

Perbandingan Efektifitas Krim Urea 10% dan Krim Niasinamid 4% pada Xerosis Usia Lanjut

Winawati Eka P¹, Soenarto¹, Tantawi Djauhari¹, R.M. Suryadi Tjekyan²

¹ Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, UNSRI/RSMH Palembang

² Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Abstrak

Xerosis usia lanjut merupakan salah satu karakteristik penuaan kulit dan menjadi dermatosis yang sering ditemukan pada pasien usia lanjut. Terdapat perubahan fisiologik terkait usia berupa penurunan *natural moisturizing factor* (NMF) dan lipid stratum korneum. Krim urea sering digunakan untuk pengobatan xerosis daripada krim niasinamid. Pada studi terdahulu, krim niasinamid dilaporkan dapat memperbaiki fungsi sawar kulit. Tujuan penelitian ini untuk membandingkan efektifitas krim urea 10% dan krim niasinamid 4% pada xerosis usia lanjut berdasarkan *overall dry skin score* (ODS) dan nilai hidrasi kulit. Pada studi tersamar ganda ini, subjek secara random dibagi menjadi dua kelompok pengobatan: 33 subjek menerima pengobatan krim urea 10% dan 33 lainnya menerima krim niasinamid 4% selama empat pekan pengobatan. Anamnesis;penilaian (ODS) dan pengukuran hidrasi kulit dilakukan pada semua subjek pada tungkai bawah bagian anterior pada saat baseline, pekan ke-2 dan pekan ke-4 setelah pengobatan. *Overall dry skin score* (ODS) pekan ke-2 dan ke-4 masing-masing kelompok, menurun secara signifikan daripada saat *baseline* ($p=0,000$) namun perbandingan antara dua kelompok tersebut didapatkan tidak berbeda secara bermakna ($p>0,05$). Nilai hidrasi kulit pada pekan ke-2 dan ke-4 untuk tiap kelompok didapatkan meningkat secara bermakna daripada saat *baseline* ($p=0,000$) namun perbandingan antara dua kelompok tersebut tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p>0,05$). Angka kesembuhan untuk kelompok niasinamid lebih tinggi daripada kelompok urea namun hal ini tidak didapatkan perbedaan secara bermakna ($p>0,05$). Efektivitas dibagi menjadi kurang, sedang dan baik. Kelompok urea lebih banyak mempunyai efektifitas kurang daripada niasinamid. Sebaliknya, kelompok niasinamid mempunyai efektifitas sedang dan baik lebih banyak daripada kelompok urea. Tidak terdapat perbedaan efektifitas bermakna antara kedua kelompok tersebut. Kesimpulan penelitian ini adalah krim niasinamid sama efektif dengan krim urea dan dapat digunakan untuk mengobati xerosis usia lanjut.

Kata kunci: xerosis usia lanjut, *overall dry skin score*, hidrasi kulit

Abstract

Xerosis of elderly is one of the characteristic of skin aging and become more prevalent dermatoses in elderly patient. There was physiologic change related to age, include decrease of natural moisturizing factor (NMF) and lipid stratum corneum. Urea cream is frequently used to treat xerosis compare to niacinamide cream. In previous studies, niacinamide cream can improve skin barrier function. The aim of this study is comparing the effectiveness of 10% urea cream and 4% niacinamide cream in xerosis of elderly based on overall dry skin score (ODS) and skin hydration. In this double-blind study, the subjects were randomly divided into two treatment group: 33 subjects received 10% urea cream and 33 received 4% niacinamide cream for four weeks period of treatment. Anamnesis; assessment of baseline (ODS) and measurement of skin hydration were performed in all subjects on their anterior part of leg at baseline, week 2 and week 4 after treatment. Overall dry skin score (ODS) in week 2 and week 4 for each group, urea group and niacinamide group, was significantly decreased as compared to baseline score ($p=0,000$) but the comparison between both groups was not significantly different ($p>0,05$). Skin hydration in week 2 and week 4 for each group, urea group and niacinamide group, was significantly increased as compared to baseline value ($p=0,000$) but the comparison between both groups was not significantly different ($p>0,05$). Cure rate for niacinamide group was higher than urea group but not significantly different ($p>0,05$). Effectiveness was divided into poor, fair and good. Urea group had more poor effectiveness than niacinamide. In contrary, niacinamide group had more fair and good effectiveness than urea. There was no significantly difference for effectiveness of both creams. The conclusion is niacinamide cream is as effective as urea cream and can be used in xerosis of elderly.

