

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang masalah

Kolestatik didefinisikan sebagai aliran empedu yang terganggu atau terhenti yang ditandai dengan hiperbilirubinemia, asam empedu, dan peningkatan enzim seperti alkali fosfatase dan gamma-glutamil transpeptidase (Cattley *et al*, 2018). Peningkatan kadar GGT terjadi pada 80-100% pasien, lebih sering dibandingkan penyebab kolestasis lainnya. Kadar asam empedu, bilirubin, dan kolesterol biasanya meningkat, sementara kadar aminotransferase dapat berkisar dari normal hingga meningkat, tergantung pada tingkat kerusakan parenkim (Tidwell *et al*, 2024). Kolestasis yang menetap lebih dari 3-6 bulan disebut sebagai kolestasis kronis (Van Wettere, 2018).

Kolestasis diklasifikasikan berdasarkan asal gangguan pada berbagai tingkat sistem bilier. Lokasi utama yang terkena dampak dan contohnya meliputi: Kegagalan sekresi hepatoseluler, Abnormalitas saluran empedu intrahepatik, Kolestasis obstruktif ekstrahepatik. Semua kondisi tersebut merupakan penyakit yang berpotensi terkait dengan pruritus kolestatik (Tidwell *et al*, 2024). Pruritus dapat berkembang pada pasien dengan kolestasis yang disebabkan oleh berbagai etiologi. Akumulasi asam empedu dalam darah akibat terganggunya aliran empedu di hepar atau saluran empedu merangsang saraf di kulit menyebabkan pruritus. Bilirubin direct secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan pruritus dibandingkan dengan pasien tanpa pruritus. Sekitar 80% penderita kolestatik kronis yang mengalami peningkatan signifikan serum GGT, asam empedu, bilirubin, dan kolesterol mengalami pruritus. (Tidwell *et al*, 2024)

Kolestasis dinilai berdasarkan pengukuran bilirubin terkonjugasi serum, alkali fosfatase, gamma glutamil transferase, dan kadar asam empedu yang digunakan untuk memantau penyakit. Penelitian sebelumnya telah dilakukan oleh Haijer *et al*. yang meneliti hubungan antara marker liver function test (LFT) terhadap pruritus pada pasien kolestasis ekstrahepatik kronis dengan hasil bahwa Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) secara signifikan lebih tinggi pada pasien tanpa pruritus dibandingkan dengan pasien dengan pruritus. Penanda tersebut tidak berkorelasi dengan pruritus. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penanda ini tidak secara langsung mencerminkan derajat pruritus yang dialami pasien. Sifat kolestasis yang kompleks dan multifaktorial dapat menjelaskan tidak adanya korelasi antara penanda serum tersebut dan pruritus kolestatik. Sehingga, kemungkinan

ada pruritogen lain yang belum teridentifikasi, atau pruritogen tersebut berinteraksi dengan ujung saraf kulit secara independen dari kadar serumnya. (Rodrigo *et al*, 2023).

Beberapa hasil penelitian menunjukkan parameter untuk diagnostik kolestatik dan pruritus kolestatik tidak cukup sensitive untuk memprediksi terjadinya pruritus. Penelitian lain menunjukkan bahwa penanda ini tidak secara langsung mencerminkan derajat pruritus yang dialami pasien (Rodrigo *et al*, 2023). Salah satu faktor yang berpengaruh pada pruritus kronis adalah gangguan barrier kulit. Gangguan tersebut banyak ditemukan pada penderita dengan kekeringan kulit. Penelitian tentang kekeringan kulit pada penyakit kolestasis kronis masih sangat jarang dilakukan (Norman *et al*, 2013; Ritter *et al*, 2018).

Beberapa studi juga melaporkan hubungan antara xerosis dengan defisiensi seng atau asam lemak esensial, gangguan ginjal, hipotiroidisme, gangguan neurologis yang mengurangi keringat, HIV, keganasan, penyakit obstruksi bilier, serta individu yang menjalani terapi radiasi (Norman *et al*, 2013; Ritter *et al*, 2018). Usman, 2024 menyimpulkan dalam penelitiannya bahwa kadar GGT yang tinggi pada kelompok dengan kadar pruritus yang ringan.

Meskipun penelitian sebelumnya seperti Haijer dkk. menunjukkan bahwa marker fungsi hati klasik (GGT, ALP) tidak berkorelasi secara konsisten dengan derajat pruritus pada kolestasis ekstrahepatik kronis, dan Rodrigo dkk. menyimpulkan adanya pruritogen independen dari kadar serum LFT, belum ada studi yang secara khusus menguji hubungan kuantitatif antara kadar bilirubin total/direk dan kolesterol dengan manifestasi kulit seperti kekeringan (xerosis) yang diukur secara objektif. Selain itu, Norman dkk. dan Ritter dkk. melaporkan xerosis pada kondisi kronis umum, namun data spesifik pada kolestasis kronis masih sangat terbatas, terutama terkait pengukuran hidrasi kulit menggunakan corneometer dan kaitannya dengan parameter biokimia seperti bilirubin dan kolesterol. Hingga saat ini, belum ada penelitian klinis yang secara simultan mengevaluasi hubungan kadar bilirubin total/direk dan kolesterol serum terhadap tingkat kekeringan kulit (berbasis corneometer) serta derajat pruritus (skala 5D itch) pada pasien kolestasis kronis di populasi Asia Tenggara/Indonesia. Penelitian ini mengisi kekosongan tersebut dengan pendekatan objektif dan multifaktorial untuk memetakan biomarker klinis yang paling relevan terhadap gejala kulit yang mengganggu kualitas hidup pasien.

1.2 Teori

1.2.1. Kolestasis Kronis

Kolestatik adalah kelainan yang disebabkan oleh berkurangnya aliran atau pembentukan empedu dan penyebabnya dapat bersifat intrahepatik atau ekstrahepatik. Kolestasis intrahepatik ditandai dengan disfungsi hepatosit, saluran empedu, saluran Hering, saluran empedu ($< 15\mu\text{m}$), atau kolangiosit saluran empedu interlobular (15 hingga $100\mu\text{m}$), tanpa manifestasi obstruksi saluran empedu yang jelas berdasarkan pada pemeriksaan pencitraan (Lu L *et al*, 2022).

Kolestasis ditandai dengan perubahan konstituen serum, yaitu hiperbilirubinemia, asidemia empedu, dan peningkatan enzim seperti alkali fosfatase dan gamma-glutamil transpeptidase, kolesterol biasanya meningkat, sementara kadar aminotransferase dapat berkisar dari normal hingga meningkat, tergantung pada tingkat kerusakan parenkim (Tidwell *et al*, 2024, Chattley *et al*, 2018)

Kolestasis diklasifikasikan berdasarkan asal gangguan pada berbagai tingkat sistem bilier. Lokasi utama yang terkena dampak dan contohnya meliputi : Kegagalan sekresi hepatoseluler (kolestasis intrahepatik kehamilan, kolestasis intrahepatik familial progresif, kolestasis intrahepatik berulang jinak, kolestasis yang diinduksi obat); Abnormalitas saluran empedu intrahepatik (kolangitis bilier primer, kolangitis sklerosis primer, sindrom Alagille); Kolestasis obstruktif ekstrahepatik (kolelitiasis, kolangitis sklerosis primer dan sekunder, kolangiokarsinoma, karsinoma pada persimpangan saluran pankreatikobiliari, metastasis kelenjar getah bening hilar). Semua kondisi tersebut merupakan penyakit yang berpotensi terkait dengan pruritus kolestatik. Pruritus dapat berkembang pada pasien dengan kolestasis yang disebabkan oleh berbagai etiologi. Akumulasi asam empedu dalam darah akibat terganggunya aliran empedu di hepar atau saluran empedu merangsang saraf di kulit menyebabkan pruritus. Bilirubin direct secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan pruritus dibandingkan dengan pasien tanpa pruritus. Sekitar 80% penderita kolestatik kronis yang mengalami peningkatan signifikan serum GGT, asam empedu, bilirubin, dan kolesterol mengalami pruritus. (Tidwell *et al*, 2024)

