retikuler adalah lapisan yang lebih dalam, lebih tebal, kurang seluler, dan terdiri dari jaringan ikat padat/bundel serat kolagen. Dermis menampung kelenjar keringat, rambut, folikel rambut, otot, neuron sensorik, dan pembuluh darah (Abdo, Sopko and Milner, 2020).

Jaringan subkutan terletak jauh ke dalam dermis dan juga disebut fascia subkutan. Subkutan merupakan lapisan kulit terdalam dan mengandung lobulus adiposa bersama dengan beberapa pelengkap kulit seperti folikel rambut, neuron sensorik, dan pembuluh darah. Lapisan ini berupa jaringan ikat lebih longgar dengan serat kolagen halus terorientasi terutama sejajar terhadap permukaan kulit, dengan beberapa di antaranya menyatu dengan yang dari dermis. Pada daerah tertentu, seperti punggung tangan,



an gerakan kulit di atas struktur di bawahnya. Di daerah lain, serat dermis lebih banyak dan kulit relatif sukar digerakkan. Sel-sel lemak a dalam dermis. Jumlahnya tergantung jenis kelamin dan keadaan tan cenderung berkumpul di daerah tertentu. Tidak ada atau sedikit im jaringan subkutan kelopak mata atau penis, namun di abdomen, ipat mencapai ketebalan 3 cm atau lebih. Lapisan lemak ini disebut (Kolarsick, Kolarsick and Goodwin, 2022).

b. Fisiologi kulit

Kulit mempunyai beberapa fungsi seperti memberikan penghalang patogen serta melindungi terhadap berbagai bentuk trauma, termasuk radiasi termal, kimia, dan ultraviolet. Kulit menjadi bagian tubuh yang berhubungan dengan lingkungan melalui sejumlah ujung saraf, mengatur suhu tubuh dan meningkatkan fungsi metabolisme, serta mensintesis vitamin D (Abdo, Sopko and Milner, 2020). Berikut dijelaskan mengenai fungsi kulit dalam perlindungan fisik dan imunitas yaitu (Kim and Dao, 2023):

1. Perlindungan fisik: kulit merupakan jaringan sel yang terjalin erat, dengan setiap lapisan berkontribusi terhadap kekuatannya. Epidermis memiliki lapisan terluar yang terbuat dari lapisan keratin mati yang dapat menahan kerusakan lingkungan luar, sedangkan dermis menyediakan suplai darah ke epidermis dan memiliki saraf yang membawa bahaya bagi perhatian di antara fungsi-fungsi lainnya. Hipodermis memberikan bantalan fisik terhadap trauma mekanis melalui penyimpanan adiposa, dan kelenjar mengeluarkan lapisan pelindung ke seluruh tubuh. Kuku melindungi jari-jari, yang rentan terhadap trauma berulang dengan menciptakan penutup yang keras, dan rambut di seluruh tubuh menyaring partikel berbahaya agar tidak masuk ke mata, telinga, hidung, dll.
2. Imunitas: Kulit adalah garis pertahanan pertama tubuh karena bertindak sebagai penghalang fisik yang mencegah masuknya patogen secara langsung. Sel dihubungkan melalui protein persimpangan dengan penguatan oleh filamen keratin. Peptida antimikroba (AMP) dan lipid pada kulit juga bertindak sebagai penghalang biomolekuler yang mengganggu membran bakteri. AMP, seperti defensin dan cathelicidins, diproduksi oleh berbagai sel di kulit, seperti sel dendritik, makrofag, kelenjar, dll., dan diaktifkan oleh pembelahan proteolitik dengan stimulasi. Lipid, seperti sphingomyelin dan glucosylceramides, disimpan dalam badan pipih yang ditemukan di stratum korneum dan menunjukkan aktivitas antimikroba. Aspek tambahan dari ketebalan kulit terletak pada sel ketebalan yang ada di dalamnya. Sel myeloid dan limfoid terdapat di kulit, dan beberapa, seperti sel Langerhans atau sel dendritik dermal, memiliki kemampuan untuk melakukan perjalanan ke perifer dan mengaktifkan sistem ketebalan yang lebih besar.

1.2.2. Penyakit Ginjal Kronik (PGK)

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya kerusakan ginjal atau penurunan fungsi ginjal selama 3 bulan atau lebih (Goel, Sil and Das, 2021). Pedoman internasional saat ini mendefinisikan CKD sebagai suatu kondisi serius dengan sebagian besar evolusi tanpa gejala, ditandai dengan penurunan fungsi ginjal, ditunjukkan dengan GFR kurang dari 60 mL/menit per 1,73 m², atau penanda kerusakan ginjal, misalnya albuminuria (rasio albumin:kreatinin $\geq$ 30 mg/g), atau yang minimal 3 bulan, apa pun penyebab utamanya (Malkud, Farala, 2020).



pengaruhi antara 8% dan 16% populasi di seluruh dunia. PGK lebih banyak berpendapatan rendah dan menengah dibandingkan di negara maju dan berkontribusi terhadap mortalitas dan morbiditas yang signifikan (Goel and Das, 2021). Peningkatan penyakit ini secara global terutama disebabkan oleh peningkatan prevalensi faktor risiko tradisional yang terkait dengan

perkembangannya, termasuk diabetes mellitus, hipertensi, dan obesitas. Pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir (ESRD), dan juga pasien dengan sedikit penurunan fungsi ginjal, menunjukkan beban kardiovaskular yang tinggi, menyebabkan peningkatan risiko kematian, kejadian kardiovaskular utama, dan rawat inap. Dengan demikian, faktor risiko non-tradisional yang terkait dengan PGK, seperti peradangan, sangat terkait dengan peningkatan angka kematian kardiovaskular. Di sisi lain, ketidakmampuan untuk mengaktifkan respon imun yang efisien meningkatkan risiko keganasan dan infeksi. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa respon inflamasi dan imun dapat sangat dipengaruhi oleh hubungan dua arah antara ginjal dan organ lainnya. (Altamura *et al.*, 2023).

PGK merupakan kondisi buruk yang disebabkan oleh berbagai jalur penyakit yang mengubah struktur dan fungsi ginjal secara permanen selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun. Diagnosis PGK didasarkan pada bukti penurunan fungsi ginjal kronis dan gangguan struktur ginjal. Indikator terbaik dari fungsi ginjal secara keseluruhan adalah perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR), yang mewakili jumlah total cairan yang disaring melalui semua nefron yang berfungsi per satuan waktu. Efek PGK sangat kompleks dan dapat menyebabkan disfungsi beberapa organ termasuk kulit. (Malkud, Dyavannanavar and Varala, 2020). Sekitar 50–100% pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir mengalami setidaknya satu perubahan kulit (Goel, Sil and Das, 2021).

Manifestasi pada kulit dapat diamati dari awal penyakit hingga perkembangan ke tahap terminal dan/atau setelah dimulainya dialisis. Kemajuan terkini dalam pengobatan PGK telah meningkatkan kualitas hidup dan harapan hidup pasien yang mengakibatkan perubahan frekuensi dan jenis gangguan. Pasien yang menjalani hemodialisis memiliki prevalensi perubahan mukokutan yang tinggi karena beberapa faktor yang berkontribusi termasuk uremia, gangguan metabolisme, dialisis, dan penyakit samping. efek obat imunosupresif. PGK dikaitkan dengan serangkaian manifestasi kulit yang kompleks baik karena penyakit atau hemodialisis. Pengenalan dini terhadap tanda-tanda kulit dapat meringankan penderitaan dan menurunkan angka kesakitan (Malkud, Dyavannanavar and Varala, 2020).

Manifestasi kulit sering terjadi pada penyakit ginjal kronik dan berkisar dari bentuk tanpa gejala hingga yang mengancam jiwa. Hal ini dapat terjadi sebelum atau setelah dimulainya dialisis. Kadang-kadang manifestasi kulit dapat menjadi tanda awal PGK yang jelas. Gangguan perforasi yang didapat seperti dermatosis bulosa, kelainan kalsifikasi, dan fibrosis sistemik nefrogenik termasuk dalam manifestasi spesifik dan pruritus, xerosis dan kelainan pigmentasi, dan kuku termasuk dalam manifestasi non-spesifik. Klasifikasi manifestasi kulit pada penyakit ginjal diklasifikasikan sebagai berikut (Sharada *et al.*, 2023):

1. Tanda-tanda penyakit ginjal stadium akhir



- | berhubungan dengan dialisis
- | yang melibatkan kulit dan ginjal
- | yang melibatkan kulit dan ginjal
- | penerima transplantasi ginjal

yang dengan menggunakan jumlah serum creatinine dengan rumus a GFR MDRD sebagai berikut.

$GFR = 186 \times Scr^{-0.830} \times age^{0.230} \times 1 \text{ (male)} / 0.742 \text{ (female)}$ Hasil GFR dapat diinterpretasikan dengan tabel berikut

Tabel 1. Interpretasi GFR (KDIGO 2012)

Stadium	LFG (ml/min/1,73 m ²)	Terminologi
G1	≥ 90	Normal atau meningkat
G2	60 – 89	Ringan
G3a	45 – 59	Ringan - sedang
G3b	30 – 44	Sedang - berat
G4	15 – 29	Berat
G5	< 15	Terminal

Selanjutnya dilakukan pengukuran albuminuria dan serum kreatinin untuk mengetahui kategori Penyakit Ginjal Kronik (PGK) berdasarkan rasio albuminuria dan serum kreatinin. Kategori menurut KDIGO 2012 dapat dilihat pada tabel berikut

Tabel 2. Interpretasi ACR (KDIGO 2012)

Category	AER (mg/24 hours)	ACR (approximate equivalent)		Terms
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal to mildly increased
A2	30-300	3-30	30-300	Moderately increased*
A3	> 300	> 30	> 300	Severely increased**

Abbreviations: AER, albumin excretion rate; ACR, albumin-to-creatinine ratio; CKD, chronic kidney disease.