Keywords: Xerosis of elderly, *overall dry skin score*, skin hydration

1. Pendahuluan

Xerosis merupakan kulit kering yang mengandung air kurang dari 10% dan menjadi salah satu karakteristik penuaan kulit.¹⁻³ Kulit kering ini lebih sering ditemukan pada usia lanjut dan disebabkan oleh berkurangnya *naturalmoisturizingfactor*(NMF) dan sintesis lipid epidermal. Akibat *xerosis* pada usia lanjut menyebabkan ketidaknyamanan dan perasaan stres.⁴

Pengobatan *xerosis* pada usia lanjut sama dengan pengobatan *xerosis* pada umumnya yaitu dengan menggunakan pelembab yang bersifat oklusif atau humektan dan emolien untuk memperbaiki sawar kulit.¹ Krim urea bekerja sebagai humektan yang menarik air dari atmosfer dan dermis.⁵⁻⁷ Urea juga menyebabkan upregulasifilagrin, involukrin, lorikrin, enzim dalam metabolisme sfingolipid dan enzim untuk sintesis kolesterol.⁷ Niasinamid atau nikotinamid merupakan bentuk amida dari niasin atau vitamin B3 yang meningkatkan sintesis seramid, protein dan asam lemak bebas serta mempunyai efek stimulasi terhadap sintesis sintesis filagrin dan involukrin.⁸ Pengobatan *xerosis* dengan krim urea telah digunakan selama bertahun-tahun namun tidak demikian dengan krim niasinamid.

Studi ini membandingkan efektivitas krim urea 10% dan krim niasinamid 4% untuk pengobatan *xerosis* usia lanjut berdasarkan *overall dry skin score* (ODS) dan hidrasi kulit pada *baseline*, pekan ke-2 dan pekan ke-4.

2. Metode

Studi eksperimental paralel acak tersamar ganda dengan desain eksperimental yaitu *pre*, *middan post* eksperimental. Subjek dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok yang menerima krim urea 10% atau kelompok urea dan yang menerima krim niasinamid 4% atau kelompok niasinamid untuk pengobatan *xerosis*usia lanjut selama periode empat pekan pengobatan.

Klasifikasi usia lanjut berdasarkan *World Health Organization* (WHO) dibagi menjadi usia

pertengahan (45-59 tahun), usia lanjut (60-70 tahun), usia lanjut tua (75-90 tahun) dan usia sangat tua (lebih dari 90tahun).Kriteria inklusi adalah subjek *xerosis* usia 45 tahun atau lebih dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah subjek yang telah didiagnosis penyakit kelainan ginjal, hipotiroid, keganasan, bilier obstruktif, HIV/AIDS, iktiosis, psoriasis, dermatitis atopik; subjek yang mendapatkan pengobatan topikal, pengobatan hormonal, retinoid, antihistamin, antidiuretik, antihipertensi; mempunyai riwayat hipersensitif dengan krim urea 10% atau niasinamid 4%; dan hamil serta menyusui.

Total jumlah subjek untuk kelompok urea dan niasinamid adalah sama yaitu 33 subjek mendapatkan krim urea 10% atau niasinamid 4% berdasarkan random alokasi menggunakan program *Epicalc2000®*.Pre-eksperimental dilakukan pada semua subjek selama satu pekan menggunakan sabun bayi yang sama dan subjek tidak diperbolehkan menggunakan pengobatan topikal apapun pada tungkai bawah anterior.Setelah pre-eksperimental, dilakukan anamnesis; pemeriksaan fisik; penilaian ODS dan pengukuran hidrasi kulit saat *baseline*.*Overall dry skin score* digunakan untuk menilai kulit kering atau*xerosis* pada area tertentu yaitu dengan menilai tanda mayor dan minor *xerosis*.^{9,10}Tabel 1 menjelaskan ODS.

Pada studi ini, hidrasi kulit diukur pada kondisi suhu ruangan optimal dengan temperatur20-22°C dan kelembaban 40-60%.¹¹⁻¹³Sebelum pengukuran dilakukan, subjek istirahat terlebih dahulu selama10-20 menit.¹²Pengukuran dilakukan pada tungkai bawah anterior dan daerah sekitarnya selama tiga kali berturut-turut dengan interval lima detik dan tekanan yang sama. Nilai tersebut dihitung sebagai rerata dan dicatat sebagai nilai hidrasi kulit.¹³ Nilai hidrasi kulit untuk lengan, tungkai dan siku adalah<35 (sangat kering), 35-50 (kering) dan >50 (kulit normal).¹²Setelah itu, semua subjek diobati dengan krim urea 10% atau krim niasinamid 4%. Penilaian ODS dan pengukuran nilai hidrasi kulit dilakukan pada pekan ke-2 dan pekan ke-4 pengobatan.