1.2.2. Kekeringan Kulit

Xerosis atau kulit kering merupakan masalah yang paling sering terjadi pada kulit, Penyebab xerosis cutis adalah penurunan hidrasi pada stratum korneum dan ditandai dengan tanda-tanda klinis seperti sisik kecil

hingga besar, retakan, dan peradangan. Kondisi ini sering disertai dengan pruritus (rasa gatal) dan berisiko menyebabkan infeksi sekunder. Apabila kondisi xerosis tidak segera diatasi akan dapat menurunkan kualitas hidup individu. Gejala yang timbul akibat xerosis dapat berupa gatal, rasa terbakar, rasa ketat atau stinging. Faktor penyebabnya masih belum jelas, selain penyebab eksternal dan pemicu lingkungan (Rawlings AV *et al*, 1994; Rogers J *et al*, 1996), terdapat juga penyebab endogen atau intrinsik dari xerosis cutis, seperti penuaan, kondisi kesehatan internal, penyakit dermatologis dan psikiatri, pola makan, serta penggunaan obat-obatan (Hahnel E *et al*, 2017; Augustin M *et al*, 2019). Sebagai contoh, perubahan fisiologis terkait penuaan, perubahan hormonal (Hall G *et al*, 2005), stres akibat penyakit dan respons inflamasi de Macedo GMC *et al*, 2016, atau aktivitas off-target dari obat-obatan (Yamamoto N *et al*, 2011).

Faktor intrinsik melibatkan beberapa faktor dalam perubahan kronologis yang terjadi pada kulit, yang disebabkan oleh kerusakan oksidatif, penuaan sel, racemisasi asam amino, dan glikosilasi protein. Banyak perubahan fungsional dan morfologis pada kulit akibat penuaan telah dipelajari. Pada proses penuaan, sel-sel keratinosit yang mengalami penuaan bertahan dalam waktu yang lama. Kulit kering, terutama di area ekstremitas bawah pada lansia, terkait dengan penurunan filaggrin epidermal. Protein filaggrin di epidermis mengumpulkan filamen keratin menjadi makrofibril dan melepaskan asam amino yang berperan dalam retensi air di stratum korneum (SC). Kekurangan filaggrin menyebabkan pengelupasan kulit dan gangguan fungsi barrier. Patofisiologi xerosis melibatkan gangguan apoptosis dalam proses keratinisasi dan penurunan kecepatan regenerasi epidermis. Penurunan produksi filaggrin, berkurangnya struktur lipid di epidermis, serta dehidrasi kandungan air di stratum korneum juga berperan dalam patogenesis xerosis. Xerosis akan timbul bila kandungan air pada stratum korneum kurang dari 10%, stratum korneum akan menebal disertai fisura (Augustin *et al.*, 2019).

Beberapa penelitian juga melaporkan adanya hubungan antara xerosis dengan defisiensi seng atau asam lemak esensial, gangguan ginjal, penyakit hati kronik, hipotiroidisme, gangguan neurologis yang mengurangi produksi keringat, HIV, keganasan, penyakit obstruksi bilier, serta individu yang menjalani terapi radiasi. Kulit kering dan gatal merupakan salah satu gejala dari gangguan penyakit hati dan ginjal (Paul *et al.*, 2011).

Insidens dan keparahan kulit kering meningkat dengan bertambahnya usia. Distribusi kekeringan kulit menyebar ke paha, ekstremitas proksimal, dan batang tubuh. Ekstremitas bawah merupakan

area yang paling sering mengalami kulit kering. Area lain yang terkena, seperti kaki dan tungkai, ditemukan pada 43-47%, diikuti oleh tangan dan lengan sebesar 32%, serta batang tubuh dan wajah sebesar 24% secara berturut-turut. Gambaran klinisnya adalah kulit tampak kasar dengan tekstur kulit lebih jelas serta tampak bersisik, disertai keluhan gatal. Jika memberat, dapat pula tampak kemerahan dan terjadi fisura (Augustin *et al.*, 2019).

Diagnosis pada xerosis kutis merupakan diagnosis klinis. Ada beberapa pertanyaan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang perlu ditanyakan pada pasien untuk menegakkan diagnosis. Pendekatan diagnosis pada xerosis kutis dijelaskan sebagai berikut.

Beberapa keadaan yang berpengaruh pada kekeringan kulit (Augustin *et al.*, 2019).

- a. Riwayat atopi
- b. Usia
- c. Faktor eksternal seperti frekuensi mandi, frekuensi penggunaan *skin care*, kontak dengan iritan, pekerjaan, hobi, kondisi hidup, diet
- d. Kehamilan/menopause
- e. Riwayat penyakit seperti penyakit ginjal, diabetes, tiroid, infeksi
- f. Riwayat pengobatan saat ini dan masa lalu
- g. Riwayat penyakit Xerosis Cutis
- h. Perjalanan penyakit seperti apakah terus menerus/intermiten, frekuensi, dan faktor yang dapat mencetuskan penyakit
- i. Durasi : akut kurang dari 6 minggu, kronik lebih dari 6 minggu

Pada Temuan kulit yang didapatkan berupa sisik, fisur, dan eritema. Distribusi dari lesi seperti pada badan, ekstremitas, tangan, kaki wajah, kulit kepala, dan tempat spesifik. Gejala subjektif seperti gatal, terbakar, nyeri, dan ketat



Gambar 1. 1 Manifestasi klinis dari Xerosis Cutis

Penilaian Kulit Kering

Penilaian terhadap kulit kering dapat dilakukan secara subjektif dan objektif.

1) Penilaian terhadap kulit kering secara subjektif

- a) 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. Berdasarkan *Score ODS* yaitu sebagai berikut :

Skor	Interprestasi Hasil
0	Tidak terdapat kulit kering (xerosis)
1	Sisik halus, kulit kering dan kusam minimal
2	Sisik halus dan sedang, kulit kasar ringan dan tampilan warna kulit keputihan
3	Sisik halus-kasar terdistribusi seragam, kulit kasar tampak jelas, kemerahan ringan dan beberapa retakan superfisial
4	Dominasi oleh skuama kasar, kulit kasar tampak jelas, kemerahan, perubahan eksematosa dan retakan

(Sumber : Ye L *et al.*, 2019)

- b) Skala Keparahan Xerosis (XSS) yang diperkenalkan oleh Rogers *et al.*

Skor Kekeringan Kulit Secara Keseluruhan (ODS) adalah skala yang lebih sederhana untuk menilai keparahan kekeringan kulit dengan menggunakan skala analog lima poin. Skor '0' berarti tidak ada kekeringan kulit, sementara skor '4' menunjukkan kekasaran kulit yang parah, berskala besar, peradangan, dan retakan. Seiring dengan sistem penilaian klinis dari *European Group on Efficacy Measurement of Cosmetics and Other Topical Products (EEMCO)* yang diadopsi oleh Masson *et al.* pada tahun 1995, ODS disarankan untuk digunakan dalam penilaian kekeringan kulit melalui evaluasi visual (direkomendasikan B) dan menginterpretasikan hasil berdasarkan wilayah anatomi tubuh. Skala Keparahan Xerosis (XSS) menunjukkan skor dan hasil interpretasi yang dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 1. 1 Xerosis Severity Scale (XSS)

Severity	Rating	Description
Mild	0	Normal skin
	1	Dusty appearance, few minute skin flakes
	2	Generalized dusty appearance, many minute skin flakes
Moderate	3	Defined scaling with flat borders
	4	Well-defined heavy scaling with raised borders, shallow fissures
Severe	5	Large scale plates, fissures
	6	Large scale plates, deep erythematous fissures

*Adapted from Rogers et al.

2) Penilaian terhadap kulit kering secara objektif

Penilaian terhadap kulit kering secara objektif menggunakan alat *corneometer*. Alat *corneometer* merupakan pengukuran noninvasif kuantitatif untuk mengetahui tingkat hidrasi permukaan kulit (stratum korneum). Pengukuran dilakukan dengan menempel probe pada kulit yang akan diperiksa dan hasil akan keluar dalam waktu 1 detik dalam satuan (dinyatakan dalam satuan *arbitrary units/AU*).