1.2.3. Kulit kering (xerosis cutis)

a. Definisi xerosis cutis

Xerosis cutis merupakan kekeringan pada lapisan epidermis kulit, yang disebabkan oleh stratum korneum (SC) yang ditandai dengan penurunan kualitas dan kuantitas zat hidrofilik dan lipid. Dengan berkurangnya hidrasi pada lapisan kulit, regulasi normal homeostasis kulit terganggu. Molekul air yang hilang dari SC, meskipun normal dalam jumlah kecil, dapat berbahaya bila jumlahnya melebihi batas. Hal ini dapat mengakibatkan disfungsi Faktor Pelembab Alami (NMFs) pada SC, yang selanjutnya akan menyebabkan hilangnya kelembapan kulit. NMF bertanggung jawab untuk menjaga struktur terhidrasi dalam kondisi hidrasi yang terganggu. Matriks lapisan bi-lipid SC yang



1. stratum korneum, secara berkala mengalami deskuamasi, sehingga struktur kulit yang normal. Kulit mengalami kekeringan yang melampaui kemampuan mencegah hilangnya kelembapan berlebihan akibat SC. Kulit juga berkontribusi oleh pH asam kulit, sekresi sebum, dan xerosis cutis, tingkat pH dan elastisitas kulit bervariasi. Tingkat

asam kulit yang normal antara 4 dan 6 pH memungkinkan kulit mempertahankan sekresi lipid normal (Jayaram *et al.*, 2020).

Kulit kering akibat kosmetik dapat mempunyai dampak yang signifikan terhadap kualitas hidup, dan berpotensi menyebabkan kondisi yang lebih serius seperti dermatitis atopik, yang disebabkan oleh penetrasi alergen melalui penghalang epidermis yang rusak. Penelitian juga menunjukkan bahwa kerusakan penghalang dapat menyebabkan peningkatan peradangan sistemik. Lipid stratum korneum (SC) memainkan peran penting dalam fungsi permeasi penghalang kulit, serta banyak aspek kesehatan dan penyakit lainnya. Kelas lipid utama adalah ceramide, asam lemak dan kolesterol, hadir dalam rasio molar yang kira-kira sama. Lipid ini membentuk struktur pipih yang sangat terorganisir dan padat di SC. Ada heterogenitas yang signifikan dalam kelompok lipid ini dan terutama dalam ceramide dengan lebih dari 400 spesies dan 12 subkelas telah diidentifikasi pada SC manusia. Pada xerosis, korelasi yang kuat antara atribut kulit kering (konduktansi, kekeringan, kekasaran dan bersisik) dan tingkat ceramide telah diamati. Pada kulit atopik, penurunan kadar ceramide dan FFA rantai panjang diamati dengan peningkatan kehilangan air transepidermal (TEWL). Selain penurunan ceramide, terdapat disregulasi profil ceramide yang dilaporkan pada eksim atopik (AE), dengan peningkatan signifikan pada total panjang rantai pendek 34 atom karbon. Panjang rantai komposisi juga telah dikaitkan dengan perubahan fungsi penghalang (Murphy *et al.*, 2022).

a. Epidemiologi xerosis cutis pada PGK

Sebanyak 60 pasien Gagal ginjal-HD dengan berbagai etiologi yang menjalani hemodialisis diperiksa untuk mengetahui perubahan kulit. Sebanyak 75% pasien mengeluhkan masalah kulit. Masalah kulit yang paling umum adalah xerosis pada 88,09% pasien (Malkud, Dyavannanavar and Varala, 2020). Penelitian observasional prospektif berbasis rumah sakit, yang dilakukan pada pasien berusia 18-70 tahun baik jenis kelamin dengan penyakit ginjal kronis yang tidak memerlukan hemodialisis atau menjalani hemodialisis untuk penyakit ginjal kronis. Sebagian besar mengalami PGK sejak >5 tahun (20,74%). Manifestasi kulit yang paling umum pada pasien Gagal ginjal-HD adalah xerosis cutis sebanyak 37,78% (Asok Kumar Ghoshal, Ray and Karad, 2021). Pada penelitian Sallam (2024), xerosis cutis merupakan manifestasi dermatologis yang paling sering terjadi pada pasien Gagal ginjal-HD sebanyak 78,6%. Sebanyak 73 pasien Gagal ginjal-HD memiliki setidaknya satu manifestasi kulit yang menjalani hemodialisis. Xerosis terjadi pada 72,6% pasien. Xerosis merupakan temuan paling umum dan pruritus merupakan gejala paling umum. Xerosis cutis telah didokumentasikan sebagai manifestasi kulit yang paling umum (46% hingga 90%) pada pasien Gagal ginjal-HD yang terjadi terutama pada permukaan ekstensor lengan bawah, tungkai dan paha (Gupta *et al.*, 2021).

b. Gejala xerosis cutis



Optimized using
trial version
www.balesio.com

objektif xerosis kutis meliputi kulit kering, bersisik, kasar, pucat dan kemerahan (Gambar 2a). Selain itu, kulit ditandai dengan penurunan elastisitas, dan kerutan (Gambar 2b); eritema (Gambar 2c) dan fisura (Gambar 2d). Gejala subyektif meliputi perasaan sesak dan pruritus, yang dapat berkembang sebagai nyeri atau sensasi terbakar oleh beberapa pasien. Gejala ini bila dikaitkan dengan pruritus, menyebabkan penurunan kualitas hidup. Meskipun seluruh area tubuh secara umum dapat terkena, namun

area dengan kelenjar sebaceous yang lebih sedikit, seperti tungkai bawah, lengan bawah, tangan dan tungkai bawah bagian depan, biasanya lebih sering terkena (Augustin *et al.*, 2019).



Gambar 2. Gejala xerosis cutis (Augustin *et al.*, 2019)

c. Diagnosis dan penilaian xerosis cutis pada PGK

Xerosis cutis umumnya merupakan diagnosis klinis. Tabel 3 memberikan gambaran pendekatan diagnostik yang direkomendasikan pada pasien dengan xerosis cutis. Saat melakukan anamnesis, pasien harus ditanya tentang kelainan atopik, faktor eksogen dan faktor endogen/penyakit dalam serta perjalanan penyakit. Mengenai hal terakhir, sangat penting untuk menanyakan durasi gejala dan faktor yang menyebabkan eksaserbasi penyakit. Mengingat persepsi pasien terhadap pruritus dan xerosis cutis bisa berbeda-beda, penting juga untuk menanyakan gejala seperti sensasi terbakar atau nyeri.

Tabel 3. Pendekatan diagnostik pada pasien xerosis cutis (gustin *et al.*, 2019))

Anamnesis	Riwayat atopi (keluarga, stigmata)
	Usia
Pemeriksaan fisik	Faktor eksternal: frekuensi mencuci dan menggunakan produk perawatan kulit, kontak dengan bahan iritan, pekerjaan, aktivitas rekreasi, kondisi tempat tinggal, pola makan
	Kehamilan/menopause
	Kondisi yang sudah ada sebelumnya (khususnya diabetes, ginjal, hati/kandung empedu, tiroid, infeksi)
	Gejala
	Pengobatan masa lalu dan saat ini
Pemeriksaan fisik	Penatalaksanaan xerosis cutis sebelumnya
	Temuan kulit yang obyektif (skala, fisura/rhagades, eritema) termasuk penilaian tingkat keparahannya
	Gejala subyektif (pruritus, sensasi terbakar, nyeri, rasa sesak) termasuk penilaian tingkat keparahannya
	Tempat penyebarannya (batang tubuh/ekstremitas, tangan/tungkai bagian depan, wajah/kulit kepala, tempat khusus)
	Durasi (akut < enam minggu, kronis > enam minggu)
	Alasan penyakit (terus menerus atau terputus-putus, frekuensi, atau pemicu)
	Asosiasi dengan lesi kulit primer

	Xerosis cutis asli/konstitusional
	Komorbiditas/efek samping obat
Keputusan	Perawatan khusus Pemeriksaan diagnostik lebih lanjut (alergi/penyakit dalam/keganasan)

Penilaian terhadap kulit kering dapat dilakukan secara objektif dan subjektif.

1. Penilaian terhadap kulit kering secara objektif

Penilaian terhadap kulit kering secara objektif menggunakan alat *corneometer*. Alat *corneometer* merupakan pengukuran noninvasif kuantitatif untuk mengevaluasi kadar air dalam stratum korneum (dinyatakan dalam satuan *arbitrary units/AU*). Prinsip dasar pemeriksaan ini adalah mengukur muatan listrik yang mampu dialirkan oleh air di stratum korneum untuk disimpan ke dalam *probe corneometer*. Hal ini dapat terjadi karena sifat air sebagai konduktor yang mampu mengalirkan muatan listrik. Penilaian dengan menggunakan alat *corneometer* lebih akurat namun mahal.

Tabel 4. Interpretasi pembacaan *corneometer* CM825 (Rojvutthikun and Nitayavardhana, 2020)

Skor	Interpretasi
<35	Kulit sangat kering
35 – 50	Kulit kering
>50	Kulit terhidrasi dengan baik



Gambar 3. Corneometer CM 825® (Mathias-Bruggen-Str, 2022)

2. Penilaian terhadap kulit kering secara subjektif

Penilaian terhadap kulit kering secara subjektif berdasarkan *Overall Dry Skin Score* (ODS) yang diadaptasi dari *European Group on Efficacy Measurement of Cosmetics and other Topical Products Guidance* (EEMCO) dengan menilai tanda mayor dan minor kulit kering pada area tertentu. Efektivitas pelembap didapatkan bila terjadi penurunan skor ODS.