Tabel 1. Overall dry skin sore

Skor	Karakteristik
0	Tidak terdapat <i>xerosis</i>
1	Sisik halus, kulit kasar dan kusam minimal
2	Sisik halus dan sedang, kulit kasar ringan dan tampilan warna keputihan
3	Sisik halus-kasar terdistribusi seragam, kulit kasar tampak jelas, kemerahan ringan dan beberapa retakan superfisial
4	Didominasi oleh skuama kasar, kulit kasar tampak jelas, kemerahan, perubahan eksematosisa dan retakan

Efektivitas krim didapatkan bila terjadi penurunan ODS atau peningkatan nilai hidrasi kulit secara signifikan selama pengobatan. Angka kesembuhan pada studi ini dinilai dari ODS dan nilai hidrasi kulit pada pekan ke-4. Efektivitas krim dari kelompok yang sembuh dikelompokkan berdasarkan kuartil nilai hidrasi kulit pekan ke-4 menjadi efektivitas kurang bila nilai hidrasi 44,88-54,25 AU, sedang bila nilai hidrasi kulit 54,26-63,45 AU dan baik bila nilai hidrasi kulit >63,45 AU.

Protokol studi disetujui oleh komite etik No. 353/kepkrsmhfkunsri/2014 dari RSUPMH dan komite etik penelitian kesehatan fakultas kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 13 November 2014.

3. Hasil

Karakteristik data sosiodemografik menunjukkan sebagian besar subjek merupakan subjek dengan usia menengah (45-59 tahun), perempuan lebih sering dari pada laki-laki, pegawai lebih sering dan *normoweight*. Sebagian besar subjek mempunyai durasi *xerosis* selama 9-14 bulan. Pada studi ini, terdapat 38 dari 50 subjek perempuan telah menopause. Semua data *baseline* pada kelompok urea dan niasinamid semua homogen.

Post-eksperimental ODS antara dua kelompok menurun namun tidak terdapat perbedaan signifikan pada pekan ke-2 ($p=0.204$, Tabel 2) dan pekan ke-4 ($p=0.644$, Tabel 3). Skor ini pada tiap kelompok menurun secara signifikan ($p=0,000$) pada

pekan ke-2 dan pekan ke-4 pengobatan. Lihat Tabel 4-7.

Tabel 2. Perbandingan efektivitas berdasarkan ODS antara urea dan niasinamid pada pekan ke-2

Kelompok	Mean rank	U	Z	Nilai p
Urea	36.09	0.459	-1.270	0.204
Niasinamid	30.91			

Tabel 3. Perbandingan efektivitas berdasarkan ODS antara urea dan niasinamid pada pekan ke-4

Kelompok	Mean rank	U	Z	Nilai p
Urea	34	0.528	-0.462	0.644
Niasinamid	33			

Tabel 4. Perbandingan ODS antara pre, mid dan post eksperimental pada kelompok urea

ODS	Mean rank	Chi square	Nilai p
ODS pre experimental	2.88	54.229	0.000
ODS mid experimental	1.83		
ODS post experimental	1.29		

Tabel 5. Pairwise comparison pada kelompok urea

ODS	Mean rank	Chi square	Nilai p
ODS pre-mid experimental	1.88-1.12	25.00	0.000
ODS mid-post experimental	1.71-1.29	14.00	0.000
ODS pre-post experimental	2.00-1.00	33.00	0.000

Post-eksperimental nilai hidrasi kulit pada pekan ke-2 dan pekan ke-4 antar dua kelompok meningkat namun tidak terdapat perbedaan signifikan pada pekan ke-2 ($p=0.636$, tabel 8) dan pekan ke-4 ($p=0.285$, tabel 9). Nilai hidrasi kulit pada tiap kelompok menurun secara signifikan ($p=0.000$) setelah pekan ke-2 dan ke-4. Lihat Tabel 10 dan Tabel 11.