Pengukuran hidrasi kulit merupakan salah satu parameter penting dalam penelitian dermatologi dan kosmetologi karena mencerminkan kondisi fisiologis stratum korneum sebagai lapisan terluar kulit. Salah satu instrumen yang paling banyak digunakan untuk tujuan ini adalah *corneometer*, yaitu alat non-invasif yang bekerja berdasarkan prinsip kapasitansi listrik untuk mengukur kadar air pada stratum korneum. Perubahan konstanta dielektrik pada lapisan kulit akan sebanding dengan jumlah air yang terkandung di dalamnya, sehingga nilai yang dihasilkan *corneometer* dapat digunakan sebagai indikator hidrasi kulit secara kuantitatif (Blichmann & Serup, 1988; Berardesca, 2012). Validitas dan reliabilitas *corneometer* telah banyak dilaporkan, terutama dalam penelitian uji efektivitas produk topikal dan studi fisiologi kulit.

Pemilihan lokasi pengukuran menjadi aspek krusial dalam penelitian berbasis *corneometer* karena hidrasi kulit bersifat heterogen antar area tubuh. Lengan atas merupakan salah satu lokasi yang sering digunakan karena relatif mudah diakses, memiliki permukaan kulit yang datar, serta minim paparan langsung terhadap faktor lingkungan dibandingkan wajah

atau tangan. Selain itu, lengan atas dianggap cukup representatif untuk menggambarkan kondisi hidrasi kulit tubuh secara umum, terutama dalam studi klinis dan eksperimental (Darlenski et al., 2009). Struktur stratum korneum pada lengan atas juga relatif stabil, sehingga variasi pengukuran dapat ditekan apabila prosedur standarisasi dilakukan dengan baik.

Di sisi lain, paha semakin banyak dipertimbangkan sebagai lokasi penelitian hidrasi kulit karena memiliki karakteristik fisiologis yang berbeda dengan lengan atas. Kulit paha umumnya memiliki ketebalan jaringan subkutan yang lebih besar serta distribusi lemak yang lebih tinggi, yang dapat memengaruhi kapasitas retensi air pada stratum korneum. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa nilai hidrasi kulit yang diukur dengan corneometer pada paha cenderung lebih rendah dibandingkan beberapa area tubuh lainnya, meskipun masih berada dalam rentang fisiologis normal (Załęcki et al., 2024). Hal ini menunjukkan bahwa paha merupakan lokasi yang sensitif untuk mendeteksi variasi hidrasi kulit, terutama dalam penelitian yang mengaitkan hidrasi dengan faktor gaya hidup atau intervensi tertentu.

Penggunaan lengan atas dan paha secara bersamaan dalam penelitian dengan corneometer memberikan keuntungan metodologis karena memungkinkan perbandingan hidrasi kulit pada area tubuh atas dan bawah. Perbedaan anatomis dan fisiologis antara kedua lokasi tersebut dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai distribusi hidrasi kulit. Namun demikian, pengukuran dengan corneometer sangat dipengaruhi oleh faktor teknis, seperti kondisi lingkungan, waktu adaptasi subjek, serta keberadaan rambut tubuh. Kehadiran rambut pada area pengukuran dilaporkan dapat memengaruhi nilai hidrasi yang terbaca, sehingga perlu dikontrol atau distandarisasi dalam desain penelitian (Lodén et al., 1995).

Selain faktor lokal kulit, penelitian juga menunjukkan bahwa hidrasi kulit yang diukur dengan corneometer dipengaruhi oleh faktor sistemik seperti asupan cairan, aktivitas fisik, dan kebiasaan perawatan kulit. Studi observasional pada perempuan muda menunjukkan adanya hubungan antara gaya hidup sehat dengan peningkatan nilai hidrasi kulit pada berbagai area tubuh, termasuk lengan dan paha (Załęcki et al., 2024). Temuan ini memperkuat relevansi pemilihan kedua lokasi tersebut dalam penelitian yang melibatkan variabel perilaku atau intervensi non-farmakologis.

Prinsip dasar pemeriksaan menggunakan *corneometer* 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.(WC. Hardware, at al,. 1994) (Ye L, at al,. 2019).

Penilaian Hidrasi Kulit Berdasarkan Rekomendasi EEMCO :

1. Kondisi Kerja Standar

Pengukuran dilakukan di bawah kondisi lingkungan yang terkontrol:

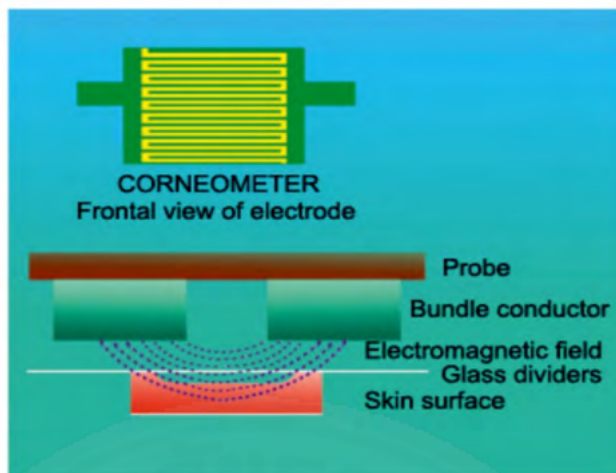
- Suhu (T): 20-22°C
- Kelembapan: 40-60%

2. Interval Antar Pengukuran

Berikan interval waktu 5 detik antara setiap pengukuran berurutan saat melakukan penilaian hidrasi kulit secara kontinu pada posisi anatomis yang sama.

3. Hindari Area Berbulu

Pengukuran hidrasi kulit sebaiknya dilakukan pada area tanpa rambut, karena rambut dapat mengganggu kontak antara sensor dan kulit, sehingga menghasilkan hasil yang tidak akurat.



Gambar 1. 2 Prinsip Kerja Corneometer CM Berdasarkan Instruksi Manual (Corneometer® CM 825)



Gambar 1. 3. Probe Pengukur Hidrasi dari Corneometer

Tabel 1. 2 Interpretasi pembacaan corneometer CM825

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

(Sumber : Ye L *et al.*, 2019)

1.2.3. Pruritus Kolestatik Kronis

IL-33 adalah salah satu sitokin yang baru-baru ini menarik perhatian dalam ilmu dermatologi, terutama dalam konteks penyakit kulit inflamasi

seperti dermatitis atopik (DA), asma, dan alergi. IL-33 pertama kali ditemukan pada tahun 2005 oleh Schmitz *et al.*, yang mengidentifikasinya sebagai anggota baru dari keluarga IL-1, yang juga mencakup sitokin seperti IL-1 α , IL-1 β , dan IL-18. Sejak penemuan pertama, IL-33 telah terbukti memainkan peran penting dalam pengaturan respon imun dan berkontribusi pada berbagai penyakit inflamasi (He *et al.*, 2024). IL-33 diproduksi terutama oleh keratinosit, yaitu sel kulit yang terdapat di lapisan epidermis, serta sel endotelial dan sel epitelial di berbagai organ, termasuk saluran pernapasan dan saluran pencernaan. IL-33 pada dasarnya diproduksi dalam bentuk prekursor (pro-IL-33) yang tidak aktif, yang terikat dalam sel-sel dan hanya dapat menjadi aktif setelah terjadinya kerusakan seluler atau stress jaringan. (Imai *et al.*, 2019).

Kolestasis didefinisikan sebagai penurunan aliran empedu melalui kanalikuli intrahepatik akibat kerusakan bertahap sel epitel atau akibat obstruksi pada saluran besar dari jalur empedu. Salah satu konsekuensi dari kolestasis kronis adalah sensasi gatal yang dikenal sebagai pruritus. Pruritus yang dialami dapat sangat parah, menyebabkan ekskoriasi kulit, gangguan tidur, kelelahan, depresi, ketidakmampuan untuk bekerja, dan dalam situasi yang parah, pikiran untuk bunuh diri. Faktanya, di beberapa pusat transplantasi hati, pruritus yang tidak dapat diobati dapat menjadi indikasi untuk melakukan transplantasi hati (Tajiri K *et al.*, 2017)

Pruritus diketahui memiliki hubungan dengan penyakit hati kolestatik, termasuk primary biliary cholangitis (PBC) dan primary sclerosing cholangitis (PSC), dengan insidensi sebesar 20–70% dan 38% pada pasien yang terkena masing-masing penyakit tersebut (Younossi ZM *et al.*, 2019; Van Munster *et al.*, 2022). Dalam studi TARGET-PBC, yaitu sebuah studi observasional longitudinal berskala besar dengan 211 pasien, pruritus ditemukan pada 81% pasien (Mayo *et al.*, 2023). Terdapat juga gangguan genetik kolestasis, seperti sindrom Alagille, progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC), dan benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC), yang berhubungan dengan pruritus. Pada sindrom Alagille, hingga 88% pasien mengalami pruritus, dengan 45% di antaranya melaporkan pruritus yang parah (Kamath *et al.*, 2018).