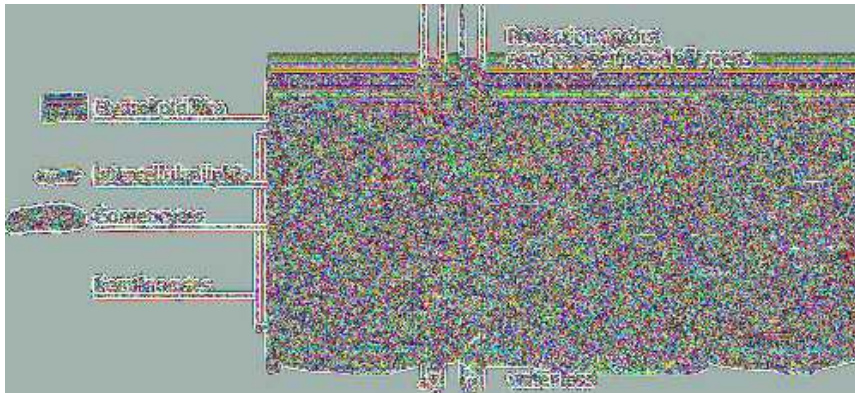
Tabel 5. Overall Dry Skin Score (ODS) (Konya et al., 2022)

Skor	Karakteristik
0	Tidak terdapat kulit kering (xerosis)
1	Kulit halus, kulit kering dan kusam minimal
2	Kulit halus dan sedang, kulit kasar ringan dan tampilan warna kulit an
3	Kulit halus-kasar terdistribusi seragam, kulit kasar tampak jelas, kemerahan dan beberapa retakan superficial
4	Kulit kasar, kemerahan, kulit kasar tampak jelas, kemerahan, dan eksematosisa dan retakan



d. Patofisiologi xerosis cutis pada PGK

Xerosis cutis berhubungan dengan gangguan fungsi penghalang alami dan/atau kurangnya faktor pelembab pada kulit, yang menyebabkan penurunan hidrasi kulit. Penghalang kulit alami terdiri dari 15-20 lapisan korneosit yang tertanam dalam zat antar sel lipofilik dan tersusun dalam kolom teratur di stratum korneum (model bata dan mortir) (Gambar 4).



Gambar 4. Struktur penghalang kulit (Augustin *et al.*, 2019)

Agar kandungan air pada kulit mencukupi (10-20%), diperlukan lapisan ganda lipid antar sel yang berfungsi serta susunan dan diferensiasi korneosit yang teratur dengan jumlah faktor pelembab alami (NMF) yang memadai. Korneosit berasal dari keratinosit yang bermigrasi dari zona membran basal ke permukaan kulit dalam waktu empat minggu. Selama waktu ini, sel-sel tersebut berdiferensiasi menjadi sel-sel bebas organel yang dienukleasi dan dikelilingi oleh selubung kornifikasi kaku yang akhirnya terlepas. Konversi profilaggrin menjadi filaggrin terjadi di dalam keratinosit di stratum korneum bawah. Filaggrin memfasilitasi pembentukan jembatan disulfida antara filamen keratin dan memainkan peran struktural penting dalam sawar kulit. Di lapisan atas stratum korneum, filaggrin selanjutnya terdegradasi menjadi asam pirolidin karboksilat, asam urokanat, dan asam amino bebas. Komponen-komponen ini membentuk “faktor pelembab alami” (NMF), yang penting untuk kapasitas pengikatan air pada stratum korneosit. Distribusi faktor pelembab gliserol melalui saluran aquaporin 3 juga mungkin terlibat dalam patogenesis xerosis cutis. Kulit yang sehat biasanya mampu menyimpan kadar air 10-20%. Kadar air yang terlalu tinggi (misalnya tangan tukang cuci yang “bengkak”) maupun jumlah air yang terlalu sedikit dapat menyebabkan gangguan fungsi penghalang. Perubahan genetik dalam metabolisme filaggrin berhubungan dengan gangguan fungsi penghalang dan berkurangnya kapasitas pengikatan air, dan berperan patogenetik dalam beberapa jenis iktiosis dan dermatitis atopik (Augustin *et al.*, 2019).



ah dan susunan korneosit juga mempengaruhi fungsi penghalang
nya tergantung pada kadar air korneosit, usia pasien dan waktu
berapa penyakit kulit inflamasi (misalnya psoriasis) muncul dengan
ososit yang lebih kecil namun belum berdiferensiasi sepenuhnya.
tu, seperti turunan vitamin A, menginduksi peningkatan
dengan demikian juga menyebabkan keratinosit menjadi lebih kecil.
ntar sel mencegah penguapan air dan terutama bertanggung jawab

atas fungsi penghalang kimia pada kulit. Ini mengandung keratinosom (badan Odland) yang terdiri dari ceramide, sterol dan asam lemak bebas. Mereka membentuk lapisan lipid pipih yang luas, paralel, yang kemudian menutup ruang antar sel di antara keratinosit. Komposisi lipid di stratum korneum dipengaruhi oleh usia, disposisi genetik, waktu dalam setahun, pola makan (misalnya persentase asam lemak esensial) serta obat-obatan (misalnya obat penurun kolesterol). Produksi sebum yang dimediasi hormon di kelenjar sebaceous juga berkontribusi terhadap jumlah lipid kulit. Lipid antar sel dan NMF dihilangkan dari kulit melalui kontak yang sering dengan deterjen, air atau pelarut, sehingga mengakibatkan gangguan fungsi penghalang. Mantel asam pelindung kulit merupakan lapisan hidrolipid tipis (dengan pH 4,0–6,5) yang terdiri dari lipid yang diproduksi oleh kelenjar sebaceous, keringat, dan sisa keratinosit yang telah terkelupas. PH yang terlalu tinggi dapat menyebabkan peningkatan degradasi lipid penghalang dan berkurangnya pertahanan terhadap infeksi kulit (Augustin *et al.*, 2019).

Dengan demikian, penurunan kadar air kulit pada penderita xerosis cutis disebabkan oleh gangguan fungsi sawar kulit dan/atau kurangnya faktor pelembab. Penyebab potensial tersebut meliputi (Augustin *et al.*, 2019):

1. Perubahan komposisi bilayer lipid antar sel, misalnya disebabkan oleh faktor eksternal atau endogen.
2. Diferensiasi atau desmólisis keratinosit yang tidak normal, misalnya pada psoriasis, iktiosis, dan lain-lain.
3. Penurunan kandungan faktor pelembab pada kulit, misalnya disebabkan oleh faktor lingkungan, defisiensi cairan atau penurunan produksi endogen (misalnya defisiensi filaggrin bawaan) atau distribusi yang buruk (misalnya defisiensi aquaporin).

Kelainan dermatologi sering terjadi pada penyakit ginjal kronis (PGK) dan berkisar dari xerosis dan pruritus yang hampir umum hingga kondisi yang tidak umum seperti hiperpigmentasi pada area yang terpapar, perubahan kulit berwarna purpura, dermatosis perforasi didapat, dan kelainan kuku. Prevalensi manifestasi kulit tinggi di antara pasien dialisis. Hal ini terjadi karena berbagai faktor seperti uremia, gangguan metabolisme, dialisis, dan efek samping obat immunosupresif. Dialisis tidak sepenuhnya mengkompensasi perubahan yang terkait dengan disfungsi ginjal karena tidak efektif dalam menghilangkan banyak zat yang dibersihkan oleh ginjal yang sehat. Transplantasi ginjal mempunyai permasalahannya sendiri, terutama disebabkan oleh penggunaan obat immunosupresif yang penting untuk kelangsungan hidup graft (Asok Kumar Ghoshal, Ray and Karad, 2021).

e. Faktor resiko xerosis cutis

Xerosis cutis berhubungan dengan sejumlah faktor termasuk lingkungan, usia, jenis kelamin, dan susunan genetik (Murphy *et al.*, 2022). Berbagai faktor intrinsik dan ekstrinsik bertanggung jawab terhadap perkembangan xerosis cutis. Penggunaan sabun, kelembapan rendah, mandi berulang kali, dll., adalah beberapa peningkatan hilangnya air dari SC. NMF di korneosit bertanggung eskuamasi korneosit normal. Xerosis cutis adalah akibat disfungsi deskmuasi korneosit, yang berperan dalam berkurangnya hidrasi bagian bawah, terutama tungkai bagian bawah, lebih terkena tangan, lengan, batang tubuh, dan wajah. Xerosis kutis pada daerah akan pengelupasan kulit plantar disertai retakan dan retakan pada



tumit (Jayaram *et al.*, 2020). Pada PGK, tingkat efikasi dialisis yang lebih tinggi berhubungan dengan tingkat kejadian xerosis yang rendah, di mana hemodialisis yang efektif berkontribusi pada pembuangan racun uremik dengan lebih baik, dan karenanya menurunkan xerosis. Leukositosis ditemukan pada pasien xerotik & pruritus, dimana xerosis & gangguan sawar kulit pada anak dengan PGK menimbulkan risiko berbagai infeksi & peradangan kulit, dan karenanya pruritis (Sallam, 2024).