Tabel 6. Perbandingan ODS antara pre, mid dan posteksperimental pada kelompok niasinamid

ODS	Mean rank	Chi square	Nilai p
ODS pre experimental	2.88	53.842	0.000
ODS mid experimental	1.77		
ODS post experimental	1.35		

Table 7. Pairwise comparison pada kelompok niasinamid

ODS	Mean rank	Chi square	Nilai p
ODS pre-mid experimental	1.88-1.12	25.00	0.000
ODS mid-post experimental	1.65-1.35	10.00	0.002
ODS pre-post experimental	2.00-1.00	33.00	0.000

Tabel 8. Perbandingan efektivitas berdasar nilai hidrasi kulit antara urea dan niasinamid pada pekan ke-2

	Urea (n=33)	Niasinamid (n=33)	T-test	Nilai p
Nilai hidrasi	41.75 ± 11.73	42.99 ± 9.33	0.475	0.636

Tabel 9. Perbandingan efektivitas berdasarkan nilai hidrasi kulit antara urea dan niasinamid pada pekan ke-4

	Urea (n=33)	Niasinamid (n=33)	T-test	Nilai p
Nilai hidrasi	53.02 ± 13.95	56.40 ± 11.31	1.079	0.285

Tabel 10. Pairwise comparison pada kelompok urea

Nilai hidrasi	Nilai hidrasi	Nilai p
Pre-mid experimental	28.99-41.75	0.000
Mid-post experimental	41.75-53.02	0.000
Pre-post experimental	28.99-53.02	0.000

Tabel 11. Pairwise comparison pada kelompok niasinamid

Nilai hidrasi	Nilai hidrasi	Nilai p
Pre-mid experimental	30.19-42.99	0.000
Mid-post experimental	42.99-56.40	0.000
Pre-post experimental	30.19-56.40	0.000

Angka kesembuhan pada studi ini dinilai dengan ODS dan nilai hidrasi kulit pada pekan ke-4. Angka kesembuhan kelompok niasinamid lebih tinggi daripada kelompok urea yaitu sebanyak 31 subjek (93.9%) berdasarkan ODS (lihat tabel 12) dan 27 subjek (81.8%) berdasarkan nilai hidrasi kulit (lihat tabel 13). Perbandingan angka kesembuhan antara dua kelompok tersebut tidak berbeda secara signifikan baik berdasarkan ODS ($p=1.000$) atau nilai hidrasi kulit ($p=0.389$).

Tabel 12. Perbandingan angka kesembuhan antara kelompok urea dan niasinamid berdasarkan ODS

	Urea n (%)	Niasinamid n (%)	Total n (%)	Nilai p
Tidak sembuh	3 (9.1)	2 (6.1)	5 (7.6)	1.000
Sembuh	30 (90.9)	31 (93.9)	61 (92.4)	
Total	33 (100)	33 (100)	66 (100)	

Tabel 13. Perbandingan angka kesembuhan antara kelompok urea dan niasinamid berdasarkan nilai hidrasi kulit

	Urea n (%)	Niasinamid n (%)	Total n (%)	Nilai p
Tidak sembuh	10 (30.3)	6 (18.2)	16 (24.2)	0,389
Sembuh	23 (69.7)	27 (81.8)	50 (75.8)	
Total	33 (100)	33 (100)	66 (100)	

Efektivitas krim diklasifikasikan berdasarkan kuartil nilai hidrasi kulit pekan ke-4 menjadi efektivitas kurang bila nilai hidrasi kulit 44.88-54.25 AU, sedang bila nilai hidrasi kulit 54.26-63.45 AU dan baik bila nilai hidrasi kulit >63,45 AU. Perbandingan antara dua kelompok tersebut tidak berbeda secara signifikan ($p=0.417$). Lihat Tabel 14.

Tabel 14. Perbandingan efektivitas antara kelompok urea dan niasinamid

Efektivitas	Urea	Niasinamid	Total n(%)	Nilai p
	n (%)	n (%)		
Kurang	10(43.5)	7(25.9)	17(34.0)	0.417
Sedang	7(30.4)	10(37.0)	17(34.0)	
Baik	6(26.1)	10(37.0)	16(32.0)	
Total n(%)	23 (100)	27(100)	50(100)	