Pada PFIC (progressive familial intrahepatic cholestasis), hingga 76–80% pasien mengalami pruritus yang parah (Mighiu *et al.*, 2022). Sementara itu, pada BRIC (benign recurrent intrahepatic cholestasis), tidak ada estimasi resmi mengenai prevalensi pruritus, tetapi sebagian besar pasien mengalami episode pruritus yang sporadis dan berulang. Selain mengevaluasi pengobatan untuk pruritus, studi TARGET-PBC juga mengukur pruritus menggunakan tiga kuisioner hasil yang dilaporkan pasien

(Patient-Reported Outcome/PRO), yaitu PBC-40, 5-D Itch, dan PROMIS fatigue. Dari pasien yang diteliti, 30% melaporkan skor pruritus PBC-40 lebih dari 7, yang menunjukkan bahwa rasa gatal mereka menyebabkan kombinasi kelelahan, gangguan kognitif, dampak sosial, gangguan tidur, atau tekanan emosional. Pasien yang menyelesaikan kuisioner PROMIS fatigue memiliki skor median 4, yang ditandai dengan deskripsi seperti: *"merasa sangat lelah, hingga harus memaksakan diri untuk melakukan hal-hal yang perlu dilakukan, jika sibuk satu hari, membutuhkan setidaknya satu hari tambahan untuk pulih, dan harus mengatur ritme diri untuk aktivitas sehari-hari."* Studi ini, bersama dengan banyak penelitian lainnya, menunjukkan bahwa pruritus kolestatik memberikan dampak besar terhadap kualitas hidup pasien (Mayo *et al*, 2023).

Meskipun merupakan gejala yang sangat umum, pemahaman mekanistik tentang penyebab spesifik pruritus pada penyakit hati kolestatik dan opsi pengobatan yang efektif masih terbatas. Hal ini menyebabkan banyak pasien tidak mendapatkan kontrol gejala yang memadai, yang berdampak negatif pada kualitas hidup, kondisi emosional, dan produktivitas mereka. Dalam studi TARGET-PBC, hanya 52% pasien dengan pruritus yang menerima pengobatan untuk rasa gatal, dan sebagian besar merasa bahwa pengobatan tersebut tidak cukup efektif. Data ini, bersama dengan temuan lainnya, menunjukkan bahwa penyedia layanan kesehatan mungkin tidak mendiagnosis pruritus dan menilai tingkat keparahannya secara efektif pada pasien yang terdampak, sehingga mengakibatkan keterlambatan dalam pemberian terapi yang potensial (Smith *et al*, 2023).

1.2.4. Mekanisme Pruritus Kolestatik

Patofisiologi pruritus kolestatik bersifat kompleks. Banyak mekanisme potensial telah dipelajari, namun belum ditemukan etiologi tunggal yang pasti. Beberapa mekanisme yang diusulkan meliputi asam empedu, lysophosphatidic acid (LPA), opioid endogen, serotonin, reseptor Mas-related G protein-coupled receptor X4 (MRGPRX4), dan autotaxin/LPA (Vander Does *et al*, 2022). Berikut penjelasan lebih lanjut :

1. Asam Empedu

Asam empedu telah lama diduga menyebabkan pruritus (Varadi, 1974). Jalur ini dimulai di tingkat hepatoseluler, di mana kolesterol dapat menjadi perantara asam empedu melalui jalur klasik atau jalur alternatif. Jalur klasik diatur oleh enzim penghambat laju CYP7A1, sementara jalur alternatif diatur oleh enzim CYP27A1. Menariknya, ada bukti bahwa jalur CYP27A1 meningkat pada penyakit hati kolestatik kronis (Crosignani, 2007).

Perantara asam empedu ini kemudian diproses oleh enzim CYP8B1 dan diubah menjadi asam kolat dan asam chenodeoksikolat. Asam-asam ini kemudian disekresikan ke dalam usus, di mana flora bakteri mengubahnya menjadi asam deoksikolat dan asam lithocholat. Kedua asam empedu sekunder ini kemudian diserap kembali di ileum distal dan dipindahkan kembali ke hati. Sekitar 5% dari asam empedu sekunder ini diekskresikan sebagai limbah. Seperti halnya proses enzimatik lainnya, tubuh juga memiliki cara untuk mengatur produksi asam empedu. Di hati, hal ini dilakukan oleh nuclear receptor living receptor homolog (LRH-1). LRH-1 berfungsi sebagai inhibitor dari CYP7A1. Ketika asam empedu diproduksi, mereka akan mengikat farnesoid X receptor (FXR) yang kemudian merangsang Small Heterodimer Partner (SHP), sebuah reseptor nukleotida yang berfungsi sebagai pengatur. Aktivasi SHP merangsang LRH-1 yang kemudian menghalangi langkah awal sintesis asam empedu. Selain FXR, peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) adalah reseptor lain yang menghambat produksi asam empedu dan sedang dieksplorasi sebagai target untuk mengobati pruritus kolestatik. Pada proses penyakit yang menyebabkan produksi empedu berlebihan, mungkin jalur penghambatan ini terhindari akibat peningkatan regulasi jalur alternatif (CYP27A1), yang mengakibatkan produksi asam empedu berlebih (Staels *et al*, 2024).

Langkah selanjutnya adalah memahami mengapa kelebihan asam empedu dapat menyebabkan pruritus. Hipotesis awalnya adalah bahwa kelebihan asam empedu mengendap di jaringan dan menyebabkan pruritus (Stiehl, 1974). Hal ini didukung oleh sebuah studi pada model hewan pada tahun 2013 yang menunjukkan bahwa tikus mengalami rasa gatal yang signifikan setelah asam empedu disuntikkan ke kulit mereka. Hal ini diduga disebabkan oleh aktivasi transmembrane G-protein coupled receptor 5 (TGR5) (reseptor neuron sensori pengkode rasa gatal), karena tikus yang tidak memiliki reseptor TGR5 tidak mengalami tingkat gatal yang sama (Alemi *et al*, 2013).

Pengamatan lain yang mendukung hubungan pruritus dengan asam empedu adalah bahwa rasa gatal ini sering kali menjadi gejala awal gagal hati, berhenti setelah transplantasi hati, dan berhenti setelah obstruksi mekanis saluran empedu teratasi (Stiehl, 1974). Kondisi-kondisi ini adalah keadaan penyakit di mana kelebihan asam empedu beredar dalam serum dan berpotensi mengendap di jaringan. Namun, perlu dicatat bahwa peningkatan kadar asam empedu tidak spesifik untuk kondisi kolestasis, dan derajat peningkatan kadar asam empedu tidak selalu berkorelasi dengan tingkat keparahan rasa gatal (Patel *et al*, 2019). Meskipun demikian, asam empedu diyakini sebagai salah satu pemicu utama pruritus kolestatik.

2. Interleukin-31 (IL-31)

Mengikuti teori bahwa asam empedu menyebabkan pruritus, penting untuk menyebutkan bagaimana stimulasi FXR oleh kelebihan asam empedu dapat berperan dalam pruritus. Baru-baru ini, ditemukan bahwa stimulasi FXR dapat meningkatkan kadar sitokin yang dihasilkan oleh sel T, yaitu interleukin-31 (IL-31) (Xu *et al*, 2022). IL-31 adalah interleukin yang diketahui terlibat dalam pruritus, peradangan kulit, dan hipersensitivitas dengan cara merangsang langsung neuron sensori yang menuju epidermis, yang menyebabkan pruritus (Kabashima *et al*, 2021). Pada kondisi yang mengakibatkan kelebihan asam empedu, seperti kolestasis yang terlihat pada PSC dan PBC, FXR dapat terstimulasi berlebihan, yang kemudian menyebabkan produksi IL-31 yang berlebihan. Dalam sebuah studi oleh Xu *et al.*, pasien dengan metabolic-associated steatohepatitis (MASH), PSC, dan PBC diberikan obat cilofexor (agonis FXR nonsteroid), yang diketahui dapat meningkatkan kadar IL-31. Pasien yang diberikan dosis cilofexor lebih tinggi menunjukkan kadar IL-31 yang lebih tinggi dan, akibatnya, pruritus yang lebih parah (Xu *et al*, 2022). Berdasarkan hasil ini, diperkirakan bahwa kadar serum IL-31 berkorelasi dengan peningkatan pruritus pada pasien dengan PSC, PBC, dan MASH, dan IL-31 bisa menjadi salah satu pemicu utama gejala pruritus ini.