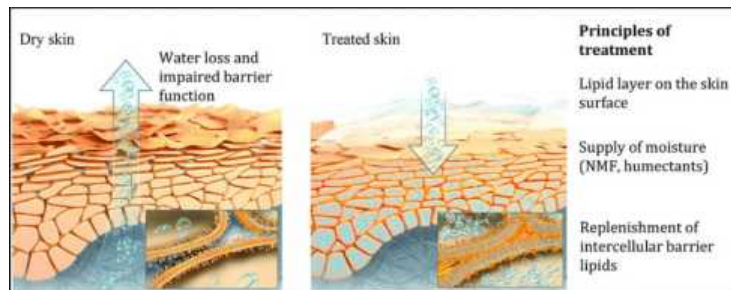
f. Tatalaksana xerosis cutis pada PGK

Perawatan xerosis secara teratur mencakup penggunaan bahan yang bersifat humektan, oklusif, atau emolien untuk memulihkan integritas penghalang dan meningkatkan hidrasi stratum korneum yang pada gilirannya mendukung pembentukan mikrobioma yang berhubungan dengan kesehatan (Murphy *et al.*, 2022). Produk perawatan kulit dasar untuk pengobatan xerosis cutis mencakup agen dermokosmetik topikal yang mengandung bahan aktif dengan efek pelembab ulang, pengisian lipid, pembentuk lapisan film, menenangkan kulit dan/atau antipruritus. Penggunaan rutin kombinasi bahan topikal yang melembapkan dan mengisi kembali lipid untuk mengobati xerosis cutis tidak hanya dianggap sebagai perawatan kulit belaka sebaliknya, pendekatan ini merupakan salah satu komponen pengobatan kausal yang bertujuan memulihkan fungsi pelindung kulit. Oleh karena itu, agen topikal ini juga disebut sebagai agen terapi dasar (Augustin *et al.*, 2019).

Penggunaan produk perawatan kulit dasar merupakan pendekatan yang diakui secara internasional untuk mengobati xerosis cutis. Ini termasuk penyakit kulit yang berhubungan dengan xerosis cutis seperti dermatitis atopik atau iktiosis. Perawatan kulit dasar menargetkan stratum korneum, termasuk NMF yang ditemukan di korneosit dan lapisan ganda lipid antar sel yang terkait. Produk dengan pH netral atau pembersih cair yang mengandung petrolatum harus digunakan sebagai pengganti sabun antibakteri yang keras. Untuk bercak bersisik tanpa fisura, pelembab yang mengandung asam laktat dapat diberikan. Untuk memastikan hidrasi yang memadai, pelembab dapat digunakan selama bulan-bulan musim dingin yang kering. Diet harus mencakup asupan air yang cukup, sesuai untuk pasien PGK, dan asupan asam lemak esensial yang memadai. Pakaian dan tempat tidur katun harus digunakan sebagai pengganti wol dan kain yang tidak tepat digunakan pada XC (Wu *et al.*, 2015).

Perawatan kulit dasar dalam pengobatan xerosis cutis dimaksudkan untuk meningkatkan hidrasi kulit, mengkompensasi kekurangan lipid penghalang dan meningkatkan fungsi penghalang kulit. Oleh karena itu, kombinasi komponen hidrofilik dan lipofilik lebih disukai. Perawatan kulit topikal yang optimal untuk xerosis cutis harus, semaksimal mungkin, meniru berbagai komponen pelindung kulit atau mengembalikan fungsinya. Oleh karena itu, produk yang akan digunakan harus mengandung bahan Flipofilik (pengisi ulang lipid, pembentuk film) dan hidrofilik (pelembab ulang) (Gambar 4





Gambar 5. Prinsip pengobatan xerosis cutis (Augustin *et al.*, 2019)

Prinsip dasar pengobatan topikal xerosis cutis: pengobatan optimal melibatkan penyediaan kelembapan dalam bentuk faktor pelembab alami (NMF) dan menarik air dari dermis yang bersifat humektan, pengisian kembali lipid penghalang yang bersifat emolien dan pencegahan kehilangan air melalui pembentukan lapisan lipid pada permukaan kulit yang bersifat oklusif. Bahan hidrofilik terutama mencakup zat pengikat air dengan berat molekul rendah seperti gliserol atau urea. Mengingat berat molekulnya yang rendah, mereka mampu menembus stratum korneum, di mana mereka berperan sebagai NMF atau bertindak sebagai humektan. Alkohol polivalen rantai pendek yang digunakan sebagai bahan pengikat kelembapan pada banyak produk dermokosmetik karena sifat hidrofilik dan higroskopisnya yang luar biasa. Meskipun minyak, lemak, atau lilin berbahan dasar minyak mineral atau silikon tidak menembus kulit karena berat molekulnya yang tinggi sehingga membentuk lapisan lipofilik tipis pada permukaan kulit. Lipid kulit fisiologis, seperti misalnya ceramide, kolesterol, lemak bebas asam dan komponen tertentu dari minyak alami, mampu mengisi kembali matriks lipid antar sel, sehingga meningkatkan fungsi pelindung kulit (Augustin *et al.*, 2019).

1.2.4. Urea Cream

a. Peran urea pada kesehatan kulit

Urea merupakan molekul higroskopis (mampu menyerap air) yang ada di epidermis yang berfungsi sebagai komponen faktor pelembab alami (NMF) sehingga penting untuk hidrasi kulit pada stratum korneum. Urea yang bertindak sebagai humektan juga memiliki efek antibakteri, sehingga dapat meningkatkan fungsi pelindung pada kulit (Ariyani, 2019).

Urea adalah molekul organik dengan berat molekul rendah yang terdiri dari gugus karbonil yang terikat pada dua residu amina. Urea diproduksi terutama setelah pencernaan protein di hati. Urea adalah molekul higroskopis (mampu menyerap air) yang ada di epidermis sebagai komponen faktor pelembab alami (NMF) dan penting untuk hidrasi yang memadai dan integritas stratum korneum. Penurunan kapasitas higroskopis kulit dapat meningkatkan kehilangan air transepidermal (TEWL), menderegulasi dan menghambat deskuamasi kulit, menyebabkan hiperkeratosis (Casals *et al.*, 2021).



tor pelembab alami (NMF) merupakan sekelompok komponen mis yang dihasilkan dari pemecahan filaggrin di stratum korneum ingat. NMF kulit meliputi urea, turunan asam laktat, asam pirolidin am amino (alanin, arginin, sitrulin, glisin, histidin, leusin, lisin, serin, m urat, dan garam anorganik. Penurunan jumlah NMF di epidermis

telah diamati pada xerosis cutis, dermatitis atopik, ichthyosis vulgaris, dan usia lanjut. Selain itu, pembersihan secara teratur dengan sabun, mandi air panas yang berlebihan, dan paparan sinar UV juga dapat menyebabkan penurunan jumlah NMF. jumlah NMF di kulit. Secara klinis, kekurangan NMF menimbulkan kekasaran, kerak, retakan dan rhagades (Augustin *et al.*, 2019).

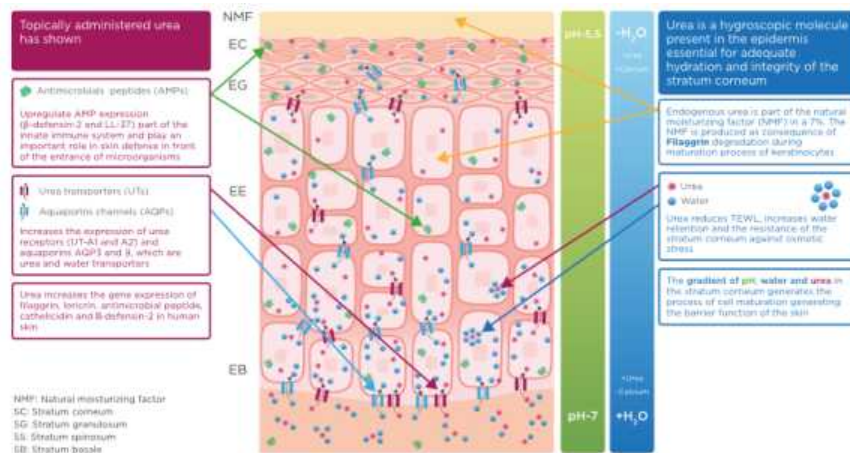
Urea adalah agen humektan dan pelembab topikal, keratolitik dan antipruritus, dan memainkan peran penting dalam regulasi gen keratinosit. Urea dapat meningkatkan penetrasi kulit dan mengoptimalkan kerja obat topikal (Piquero-Casals *et al.*, 2021). Berdasarkan data ilmiah, urea merupakan standar emas dalam pengobatan xerosis cutis. Urea tidak hanya secara efektif menghidrasi kulit, tetapi juga meningkatkan mekanisme pertahanan dan hidrasi kulit. Ini meningkatkan penetrasi bahan aktif ke dalam kulit dan memiliki efek antipruritus dan pada konsentrasi yang lebih tinggi, keratolitik (Augustin *et al.*, 2019). Formulasi yang mengandung urea tersedia dalam beragam formulasi dan konsentrasi. Urea topikal adalah pengobatan yang dapat ditoleransi dengan baik, efek sampingnya ringan dan lebih sering terjadi pada konsentrasi tinggi (Piquero-Casals *et al.*, 2021).

b. Efek urea topikal pada kesehatan kulit

Pada aplikasi topikal, konsentrasi urea dan jenis bahan yang digunakan harus didasarkan pada kondisi kulit individu, usia pasien, dan penyakit kulit yang mendasarinya. Bahan tersebut tidak boleh digunakan pada kulit terbuka atau lesi inflamasi atau pada anak <2 tahun (efek menyengat). Dalam hal efek hidrasi urea, kombinasinya dengan ceramide dan NMF lebih unggul dibandingkan pengobatan dengan bahan pembawa (basa) saja atau sediaan topikal yang hanya mengandung urea. Efeknya lebih lama bila digunakan dalam formulasi air dalam minyak dibandingkan dengan formulasi minyak dalam air. Efek urea topikal meliputi (Augustin *et al.*, 2019):

1. Humektan untuk menahan air dan membentuk ikatan hidrogen dengan asam amino protein aromatik non-polar, yang juga meningkatkan kapasitas pengikatan air pada lapisan kornea. Efek antipruritik yang diamati berhubungan dengan peningkatan hidrasi kulit (efek sekunder).
2. Mempertahankan fungsi pelindung kulit. Dengan terakumulasi dalam fase cair bagian dalam lapisan ganda lipid antar sel, urea meningkatkan elastisitas dan melindungi terhadap kehilangan air transepidermal.
3. Mempertahankan mekanisme pertahanan dan hidrasi kulit dengan memodulasi ekspresi gen yang bertanggung jawab untuk meningkatkan sintesis lipid epidermal, diferensiasi keratinosit, desmolisis, pertahanan terhadap patogen (AMP) serta transportasi urea.
4. Menghaluskan dan deskuamasi, pada konsentrasi >20%, juga memberikan efek keratolitik dengan membuka kohesi protein antar korneosit. Hal ini juga menjelaskan trasi obat ke dalam kulit bila diberikan bersamaan dengan urea.





Gambar 6. Mekanisme kerja urea pada kulit (Piquero-Casals *et al.*, 2021)

Transportasi urea dimediasi melalui transporter tertentu (UT-A1, UT-A2, aquaporin-3 dan aquaporin-9). Urea meningkatkan regulasi transporter dan ekspresi gen yang terlibat dalam diferensiasi keratinosit, sintesis lipid dan produksi peptida antimikroba, sehingga meningkatkan fungsi penghalang kulit dan pertahanan antimikroba (Piquero-Casals *et al.*, 2021).

Tabel 6. Pengaruh urea pada kulit (Piquero-Casals *et al.*, 2021)

Meningkatkan kelembapan korneum	stratum	Mengurangi TEWL Meningkatkan retensi air Meningkatkan ketahanan stratum korneum terhadap tekanan osmotik Bertindak sebagai humektan endogen menggantikan air dalam kondisi kelembaban rendah
Mengatur epidermis	proliferasi	Mengurangi sintesis DNA dalam sel basal dan memperpanjang waktu pembentukan sel epidermis pasca-mitosis Menginduksi pengurangan seluleritas
Meningkatkan fungsi penghalang kulit dan pertahanan antimikroba	fungsi	Meningkatkan ekspresi gen peptida antimikroba, cathelicidin dan β-pertahanan-2 Menambah kadar mRNA dan protein transglutaminase-1, involucrin, loricrin dan filaggrin Meningkatkan regulasi transkripsi genetik yang terlibat dalam diferensiasi epidermis Meningkatkan sintesis lipid Meningkatkan regulasi AMP
	terapi	Mendenaturasi keratin dengan memutus ikatan hidrogennya atau dengan menginduksi perubahan konformasi pada struktur proteinnya Memfasilitasi pengangkutan antijamur, kortikosteroid dan hormon melalui kulit dan kuku



c. Formulasi dan indikasi urea topikal

Aktivitas pengikatan air urea pada produk perawatan kulit juga ditentukan oleh formulasi yang digunakan. Misalnya, emulsi air dalam minyak dikaitkan dengan efek hidrasi yang lebih lama dan lebih kuat dibandingkan emulsi minyak dalam air 47. Korneometri telah menunjukkan bahwa kombinasi yang terdiri dari urea 10%, ceramide, komponen NMF lainnya, gliserol dan gliseril glukosida dalam formulasi air dalam minyak menghasilkan tingkat kelembapan yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kendaraan, bahkan 48 jam setelah penggunaan terakhir. Setelah enam hari, 20 % dari tingkat kelembapan yang semula dicapai masih dapat terdeteksi. Pilihan konsentrasi urea tergantung pada kondisi kulit individu dan lokasi yang terkena Kulit kering mengandung urea hingga 50 % lebih sedikit dibandingkan yang secara fisiologis ditemukan pada kulit sehat 48. Perawatan kulit secara teratur dengan produk yang mengandung urea pada konsentrasi yang tepat mampu mengkompensasi kekurangan urea dan merehidrasi kulit (Augustin *et al.*, 2019).

Urea dapat dengan mudah dimasukkan ke dalam sediaan dermatologis karena sangat larut dalam air. Ada beberapa bahan pembawa dan formulasi (cream, lotion, emulsi, salep, gel, sampo, dan pernis kuku) dan konsentrasi urea yang tersedia dalam produk bebas dan obat resep, yang memungkinkan keserbagunaan dalam peresepannya. . Beragam faktor harus dipertimbangkan sebelum memilih produk yang paling sesuai. Kelainan yang akan diobati, tingkat keparahan, area tubuh yang terkena (dan perluasannya) dan penerimaan kosmetik. Secara umum, senyawa dengan konsentrasi urea rendah (2% –10%) diindikasikan untuk melembabkan dan mengoptimalkan fungsi pelindung kulit, konsentrasi sedang (10% –30%) untuk pelembab dan keratolitik dan konsentrasi tinggi (> 30%) untuk keratolitik dan untuk debridging jaringan nekrotik (Tabel 5) (Piquero-Casals *et al.*, 2021).

Tabel 7. Konsentrasi, efek dan indikasi urea (Piquero-Casals *et al.*, 2021)

Konsentrasi	Efek	Indikasi
Rendah (2%–10%)	Hidran	Menjaga kesehatan kulit Xerosis Pencegahan dan pengobatan iktiosis, dermatitis atopik dan psoriasis Pencegahan dermatitis akibat radiasi
Sedang (10%–30%)	Hidran, keratolitik dan penambah obat topikal	Menjaga kesehatan kulit Xerosis Iktiosis, dermatitis atopik, dan psoriasis
Tinggi (30%–50%)	Penguat keratolitik topikal dan obat	Hiperkeratosis lokal (psoriasis, keratoderma, kapalan) Ketombe Gangguan kuku Perawatan awal keratosis aktinik hiperkeratotik



d. Keamanan urea topikal

Formulasi berbahan dasar urea dapat ditoleransi dengan baik. Krim yang mengandung urea mungkin menimbulkan bau yang tidak sedap, disebabkan oleh amina yang mudah menguap, namun menghilang dengan cepat. Iritasi kulit ringan kadang-kadang diamati dan dapat lebih sering terjadi jika digunakan pada konsentrasi yang lebih tinggi. Dampak buruk ini bersifat sementara dan biasanya dapat diatasi dengan sendirinya. Kami hanya menemukan satu kasus dermatitis kontak alergi yang dilaporkan terhadap krim yang mengandung konsentrasi urea yang tinggi, dan efek di dekatnya mungkin disebabkan oleh bahan selain urea (Piquero-Casals *et al.*, 2021). Konsentrasi urea yang lebih tinggi (biasanya $\geq 10\%$) berhubungan dengan sensasi terbakar yang tidak menyenangkan saat merawat kulit yang teriritasi ringan atau lesi inflamasi. Setidaknya untuk pengobatan awal kulit atopik yang teriritasi ringan, oleh karena itu dianjurkan untuk menggunakan urea dengan konsentrasi tidak lebih dari 5%. Mengingat urea menyebabkan efek perih pada bayi berusia kurang dari dua tahun, maka urea hanya boleh diberikan kepada anak setelah usia tersebut dan hanya pada konsentrasi hingga 5% (Augustin *et al.*, 2019).

e. Penggunaan urea topikal pada xerosis cutis

Berbagai penelitian klinis mendukung penggunaan formulasi yang mengandung urea pada berbagai konsentrasi (paling sering 10%) untuk pengobatan xerosis pada individu dengan atau tanpa kelainan kulit. Sebuah studi klinis terkontrol terhadap 12 pasien dengan keluhan kulit kering parah pada ekstremitas inferior menunjukkan penurunan TEWL yang signifikan setelah penggunaan urea cream 15% dua kali sehari. Sebuah studi double-blind terkontrol plasebo terhadap 21 orang sehat menunjukkan bahwa penggunaan krim yang mengandung urea 20% sekali sehari menyebabkan penurunan TEWL yang signifikan. Sebuah studi eksperimental terhadap lima subyek sehat telah menunjukkan bahwa krim berbahan dasar urea 20% secara signifikan meningkatkan kadar air stratum korneum. Penelitian review pada empat belas penelitian menggunakan urea dalam berbagai konsentrasi (5%–40%) telah menunjukkan respon klinis yang baik (Piquero-Casals *et al.*, 2021). Penelitian dilakukan terhadap 60 subjek berusia 20 hingga 35 tahun yang dibagi menjadi tiga kelompok acak yaitu plasebo, urea cream 5%, dan urea cream 20% diperoleh hasil hidrasi kulit lebih besar pada urea cream 20% dibandingkan dengan plasebo, tetapi tidak ada perbedaan yang ditemukan ketika membandingkan urea cream 20% dan 5% atau urea cream plasebo dan 5% (Cobos-Moreno *et al.*, 2021).