3. Lysophosphatidic Acid (LPA)

Seperti halnya IL-31, banyak interleukin lain yang juga berperan dalam pruritus. LPA adalah fosfolipid yang terlibat dalam berbagai proses fisiologis dan patologis yang mengarah pada produksi interleukin yang menyebabkan rasa gatal (pruritogenik). LPA terlibat dalam perkembangan sistem saraf pusat (SSP), angiogenesis SSP, nyeri neuropatik, penyakit neurodegeneratif, dan patogenesis kanker, dan baru-baru ini ditemukan juga sebagai mediator pruritus dalam kondisi kolestatik. Molekul ini sebagian besar diproduksi secara intraseluler untuk sintesis membran sel dan bekerja pada berbagai G-protein coupled receptors (GPCRs). Namun, LPA juga memiliki jalur sintesis ekstraseluler. Pada jalur ini, fosfolipid pada membran sel diubah menjadi LPA oleh enzim yang disebut autotaxin (ATX) (Geraldo *et al*, 2021). Jalur ekstraseluler ini dianggap sangat terlibat dalam pruritus. Hingga saat ini, belum ada konsensus mengenai bagaimana LPA menyebabkan pruritus. Namun, terdapat beberapa jalur yang diusulkan dan banyak studi yang mendukung pentingnya LPA dalam pruritus. Salah satunya, sebuah studi yang dilakukan pada pasien hamil dengan kolestasis intrahepatik pada kehamilan (ICP) menemukan bahwa kadar LPA lebih tinggi pada pasien ICP dibandingkan dengan pasien hamil yang tidak mengalaminya (Kremer *et al*, 2010). Studi lain juga menemukan bahwa tikus

yang disuntik dengan LPA mengalami rasa gatal yang signifikan lebih banyak dibandingkan dengan tikus yang tidak disuntik dengan LPA (Kittaka et al, 2017)

Salah satu mekanisme yang diusulkan untuk pruritus yang disebabkan oleh LPA ekstraseluler adalah bahwa LPA ekstraseluler mengaktifkan reseptor LPA5 pada membran sel. Hal ini menyebabkan serangkaian reaksi melalui phospholipase D (PLD) dan calcium-independent phospholipase A2 (iPLA2) yang mengaktifkan LPA intraseluler. Phosphorylation LPA intraseluler kemudian mengaktifkan saluran ion terkontrol, yaitu transient receptor potential cation channel A1 (TRPA1) dan transient receptor potential cation channel subfamily V1 (TRPV1). Setelah kedua saluran terkontrol ini diaktifkan, mereka akan menarik ion Na^+ dan Ca^{2+} dari luar sel yang akan menyebabkan lonjakan Ca^{2+} terionisasi di dalam sel, yang akan memperkuat potensi aksi. (Geraldo et al, 2021; Kittaka et al, 2017). TRPV1 ditemukan pada neuron kulit dan sel dendritik (Omari et al, 2017). Sementara itu, TRPA1 ditemukan pada neuron sensorik perifer dan diketahui dapat merasakan rasa sakit, dingin, gatal, dan iritan lingkungan (Guimaraes et al, 2007). Selain menghasilkan potensi aksi, aktivasi reseptor TRPV1 juga diketahui dapat meningkatkan produksi IL-23 dan IL-17, interleukin yang diketahui menyebabkan iritasi epidermis pada berbagai penyakit dermatologis (Bujak et al, 2019). Reseptor TRPV1 juga dapat memperkuat autophagy melalui jalur sinyal Ca^{2+} (YY et al, 2017). Mengingat keterlibatan biokimia yang diketahui dari TRPV1 dan TRPA1 dalam jalur pruritik dan peningkatan LPA pada kolestasis, kemungkinan besar LPA terlibat dalam pruritus kolestatik melalui mekanisme yang telah dibahas di atas.

4. Autotaxin (ATX)

ATX adalah enzim pembatas kunci dalam produksi LPA. Berdasarkan hubungan ini, banyak penelitian telah menyelidiki ATX sebagai target untuk pengobatan pruritus pada kolestasis. Salah satu agen, rifampin, diketahui dapat menurunkan kadar ATX yang berujung pada perbaikan pruritus. Karena ATX mengaktifkan produksi LPA, penurunan kadar ATX bisa menurunkan LPA dan akhirnya mengurangi pruritus (Kremer et al, 2012)

Dalam studi yang sama yang mengevaluasi rifampin, ditemukan bahwa ATX hanya meningkat pada pruritus yang terkait dengan kolestasis dan bukan pada pruritus yang berasal dari penyebab lain. Studi lain menunjukkan bahwa pada pasien yang menjalani dialisis albumin, tingkat pruritus berkurang secara signifikan. Hal ini diduga sebagai hasil dari dialisis albumin yang menurunkan kadar ATX. Menariknya, dialisis albumin tidak mengurangi kadar garam empedu, sehingga kemungkinan jalur ATX/LPA

merupakan etiologi yang lebih menonjol untuk pruritus pada kolestasis (Leckie *et al*, 2012). Kadar ATX juga telah terbukti berkorelasi dengan intensitas pruritus, menjadikannya target utama untuk terapi farmasi (Langedijk *et al*, 2021).

5. Endogen Opioid

Jalur reseptor opioid endogen juga dianggap berperan dalam memperburuk pruritus kolestatik. Ini diduga terjadi karena peningkatan sirkulasi peptida opioid dalam plasma pasien dengan kolestasis sekunder akibat penyakit hati. Salah satu studi awal yang menunjukkan hubungan ini berasal dari tahun 1993, di mana ekstrak plasma dari pasien dengan kadar opioid endogen yang meningkat disuntikkan ke akar dorsal monyet. Hal ini menyebabkan peningkatan rasa gatal pada monyet (Bergasa, 2011). Berdasarkan studi ini, antagonis reseptor opioid seperti naloxone dan naltrexone telah dievaluasi dan digunakan untuk mengobati pruritus (Bergasa, 2011). Mengingat bukti bahwa opioid endogen merupakan komponen dari gatal pada kolestasis, penting untuk membahas mekanisme yang mendasari terjadinya hal ini.

Enkephalins dan endorfin adalah dua opioid endogen utama yang menjadi target antagonis opioid dalam pengobatan pruritus. Kedua molekul ini berasal dari gen pre-proenkephalin A (PPE) atau proopiomelanocortin (POMC) yang ditemukan terutama di jaringan pituitari. Setelah ditranskripsi dan diterjemahkan, POMC menghasilkan protein adrenocorticotrophic hormone (ACTH) dan beta-lipotrophic hormone (B-LPH) yang kemudian diproses lebih lanjut menjadi corticotropin-like intermediate peptide (CLIP), melanocyte-stimulating hormone (MSH), dan B-endorfin (Zagon *et al*, 2017).

6. Serotonin (5-Hydroxytryptamine, 5-HT)

Serotonin (5-Hydroxytryptamine, 5-HT) adalah neurotransmitter monoamina yang juga berfungsi sebagai hormon dan telah diusulkan sebagai agen yang terlibat dalam pruritus kolestatik. Serotonin disintesis dari triptofan dan diproduksi di otak. Molekul ini kemudian mengikat berbagai reseptor di tubuh, termasuk reseptor serotonin dan reseptor lain seperti TRPV4. Seperti yang dibahas sebelumnya, TRPV4 adalah reseptor yang merangsang rasa gatal. Interaksi ini merupakan hipotesis utama mengenai bagaimana serotonin dapat merangsang pruritus kolestatik (Snyder *et al*, 2016).