Penelitian yang dilakukan Yahya *et al.* (2018) pada 65 pasien CKD dengan hemodialisis rutin yang mengalami uremic pruritus dan uremic xerosis, membaginya menjadi 2 kelompok, 1 kelompok diberi terapi jangka panjang dengan urea cream 20%, sedangkan kelompok lain diberi plasebo. Didapatkan hasil yang signifikan bahwa urea



menurunkan nyeri pada pasien uremic pruritus yang diukur dengan meningkatkan hidrasi pada pasien uremic xerosis yang diukur dengan dapat disimpulkan bahwa urea cream 20% dapat dijadikan terapi k uremic pruritus dan uremic xerosis pada pasien CKD dengan

1.2.5. Zaitun cream sebagai pelembab

a. Kandungan zaitun cream

Zaitun cream adalah minyak yang dihasilkan dari perasan buah zaitun (*Olea europae L*) yang awal mula dikembangkan biakkan di cekungan laut tengah dan sudah digunakan pada zaman nabi untuk memasak, kosmetik dan pengobatan. Awal mula sejarah adanya zaitun cream berawal dari homer, seorang penyair legendaris yunani kuno yang membuat dan menyebut zaitun cream ini sebagai “emas cair” dalam adikaryanya *Odyssey*. Penggunaan zaitun cream untuk kesehatan jiwa maupun kesehatan badan telah dimulai sejak 6000 tahun yang lalu. *Hipocrates*, “Bapak Ilmu Pengobatan” mengatakan bahwa zaitun cream memiliki nilai terapi yang tinggi bagi kesehatan. (Alnemer *et al.*, 2021)

Komposisi zaitun cream terutama dibentuk oleh trigliserida dan berbagai senyawa dalam jumlah kecil. Di antara fraksi gliserida, zaitun cream menunjukkan kandungan asam lemak yang tinggi dan khususnya, peningkatan proporsi asam lemak tak jenuh tunggal (MUFA). Asam tak jenuh mencapai 85% komposisinya, karena tingginya kandungan asam oleat yang berkisar antara 70–85% dan asam lemak lain seperti asam linoleat atau palmitoleat. Dalam hal lemak jenuh, mereka mengandung sekitar 14% komposisi minyak, yang sebagian besar disebabkan oleh asam palmitat dan stearat. Mengenai senyawa minor, komposisinya kurang dari 2% dari komposisi zaitun cream, dan perwakilan terbaik dari kelompok ini adalah senyawa fenolik, meskipun kelompok kecil ini juga mencakup beberapa senyawa lipofilik seperti α -tokoferol (vitamin E). Demikian pula, ada beberapa senyawa fenolik hidrofilik, di antaranya fenol hidroksitirosol sederhana dan secoiridoid oleuropein harus disorot. Selain itu zaitun cream juga merupakan sumber pigmen seperti karotenoid. Senyawa fenolik dikenal karena sifat biologisnya. Secara khusus, senyawa zaitun cream ini telah menunjukkan potensi sebagai agen antioksidan, anti-inflamasi dan antimikroba. Namun, konsentrasinya bergantung pada berbagai faktor: varietas zaitun, faktor lingkungan, waktu panen dan ekstraksi, serta kondisi penyimpanan (Jimenez-Lopez *et al.*, 2020).

b. Peran zaitun cream pada kesehatan kulit

Zaitun cream sebagian besar terdiri dari asam oleat, dengan sejumlah kecil asam lemak lain seperti asam linoleat dan palmitat. Komponen kecil lainnya termasuk senyawa α -tokoferol dan fenol. Zaitun cream memiliki sifat bermanfaat seperti anti-inflamasi, antioksidan, dan antimikroba. Minyak nabati seperti zaitun cream dapat memberikan efek oklusif pada kulit, mengurangi TEWL dari stratum korneum dan mengatur proliferasi keratinosit. Bahan-bahan yang terkandung dalam zaitun cream juga memiliki efek menguntungkan pada kulit, seperti squalene, tokoferol, dan resveratrol yang berfungsi sebagai agen antioksidan, memperlambat proses penuaan pada kulit, dan sejumlah kecil asam linolenat dalam zaitun cream dapat bertindak sebagai anti inflamasi. Asam lemak



sam lemak bebas tak jenuh tunggal seperti asam oleat, dapat ng kulit dan bertindak sebagai peningkat permeabilitas senyawa lain . Topikal zaitun cream dapat menghidrasi stratum korneum dan, a, mengganggu struktur pipih lipid di kulit akibat lipolisis trigliserida erol sehingga dapat memberikan efek emolien. Gliserol yang tun cream berperan penting sebagai faktor pelembab pada stratum katkan hidrasi kulit (Jaya, Hermawan and Regina, 2023).

Zaitun cream mengandung asam lemak esensial yaitu 55-85% Asam Oleat, asam lemak tak jenuh tunggal. Sembilan persen padanya adalah asam linoleat yakni sebuah asam lemak tak jenuh ganda. Sedangkan 0-1,5% lainnya diisi oleh asam linoleat yang juga tak jenuh ganda. Jenis jenis asam lemak ini, tidak seperti lemak yang jenuh dan lemak sintesis, sehat bagi jantung dan banyak lagi manfaat lainnya. Lemak tak jenuh ganda penting dalam respon imun, dan asam lemak esensial didalam membran sel turut menjaga stabilitas karena perannya dalam mengatur metabolisme. Asam lemak pada permukaan kulit juga berperan terhadap kemampuan kulit yang anti air dan menjadi bakterisida. Zaitun cream mengandung asam lemak yang berfungsi sebagai anti-inflamasi dan dapat meningkatkan kelembaban serta elastisitas kulit (Ariyani, 2019).

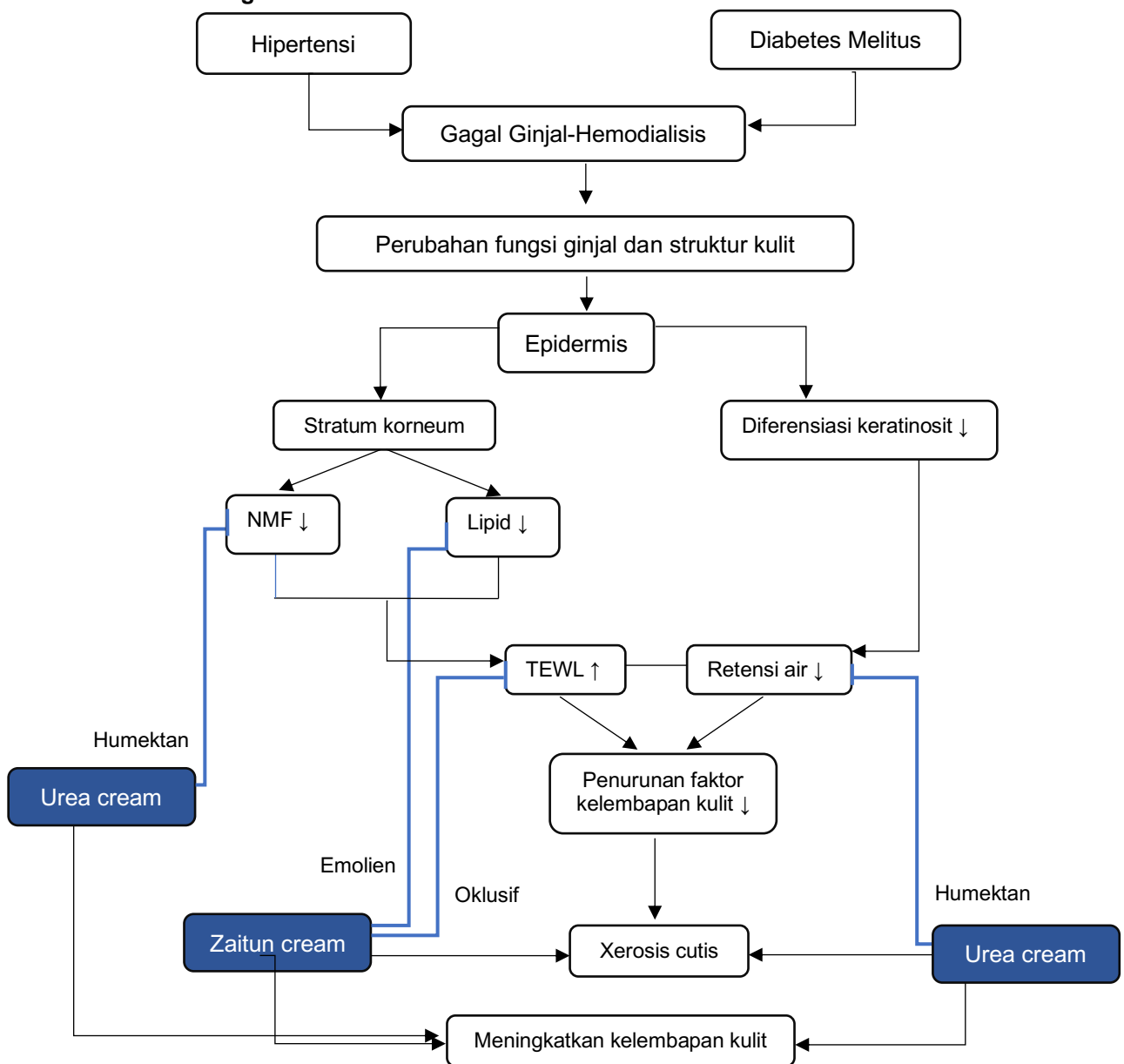
Penggunaan zaitun cream topikal untuk kesehatan kulit merupakan hal yang umum di Arab Saudi dan di seluruh dunia. Zaitun cream banyak digunakan oleh orang-orang di seluruh dunia untuk kesehatan kulit. Hal ini terutama terdiri dari asam lemak dan komponen kecil lainnya. Asam lemak terutama dibagi lagi menjadi jenis tak jenuh (asam oleat dan linoleat) dan jenuh (asam palmitat dan stearat). Komponen kecil lainnya termasuk α -tokoferol, senyawa fenol. Fenol zaitun cream dapat dibagi menjadi tiga kategori: fenol sederhana, secoiridoid, dan lignan, yang semuanya menghambat auto-oksidasi. Fenol utama termasuk hidroksitirolosol, tirolosol, oleuroin, dan ligstrosida. Komposisi unik inilah yang membuat zaitun cream memiliki sifat antiinflamasi, antioksidan, dan antimikroba (Alnemer *et al.*, 2021). Senyawa fenolik pada zaitun cream dapat bervariasi dalam kuantitas (150–700 mg/L) dan kualitas, tergantung pada varietas zaitun, tingkat pematangan, komposisi tanah, iklim, pemanenan, pengolahan, dan teknik penyimpanan. Senyawa fenolik yang ada dalam zaitun cream terkenal dengan sifat antioksidannya, karena berfungsi sebagai pemutus rantai dengan menyumbangkan radikal hidrogen ke radikal peroksil yang dihasilkan oleh oksidasi lipid (González-Acedo *et al.*, 2023).

c. Peran zaitun cream pada xerosis cutis

Penelitian penggunaan zaitun cream sebagai obat topikal masih sangat terbatas dan belum ada pelaporan mengenai konsentrasi penggunaan zaitun cream sebagai pengobatan xerosis cutis. Pada penelitian yang dilakukan Diana *et al.*, tahun (2021) penggunaan cream dari minyak nabati seperti cream dari minyak bunga matahari dengan konsentrasi 20% dapat meningkatkan TEWL yang lebih baik dibandingkan konsentrasi 15% pada pasien dermatitis atopik.



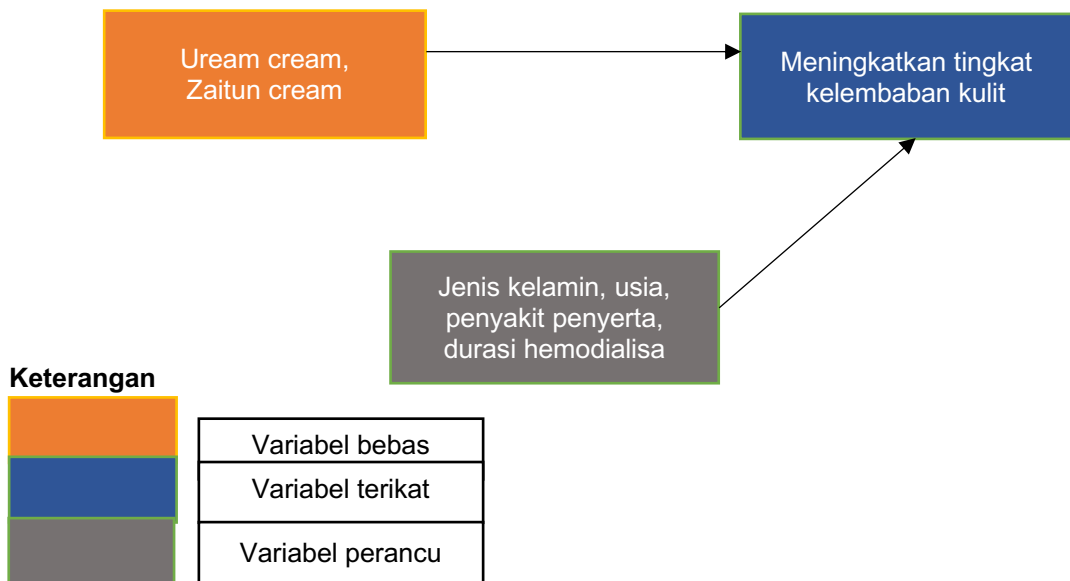
1.2.6. Kerangka Teori



Gambar 7. Kerangka Teori



1.2.7. Kerangka Konseptual



Gambar 8. Kerangka Konseptual

1.3. Rumusan Masalah

1. Bagaimana efektivitas penggunaan zaitun cream 20% sebagai tatalaksana *xerosis cutis* pada pasien Gagal Ginjal-Hemodialisis (Gagal ginjal-HD)?
2. Bagaimana efektivitas penggunaan urea cream 20% sebagai tatalaksana *xerosis cutis* pada pasien Gagal Ginjal-Hemodialisis (Gagal ginjal-HD)?
3. Bagaimanakah perbandingan efektifitas penggunaan zaitun cream 20% dan urea cream 20% dalam menurunkan tingkat *xerosis cutis* pada pasien Gagal Ginjal-Hemodialisis (Gagal ginjal-HD)?

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan umum

Mengetahui perbandingan efektifitas zaitun cream 20% dan urea cream 20% dalam menurunkan tingkat *xerosis cutis* pada pasien Gagal Ginjal-Hemodialisis (Gagal ginjal-HD) .

1.4.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui prevalensi kejadian *xerosis cutis* pada pasien Gagal ginjal-HD .
2. Mengetahui efektivitas penggunaan zaitun cream 20% pada tatalaksana *xerosis cutis* al-HD.
3. Mengetahui efektivitas penggunaan urea cream 20% pada tatalaksana *xerosis cutis* al-HD.



1.5. Hipotesis Penelitian

Zaitun cream dan urea cream memiliki efektifitas untuk menurunkan tingkat xerosis cutis pada pasien Gagal ginjal-HD.

1.6. Manfaat Penelitian

1.6.1 Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi mengenai efektifitas perbandingan antara zaitun cream 20% dan urea cream 20% dalam menurunkan tingkat kekeringan kulit pada penderita Gagal Ginjal-Hemodialisis (Gagal ginjal-HD) .

1.6.2 Manfaat praktis

1. Diharapkan dapat menambah referensi untuk penelitian selanjutnya terkait *xerosis cutis* pada pasien Gagal ginjal-HD
2. Diharapkan dapat digunakan sebagai data acuan untuk meminimalisasi perburukan *xerosis cutis* pada pasien Gagal ginjal-HD
3. Diharapkan dapat menambah referensi untuk menyusun strategi manajemen perawatan *xerosis cutis* pada pasien Gagal ginjal-HD

1.6.3 Metodologi

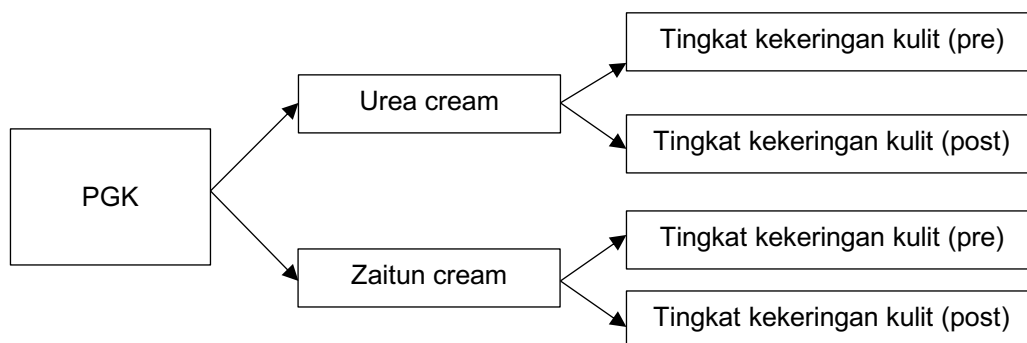
Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya.



BAB II METODE PENELITIAN

2.1. Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan studi analitik eksperimental dengan jenis *randomized control trial* (RCT) yang bertujuan untuk menganalisis perbandingan antara urea cream dan zaitun cream dalam menurunkan tingkat kekeringan kulit pada penderita *Gagal Ginjal-Hemodialisis (Gagal ginjal-HD)*. Penelitian eksperimental adalah penelitian dimana peneliti tidak hanya melakukan pengamatan namun juga melakukan intervensi terhadap subjek penelitian. Analitik adalah suatu penelitian yang menggali bagaimana dan mengapa fenomena kesehatan itu terjadi.



2.2. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dimulai dari Januari - April 2024 atau sampai dengan jumlah sampel terpenuhi. Penelitian dilakukan di:

1. Instalasi Hemodialisis RS Wahidin Sudirohusodo
2. Instalasi Hemodialisis RS Pendidikan Universitas Hasanuddin

2.3. Subyek Penelitian

2.3.1. Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien dengan Gagal Ginjal-Hemodialisis (Gagal ginjal-HD) di RS Wahidin Sudirohusodo dan RS Pendidikan Universitas Hasanuddin.

2.3.2. Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dari populasi yang dijangkau dengan metode *consecutive sampling* dengan sampel minimum yang dihitung berdasarkan formula sampel minimum. Data yang diambil diekstraksi ke dalam bentuk penelitian dan dianalisis menggunakan komputer.

2.3.3. Kriteria Inklusi dan eksklusi



-55 tahun

agal Ginjal-Hemodialisis (Gagal ginjal-HD)

dijalani pasien minimal 1 bulan terakhir

sampel penelitian dengan menandatangani *informed consent*

pemeriksaan yang lengkap

b. Kriteria eksklusi

1. Berusia kurang dari 40 tahun dan lebih dari 55 tahun
2. Tidak kooperatif
3. Alergi dengan urea cream dan/atau zaitun cream
4. Pasien dengan riwayat atopi atau sedang mengalami kelainan kulit seperti dermatitis, eczema, psoriasis, ichthyosis, dan infeksi kulit
5. Pasien yang belum pernah hemodialisis sebelumnya
6. Tidak bersedia menjadi sampel penelitian
7. Tidak memiliki data hasil pemeriksaan yang lengkap

2.3.4. Kriteria Drop Out

1. Alergi dengan urea cream 20% dan atau minya zaitu cream 20%
2. Pindah kota (Domisili), Meninggal

2.3.5. Perkiraan Besar Sampel

Besar sampel minimum ditetapkan berdasarkan dengan rumus untuk penelitian analitik berpasangan dengan skala pengukuran variabel Numerik dengan rumus berikut:

$$n = \left\{ \frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{X1 - X2} \right\}^2$$

Keterangan :

n : Jumlah Sampel

$Z\alpha$: deviat baku alfa (5%=1,96)

$Z\beta$: deviat baku beta (10%=1,28)

$X1-X2$: Clinical Judgement

S : Simpang baku kedua kelompok

Besar sampel diperkirakan sebanyak 11 pasien untuk setiap kelompok. Drop-out diperkirakan sebanyak 30%, sehingga ukuran sampel dianggap 30 pasien per kelompok.

2.4. Cara Pengumpulan Data

2.4.1. Alat dan Bahan

1. Sarung tangan dan masker sebagai alat pelindung diri
2. Kamera untuk mendokumentasikan kegiatan
3. Corneometer® CM 825
4. Urea Cream 20%
5. Zaitun cream 20%
6. Formulir pengambilan data penelitian
7. Perangkat komputer untuk analisis data dan pembuatan laporan



atan identitas pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan alasan lengkap mengenai apa yang akan dilakukan, dan apabila in mengisi dan menandatangani informed consent.

an anamnesis untuk mencatat jenis kelamin, usia, penyakit penyerta alisis.