Serotonin juga mengikat berbagai reseptor lain di tubuh, termasuk reseptor serotonin. Menariknya, uji coba terkontrol acak yang menilai efektivitas selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) dan antagonis reseptor serotonin dalam pengobatan pruritus kolestatik menemukan bahwa hanya SSRIs yang efektif dalam meredakan gatal. Agen seperti

ondansetron, yang merupakan antagonis reseptor serotonin, tidak membantu memperbaiki pruritus, sementara agen seperti sertraline menunjukkan perbaikan yang moderat pada pruritus (Browning *et al*, 2003; Schwörer *et al*, 1993). Berdasarkan bukti yang ada, serotonin jelas merupakan komponen dari pruritus kolestatik, namun masih dibutuhkan eksplorasi lebih lanjut mengenai mekanisme kerjanya.

7. Mas-Related G-Protein Coupled Receptor Member X4 (MRGPRX4)

Salah satu perkembangan terbaru dalam pruritus kolestatik adalah penemuan reseptor MRGPRX4. Reseptor ini ditemukan pada neuron sensorik kecil di kulit. Reseptor ini diyakini teraktivasi oleh asam empedu dan heme-metabolit yang terdeposit di kulit. Aktivasi reseptor ini memperkuat sinyal neuron sensorik ke otak yang mengindikasikan iritasi fokal yang pada gilirannya merangsang pruritus (Yu *et al*, 2019).

Salah satu kemajuan terbaru dalam penelitian pruritus kolestatik adalah penemuan reseptor MRGPRX4. Reseptor ini ditemukan pada neuron sensorik kecil di kulit. Reseptor ini diyakini diaktifkan oleh asam empedu dan metabolit heme yang menumpuk di kulit. Aktivasi reseptor ini memperkuat sinyal dari neuron sensorik ke otak, yang mengindikasikan iritasi lokal yang kemudian merangsang pruritus (gatal). Karena penemuan ini relatif baru, bukti yang mendukung keterlibatan MRGPRX4 dalam pruritus kolestatik pada manusia masih terbatas. Namun, dalam berbagai model tikus, ditemukan bahwa peningkatan ekspresi reseptor ini meningkatkan rasa gatal (Yu *et al*, 2019). Selain itu, studi menunjukkan bahwa peningkatan pruritus berhubungan dengan kadar bilirubin epitelial, bukan kadar bilirubin plasma (Meixiong *et al*, 2019). Berdasarkan bukti tersebut, besar kemungkinan bahwa MRGPRX4 terlibat dalam pruritus kolestatik dan juga merupakan target potensial dalam pengobatan pruritus kolestatik.

Pruritus kolestatik adalah penyakit dengan patofisiologi yang kompleks dan beberapa jalur yang diusulkan. Meskipun banyak jalur yang ada, termasuk jalur sintesis asam empedu, IL-31, LPA, autotaksin, opioid, serotonin, dan MRGPRX4, tidak ada satu jalur pun yang dapat menjelaskan pruritus secara keseluruhan. Kemungkinan, ini adalah proses yang kompleks dan multifaktorial dengan interaksi dinamis antara setiap jalur yang diusulkan dan mekanisme lainnya yang belum ditemukan.

8. Skala 5D

Skala 5-D (5-D Itch Scale) adalah alat ukur yang dikembangkan untuk menilai gatal (pruritus) secara multidimensional, yang mencakup lima dimensi utama: durasi, derajat, arah, disabilitas, dan distribusi. Alat ini dirancang untuk memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai pengalaman gatal pasien, tidak hanya dengan mengukur intensitasnya,

tetapi juga dampaknya terhadap kualitas hidup, seperti gangguan tidur, aktivitas sosial, dan pekerjaan (Elman et al., 2009). Skala ini telah terbukti memiliki keandalan yang sangat tinggi dan kemampuan untuk mendeteksi perubahan dalam tingkat gatal seiring waktu, yang membuatnya lebih unggul dibandingkan alat ukur lain yang lebih sederhana, seperti Visual Analogue Scale (VAS) (Elman et al., 2009). Dengan kemampuannya untuk mencakup berbagai aspek dari gejala gatal, skala 5-D sangat berguna dalam penelitian klinis dan praktik medis, terutama dalam mengukur respons pasien terhadap pengobatan dan membantu dokter dalam merencanakan intervensi yang lebih tepat sasaran (Elman et al., 2009). Selain itu, skala ini telah divalidasi di berbagai kelompok pasien, termasuk mereka yang menderita penyakit kulit, penyakit hati, HIV/AIDS, dan luka bakar, menjadikannya alat yang aplikatif di berbagai setting klinis (Elman et al., 2009).

5-D Pruritus Scale

1. **Duration** : During the last 2 weeks, how many hours a day have you been itching?

Less than 6hrs/day	6-12 hrs/day	12-18 hrs/day	18-23 hrs/day	All day
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

2. **Degree** : Please rate the intensity of your itching over the past 2 weeks

Not present	Mild	Moderate	Severe	Unbearable
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

3. **Direction** : Over the past 2 weeks has your itching gotten better or worse compared to the previous month?

Completely resolved	Much better, but still present	Little bit better, but still present	Unchanged	Getting worse
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

4. **Disability**: Rate the impact of your itching on the following activities over the last 2 weeks

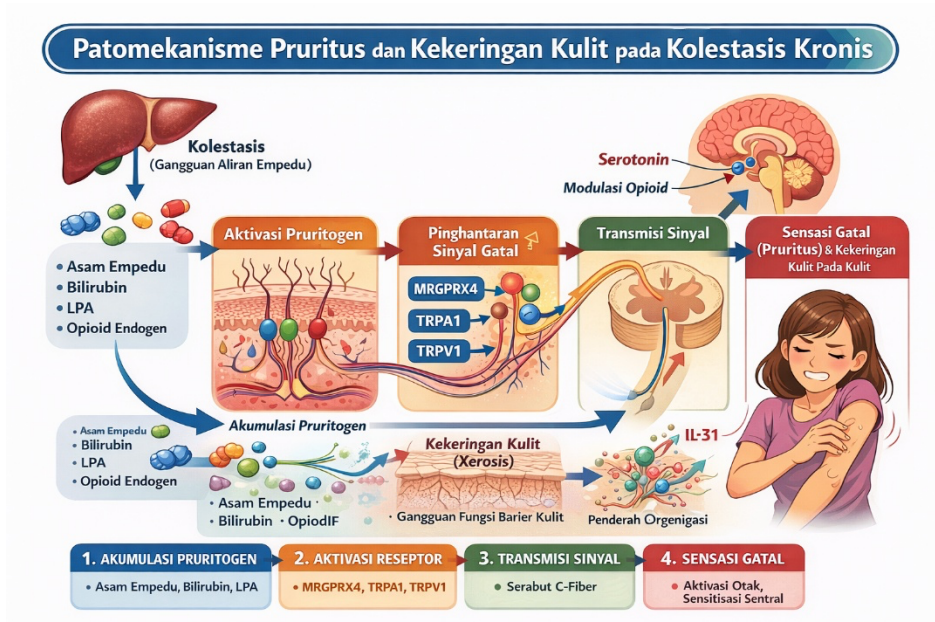
	Never affects sleep	Occasionally delays falling asleep	Frequently delays falling asleep	Delays falling asleep and occasionally wakes me up at night	Delays falling asleep and frequently wakes me up at night
Sleep	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	N/A	Never affects this activity	Rarely affects this activity	Occasionally affects this activity	Frequently affects this activity
Leisure/Social	☐	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
Housework/Errands	☐	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
Work/School	☐	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4

5. **Distribution**: Mark whether itching has been present in the following parts of your body over the last 2 weeks. If a body part is not listed, choose the one that is closest anatomically.