3. Peneliti membagi subyek penelitian menjadi 2 kelompok secara randomisasi untuk menentukan kelompok urea cream dan kelompok zaitun cream.
4. Melakukan intervensi sesuai dengan pembagian kelompok intervensi dengan penggunaan 2 kali sehari setiap hari selama 4 minggu dan aplikasi cream dilakukan sekitar 30 menit sebelum pengukuran.
5. Melakukan penilaian tingkat kekeringan kulit dengan mengukur *Overall Dry Skin* (ODS) 30 menit setelah aplikasi pada tungkai bawah depan yang dilakukan oleh 3 orang kompeten dimana hasil tersebut dirata-ratakan.
6. Melakukan pemeriksaan tingkat kekeringan kulit dengan menggunakan alat Corneometer® CM 825 30 menit setelah aplikasi pada tungkai bawah depan dengan menggunakan mika yang di lubangi tengahnya yang sebelumnya telah di ukur terlebih dahulu menggunakan penggaris dari area patella ke talus. Pengukuran dilakukan secara sebanyak 3 kali pengukuran berturut-turut dengan interval 5 detik dan tekanan yang sama. Nilai tersebut dihitung sebagai rerata dan dicatat sebagai nilai hidrasi kulit.
7. Hasil penelitian dicatat dalam lembar format penelitian kemudian dilakukan analisis data dan hasilnya disajikan dalam bentuk narasi, tabel, dan grafik.

2.4.3. Preparasi pembuatan zaitun cream 20%

Pada pembuatan zaitun cream yang berasal dari ekstrak *virgin olive oil* terdapat 2 fase dalam pembuatannya, yaitu fase minyak dan air. Pertama-tama disiapkan cawan porselen sebagai wadah fase minyak kemudian ditimbang zaitun cream sebanyak 20g dan masukkan ke dalam cawan porselen, kemudian ditimbang secara berurutan fase minyak yaitu cera alba sebanyak 2g, vaselin album sebanyak 8g, nipasol sebanyak 0.05g, asam stearat sebanyak 15g, lalu masukkan ke dalam cawan porselen fase minyak. Campuran tersebut kemudian dilebur di atas penangas air hingga suhu mencapai 70°C (fase minyak). Kemudian disiapkan cawan porselen sebagai wadah fase air ditimbang TEA sebanyak 1,5g, propilenglikol sebanyak 10g, nipagin sebanyak 0.1g, dan ditimbang aquadest destilata lalu masukkan ke dalam cawan porselen. Campuran tersebut kemudian dilebur di atas penangas air hingga suhu mencapai 70°C (fase air). Kedua fase tersebut dicampurkan dalam lumpang panas dan digerus cepat secara konstan hingga terbentuk massa krim yang homogen. Krim disimpan dalam wadah tertutup baik di tempat sejuk. Formulasi zaitun cream 20% disajikan pada Tabel 6.

Tabel 8. Formulasi zaitun cream 20%

Nama Bahan	Konsentrasi (%b/b)	Fungsi
Ekstrak <i>virgin olive oil</i>	20	Zat aktif
Cera alba	2	Basis
Vaseline album	3	Emollient
Nipasol	0.05	Pengawet
Asam stearate	13	Basis
	1,5	Emulgator
	10	Humektan
	0,1	Pengawet
	Ad 100 g	Pelarut



2.4.4. Preparasi pembuatan urea cream 20%

Formulasi sediaan krim dengan basis vanishing cream terdapat dua fase yaitu minyak dan air. Pertama dimulai dengan menyiapkan cawan porselen kemudian masukkan fase minyak yang terdiri dari cetyl alkohol, asam stearat, dan vaselin lalu dilebur diatas penangas air. Kemudian disiapkan cawan porselen dan masukkan fase air yang terdiri trianolamin, propilenglikol, nipagin dan aquadest lalu dilebur diatas penangas air. Pencampuran kedua fasedilakukan didalam lumpang panas, digerus hingga didapatkan massa krim yang homogen. Setelah basis terbentuk, baru ditambahkan Urea dan diaduk hingga homogen. Sediaan yang akan dibuat adalah sebanyak 100 gram. Formulasi urea cream 20% disajikan pada Tabel 7.

Tabel 9. Formulasi urea cream 20%

Nama Bahan	Konsentrasi (%b/b)	Fungsi
Urea	20	Zat aktif
Cetyl Alkohol	2	Basis
Vaseline album	3	Emollient
Nipasol	0.05	Pengawet
Asam stearate	13	Basis
TEA	3,5	Emulgator
Propilenglikol	10	Humektan
Nipagin	0,1	Pengawet
Aquadest	Ad 100 g	Pelarut

2.5. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel

2.5.1. Variabel Bebas

Variabel bebas/independent adalah variabel yang nilainya menentukan variabel lain. Dalam penelitian ini variabel bebasnya adalah jenis intervensi yakni urea cream dan zaitun cream.

2.5.2. Variabel Terikat

Variabel terikat/dependen adalah variabel yang nilainya ditentukan oleh variabel lain. Dalam penelitian ini variabel dependennya adalah meningkatkan tingkat kelembapan kulit..

2.5.3. Variabel Perancu

Variabel perancu adalah jenis kelamin, usia,, penyakit penyerta dan durasi hemodialisis.

2.6. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

Tabel 10. Definisi operasional variabel

Nama Variabel	Definisi Operasional	Nilai	Tipe
	emberian intervensi sesuai dengan pembagian	Urea Cream 20%	Nominal
	elompok intervensi dengan penggunaan 2 kali sehari setiap hari selama 1 bulan	Zaitun cream 20%	
	enis kelamin pasien	Laki-laki	Nominal
	erdasarkan karakteristik	Perempuan	

	biologis		
Usia	Usia yang diperlihatkan pada saat diperiksa dengan memperlihatkan identitas pada KTP atau data pada rekam medik	Tahun	Numerik
Penyakit penyerta	Penyakit yang tertera pada rekam medik yang di diagnosis oleh DPJP	Hipertensi Diabetes melitus	Nominal
Durasi hemodialisis	Lama pasien yang menjalani hemodialisis yang didapatkan dari anamnesis dan data ekam medik	Akut <3 bulan Lama >3 bulan	Ordinal
Tingkat kekeringan kulit	Derajat kakeringan yang di ukur berdasarkan Corneometer® CM 825.	<35 (sangat kering), 35-50 (kering) dan > 50 (kulit normal)	Numerik
Tingkat kekeringan kulit	Derajat kakeringan yang di ukur berdasarkan Overall Dry Skin (ODS)	0 (tidak terdapat kulit kering / xerosis), 1 (terdapat sisik halus, kulit kering dan kusam minimal 2 apabila sisik halus dan sedang, kulit kasar ringan dan tampilan warna kulit keputihan, 3 (apabila sisik halus-kasar terdistribusi seragam, kulit kasar tampak jelas, kemerahan ringan dan beberapa retakan superfisial, 4 (Di dominasi oleh skuama kasar kasar, kulit kasar tampak jelas, kemerahan, perubahan eksemantosa dan retakan	Ordinal

2.7. Analisis Data dan Uji Statistik



Optimized using
trial version
www.balesio.com

ini dicatat dalam formulir pengambilan data yang dirancang khusus. Hasil penelitian akan ditampilkan secara deskriptif dengan persentase untuk variabel kategorik serta rerata dan SD untuk variabel numerik. Untuk variabel kategorik akan digunakan median dan *interquartile range* jika didapatkan sebaran yang tidak normal. Untuk analisis statistik menggunakan program SPSS 26. Dilakukan uji *Shapiro-Wilk* untuk melihat distribusi data. Untuk membandingkan perbedaan antara dua kelompok, digunakan uji-t sampel independen untuk

data berdistribusi normal dan uji Mann Whitney untuk data berdistribusi tidak normal. Uji t sampel berpasangan digunakan untuk membandingkan jumlah sebelumnya dan berikutnya dalam suatu kelompok jika data normal dan uji Wilcoxon jika data tidak normal. Hasil dianggap bermakna secara statistik apabila didapatkan nilai $p < 0,05$ dengan kepercayaan 95%.

2.8. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik

Penelitian ini dilaksanakan setelah mendapatkan sertifikat laik etik atau *ethical clearance* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Surat permohonan penelitian dari Unit Pengelola Karya Tulis Ilmiah (UP – KTI) dan SMF Dermatologi dan Venereologi RS Wahidin Sudirohusodo diajukan kepada bagian Tata Usaha dan Pendidikan dan Penelitian (Diklit) di RS Wahidin Sudirohusodo dan RS Pendidikan Universitas Hasanuddin untuk diproses dan kemudian diserahkan kepada Direktur RS Wahidin Sudirohusodo dan RS Pendidikan Universitas Hasanuddin. Pada setiap tindakan diperlukan persetujuan tertulis (*informed consent*) dari keluarga pasien. Kepada subjek dan keluarganya diberikan penjelasan tentang maksud dan tujuan penelitian serta manfaat yang diharapkan dari penelitian ini. Setelah memahami dengan jelas, subjek atau keluarganya diminta untuk menandatangani surat persetujuan tidak keberatan untuk diikutsertakan dalam penelitian ini.

2.8.1. Kerahasiaan Pasien

Semua data dan informasi mengenai subjek penelitian akan dirahasiakan terhadap pihak ketiga. Untuk menjaga kerahasiaan identitas pasien, maka lembar pengumpulan data dan tabung berisi sampel darah pasien menggunakan kode, bukan identitas lengkap pasien

2.8.2. Konfidentialitas Penelitian

Hasil penelitian ini hanya akan disampaikan dalam forum ilmiah kedokteran dengan tetap merahasiakan identitas subjek penelitian dan tidak akan digunakan untuk kepentingan komersial.



2.9. Alur Penelitian