Present Head/Scalp ☐ Face ☐ Chest ☐ Abdomen ☐ Back ☐ Buttocks ☐ Thighs ☐ Lower legs ☐ Tops of Feet/Toes ☐	Present Soles ☐ Palms ☐ Tops of Hands/Fingers ☐ Forearms ☐ Upper Arms ☐ Points of Contact w/ Clothing (e.g waistband, undergarment) ☐ Groin ☐
--	--

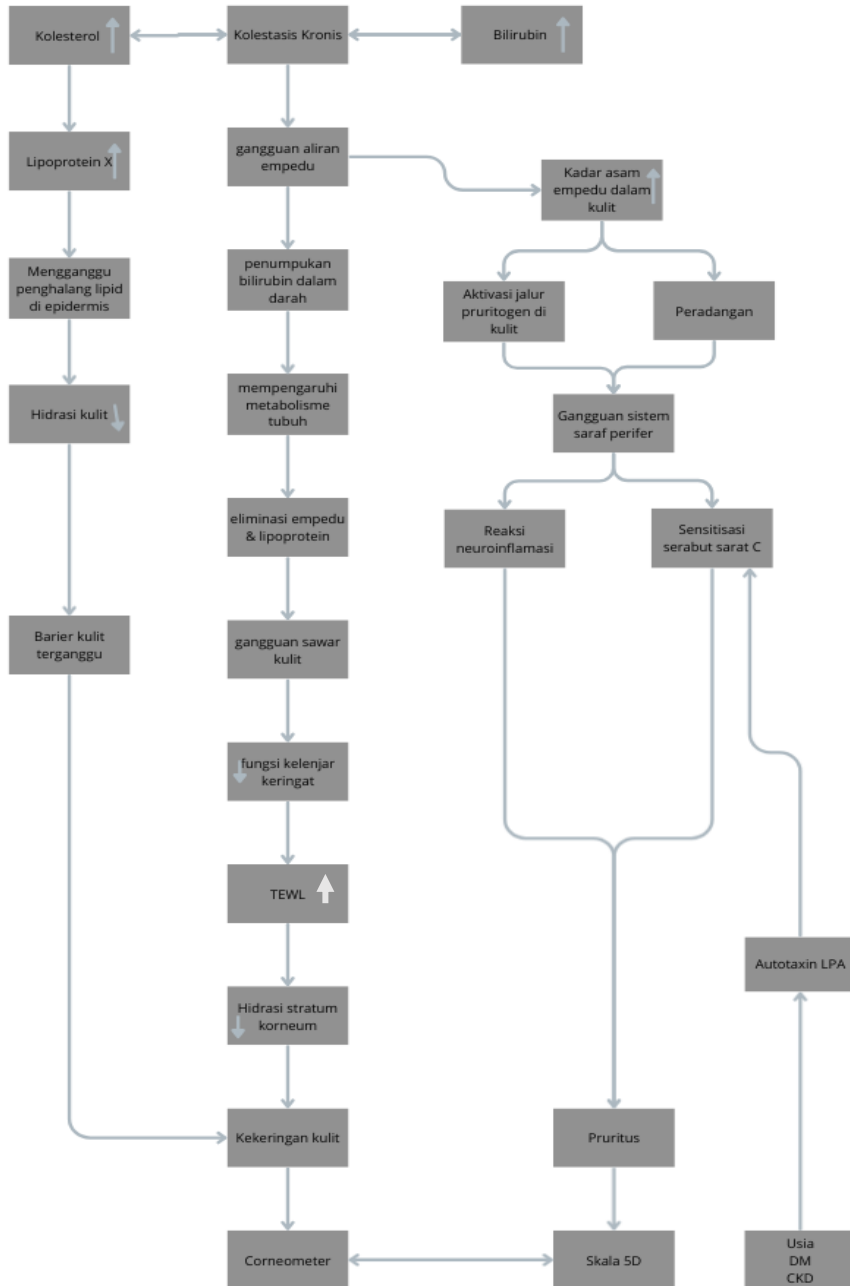
Gambar 1. 4. Skala 5D (Elman et al., 2009).

1.2.5. Patomekanisme Pruritus dan Kekeringan Kulit



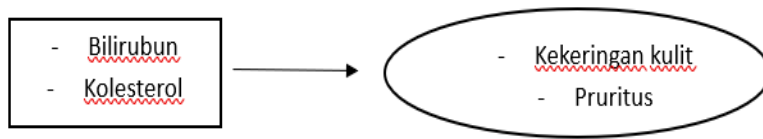
Gambar 1. 5. Patomekanisme Pruritus dan Kekeringan Kulit pada Kolestasis Kronis

1.2.6. Kerangka Teori

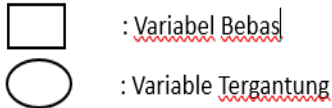


Gambar 1. 6. Kerangka Teori

1.2.7. Kerangka Konsep



Keterangan :



Gambar 1. 7. Kerangka Konsep

a. Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang dirumuskan pertanyaan sebagai berikut:

- Apakah ada hubungan antara kadar serum bilirubin dan kolesterol dengan tingkat kekeringan kulit pada pasien kolestasis kronis.
- Apakah ada hubungan tingkat kekeringan kulit dengan derajat pruritus pada pasien kolestatik kronis
- Apakah ada hubungan peningkatan serum bilirubin, kolesterol dengan derajat pruritus.

b. Tujuan penelitian

- Tujuan umum
Apakah ada hubungan kadar serum bilirubin dan kolesterol dengan derajat pruritus dan tingkat kekeringan kulit
- Tujuan khusus
 - Untuk menilai hubungan kadar kolesterol dengan derajat pruritus PD penderita kolestasis kronis
 - Untuk menilai hubungan kadar kolesterol dengan kekeringan kulit PD penderita kolestasis kronis
 - Untuk menilai hubungan antara kadar bilirubin dengan derajat pruritus PD penderita kolestasis kronis
 - Untuk menilai hubungan kadar bilirubin dengan kekeringan kulit PD penderita kolestasis kronis
 - Untuk menilai hubungan antara derajat pruritus dengan tingkat kekeringan kulit

c. Hipotesis penelitian

1. Ada hubungan antara peningkatan kadar kolesterol dengan derajat pruritus pada pasien kolestatik kronis
2. Ada hubungan antara kadar kolesterol dengan tingkat kekeringan kulit pada pasien kolestasis kronis
3. Ada hubungan antara peningkatan kadar serum bilirubin dengan derajat pruritus pada pasien kolestatik kronis
4. Ada hubungan antara kadar serum bilirubin dengan tingkat kekeringan kulit pada pasien kolestasis kronis.
5. Ada hubungan antara tingkat kekeringan kulit dengan derajat pruritus pada pasien kolestatik kronis

d. Manfaat penelitian**a. Manfaat Teoritik**

Dapat menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan mengenai hubungan antara kadar Bilirubin dan Kolesterol dengan kekeringan kulit dan derajat pruritus pada pasien kolestatik kronik.

b. Manfaat Metodologi

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan perbandingan dan acuan penelitian di masa yang akan datang

c. Manfaat Aplikatif

Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk menyusun panduan perawatan kulit sederhana di layanan rawat jalan, seperti edukasi penggunaan emolien rutin, pemilihan sabun non-iritatif, serta penghindaran faktor pencetus kulit kering. Pendekatan ini bermanfaat untuk menurunkan risiko perburukan pruritus, memperbaiki integritas barier kulit, serta meningkatkan kenyamanan pasien dalam aktivitas sehari-hari.

BAB II METODE PENELITIAN

2.1 Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian Observasional Analitik dengan desain penelitian Cross Sectional

2.2 Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Januari 2025 hingga jumlah sampel tercukupi. Penelitian dilakukan di Poliklinik Gastroenterologi Hepatologi Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo.

2.3 Populasi penelitian

Populasi penelitian ini adalah semua pasien kolestatik ekstrahepatik kronis di RSUP Wahidin Sudirohusodo di Kota Makassar.

2.4 Sampel penelitian

Sampel penelitian adalah pasien kolestatik ekstrahepatik kronik yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Cara pengambilan sampel adalah consecutive sampling yaitu subjek penelitian diperoleh berdasarkan urutan kedatangan di RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar sampai jumlah sampel terpenuhi.

2.5 Jumlah sampel

Pada besar sample minimal diperkirakan menggunakan rumus berikut:

$$n = \frac{(u + v)^2 (\sigma_1^2 + \sigma_0^2)}{(\mu_1 - \mu_0)^2}$$

Nilai z untuk tingkat signifikansi (α) (v) : 1,96

Nilai z untuk power ($1 - \beta$) (u) : 0,84

Standar deviasi kelompok 1 (σ_0) : 12

Standar deviasi kelompok 2 (σ_1) : 12

Rata-rata kelompok 1 (μ_0) : 12

Rata-rata kelompok 2 (μ_1) : 16,5

Kadar bilirubin pada kelompok kulit kering lebih meningkat daripada kelompok kulit normal/ terhidrasi baik dimana kadar :

- Bilirubin pada kelompok kulit kering : 16,5 (μ_1)
- Bilirubin pada kelompok kulit kering : 12 (μ_0)
- Deviasi rata-rata kadar bilirubin pada kedua kelompok standar sama yaitu 12 ($\sigma_0 = \sigma_1$) dengan kesalahan $\alpha=5\%$ ($z\alpha = 1,96$) dan power 80% ($\beta=20\%$, $z\beta= 0.84$), maka jumlah sampel minimal yang dibutuhkan = 74,64 (75)

2.6 Kriteria sampel

2.6.1 Kriteria inklusi

1. Penderita kolestatik kronis yang telah dikonfirmasi secara klinis
2. Usia diatas 18 tahun
3. Bersedia berpartisipasi dan menandatangani inform consent tidak diinginkan.

2.6.2 Kriteria eksklusi

1. Pasien yang memiliki riwayat penyakit ginjal
2. Pasien yang memiliki riwayat penyakit DM
3. Pasien yang menjalani terapi yang dapat mempengaruhi hasil laboratorium (Bilirubin dan kolesterol) dalam dua minggu terakhir

2.6.3 Kriteria Dropout :

Pindah kota atau tempat tinggal

2.7 Izin penelitian dan kelayakan etik

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta keterangan kelayakan etik (*Ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Persetujuan penelitian telah diberikan dalam bentuk *informed consent* tertulis. Subjek penderita atau calon subjek penelitian telah diberi penjelasan tentang tujuan, manfaat, prosedur penelitian, tidak memberi kerugian pada subjek penelitian, identitas subjek penelitian telah dirahasiakan dan tidak dipublikasikan tanpa seizin subjek penelitian. Dilakukan *informed consent* sebelum pengambilan data, penderita berhak menolak untuk ikut sertakan pada penelitian.

2.8 Prosedur penelitian

2.8.1 Alokasi Subyek Penelitian

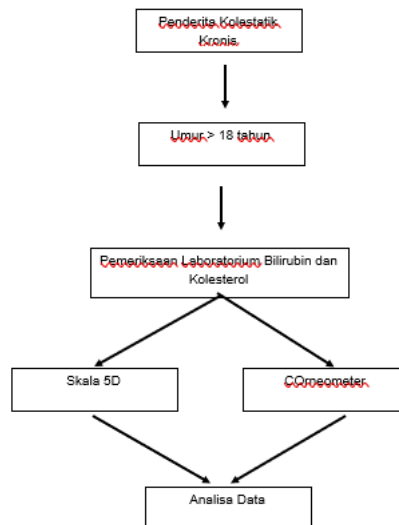
Semua pasien yang didiagnosis kolestatik kronis di RSUP.Dr. Wahidin Sudirohusodo Kota Makassar dilakukan pemeriksaan laboratorium sebelum pengobatan. Pasien yang sesuai kriteria inklusi dimasukkan ke dalam sampel penelitian

2.8.2 Tahapan Pelaksanaan

Tahap-tahap kegiatan yang dilakukan pada penelitian ini dijelaskan sebagai berikut:

1. Semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi akan diikuti sertakan dalam penelitian.
2. Setelah mendapat informed consent, pasien dilakukan pendataan terkait demografi.
3. Hasil laboratorium berupa kadar Bilirubin, Kolesterol sebelum pengobatan dicatat.
4. Pasien dilakukan pemeriksaan pruritus berdasarkan skala pruritus 5D.
5. Pasien dilakukan pemeriksaan kekeringan kulit dengan corneometer
6. Seluruh data dikumpulkan dan dilakukan analisis data

2.8.3 Skema Alur Penelitian



Gambar 2. 1. Alur Penelitian

2.9 Definisi operasional

1. Derajat pruritus kolestatik adalah tingkatan perasaan tidak menyenangkan yang menyebabkan keinginan untuk menggaruk sebagai manifestasi dari kolestatik pada pasien kolestatik ekstrahepatik kronik yang diukur berdasarkan skala pruritus 5D.
 Skala : Ordinal
 Satuan : -
 Kriteria :
 - Skor kuartal 1= 5 (tidak pruritus)
 - Skor kuartal 2= 6-10 (pruritus ringan)
 - Skor kuartal 3 = 11-15 (pruritus sedang)
 - Skor kuartal 4 = 16-20 (pruritus berat)
 - Skor kuartal 5= 21-25 (pruritus sangat berat)
2. Tingkat kekeringan kulit adalah Tingkat kekeringan kulit didapatkan berdasarkan pemeriksaan Corneometer® CM 825.
 Skala : Numerik
 Kriteria :
 - < 35 : Kulit sangat kering
 - 35 – 50 : Kulit kering
 - >50 : Kulit terhidrasi dengan baik
3. Umur : Usia pasien dihitung dari sejak tanggal lahir sampai penelitian dilakukan.
 Skala : Rasio
 Satuan : Tahun
 Kriteria : -
4. Bilirubin adalah kadar bilirubin pasien yang diambil dari rekam medis, diukur dengan metode spektrofotometri.
 Skala : Rasio
 Satuan : (mg/dL) atau ($\mu\text{mol/L}$) (tergantung pada standar laboratorium).
 Kriteria :
 - Normal: Bilirubin total: 0.3–1.2 mg/dL (5–21 $\mu\text{mol/L}$).
 - Bilirubin direk: ≤ 0.3 mg/dL (≤ 5 $\mu\text{mol/L}$).
 - Bilirubin indirek : dihitung sebagai selisih antara bilirubin total dan direk.

5. Kolesterol : adalah kadar Kolesterol dalam darah yang diambil dari rekam medis, diukur dalam bentuk total dan komponennya, yaitu kolesterol LDL (Low-Density Lipoprotein), kolesterol HDL (High-Density Lipoprotein), dan trigliserida.

Skala : Rasio

Satuan : (mg/dL) atau ($\mu\text{mol/L}$) (tergantung pada standar laboratorium).

Kriteria :

- Berdasarkan kadar kolesterol total dan komponennya, nilai dapat dikategorikan sebagai berikut:

- Kolesterol Total:
 - Normal: $< 200 \text{ mg/dL}$ ($< 5.2 \text{ mmol/L}$).
 - Batas tinggi: $200\text{--}239 \text{ mg/dL}$ ($5.2\text{--}6.2 \text{ mmol/L}$).
 - Tinggi: $\geq 240 \text{ mg/dL}$ ($\geq 6.2 \text{ mmol/L}$).

2.10 Pengolahan dan analisis data

Data yang diperoleh diolah menggunakan SPSS 26 untuk Windows dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel atau grafik. Variabel numerik disajikan dalam bentuk rerata $\pm$ simpang baku ($\text{mean} \pm \text{SD}$), sedangkan variabel numerik yang tidak terdistribusi normal disajikan dalam bentuk median (min-max), dan variabel kategorik disajikan dalam bentuk ada atau tidak ada. Untuk melihat perbedaan antara dua kelompok dengan sebaran data numerik, maka akan digunakan uji beda independent sample t-test apabila data terdistribusi secara normal, namun apabila data tidak terdistribusi normal maka akan digunakan uji 51 Mann-Whitney U test. Untuk melihat perbedaan antara lebih dari dua kelompok dengan sebaran data numerik, maka akan digunakan uji ANOVA apabila data terdistribusi secara normal, namun apabila data tidak terdistribusi normal maka akan digunakan uji Kruskal Wallis. Uji normalitas data dilakukan dengan uji Saphiro-Wilk. untuk mengukur hubungan antara dua variabel ordinal atau variabel yang tidak memenuhi asumsi distribusi normal menggunakan uji korelasi spearman. Uji perbedaan antar variabel dengan seluruh data kategori, maka akan digunakan uji chi-square test (jika tidak ada nilai *expected count* Penilaian hasil uji hipotesis dinyatakan sebagai berikut :

1. Tidak signifikan, bila $p > 0,05$
2. Signifikan, bila $p \leq 0,05$