4. Pembahasan

Krim urea telah digunakan sebagai pelembab tangan sejak dekade empat. Urea sebagai humektan dapat menarik air dari atmosfer dan dermal, sehingga meningkatkan hidrasi pada sawar kulit.⁵⁻⁷ Peningkatan ini juga akibat urea dapat menahan air dalam lapisan korneum. Mekanisme lain berupa upregulasi signifikan filagrin, involucrin, lorikrin, enzim terlibat pada metabolisme sfingolipid, *serine-palmitoyltransferase* (SPT) dan sintesis kolesterol, *3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase*.⁷ Horii dkk dan Scholermann melaporkan bahwa krim urea 10% dapat mengurangi kekeringan pada *xerosis*.^{14,15} Studi oleh Loden tahun 1995 dilakukan menggunakan krim urea 10% pada kulit normal dan menunjukkan bahwa urea hanya meningkatkan hidrasi kulit hingga 10 hari pengobatan.¹⁶ Kuzmina dkk pada 2002 melaporkan bahwa krim urea 10% dapat meningkatkan hidrasi kulit pada pekan pertama dan kedua pengobatan pada usia lanjut.¹⁷

Vitamin B3 atau niasinamid bekerja sebagai prekursor famili kofaktor enzim endogen berupa *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD), *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADP), *nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase* (NADH) dan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate dehydrogenase* (NADPH). Niasinamid topikal dapat meningkatkan protein dan lipid epidermal serta filagrin dan involucrin pada sawar kulit sehingga memperbaiki fungsi sawar.^{6,8} Tanno dkk pada tahun 2000 menunjukkan bahwa

niasinamid meningkatkan sintesis seramid, asam lemak bebas dan kolesterol. Mereka juga membandingkan niasinamid 2% topikal dengan vehikulum pada kulit kering dan terdapat perbaikan sawar kulit.¹⁸ Procter dan Gamble serta Matts dkk, serupa dengan Tanno dkk, juga menunjukkan hasil yang sama.⁶ Studi mengenai *xerosis* oleh Christman dkk pada tahun 2012 melaporkan bahwa niasinamid dapat mengurangi kekeringan dan meningkatkan hidrasi kulit sejak pekan pertama pengobatan hingga lima hari setelah pengobatan dihentikan.¹⁹

Berdasarkan hasil studi ini, dapat disimpulkan bahwa krim urea 10% sama efektif dengan krim niasinamid 4% untuk pengobatan *xerosis* usia lanjut. Tiap krim dapat menurunkan ODS dan meningkatkan hidrasi kulit pada pekan ke-2 dan ke-4. Angka kesembuhan antara dua kelompok The cure rate between two groups tidak berbeda secara signifikan. Studi lebih lanjut dengan pengambilan sampel acak dan pengamatan selama satu hingga dua pekan setelah pengobatan dihentikan perlu dilakukan.

5. Kesimpulan

Penelitian dilakukan untuk mengetahui efektivitas krim urea 10% dibandingkan dengan krim niasinamid 4% pada pasien *xerosis* lansia di RSUP MH Palembang. Penelitian ini mendapatkan bahwa krim urea 10% sama efektif dengan krim niasinamid 4% untuk pengobatan *xerosis* lansia di RSUP MH Palembang sehingga krim urea 10% atau krim niasinamid 4% dapat digunakan untuk pengobatan *xerosis* lansia dengan alasan sebagai berikut:

1. Penurunan skor derajat kekeringan kulit ODS kelompok urea yang dinilai pada pekan ke-2 dan pekan ke-4 lebih rendah dibandingkan dengan skor derajat kekeringan kulit ODS *baseline*.
2. Penurunan skor derajat kekeringan kulit ODS kelompok niasinamid yang dinilai pada pekan ke-2 dan pekan ke-4 lebih rendah dibandingkan dengan skor derajat kekeringan kulit ODS *baseline*.

3. Peningkatan nilai hidrasi kulit kelompok urea yang dinilai pada pekan ke-2 dan pekan ke-4 lebih tinggi dibandingkan dengan nilai hidrasi kulit *baseline*.
4. Peningkatan nilai hidrasi kulit kelompok niasinamid yang dinilai pada pekan ke-2 dan pekan ke-4 lebih tinggi dibandingkan dengan nilai hidrasi kulit *baseline*.
5. Perbandingan penurunan skor derajat kekeringan kulit ODS antara kelompok urea dan niasinamid yang dinilai pada pekan ke-2 dan pekan ke-4 didapatkan tidak bermakna.
6. Perbandingan peningkatan hidrasi kulit antara kelompok urea dan niasinamid yang dinilai pada pekan ke-2 dan pekan ke-4 didapatkan tidak bermakna.
7. Angka kesembuhan berdasarkan skor derajat kekeringan kulit ODS kelompok niasinamid lebih banyak yaitu 31 orang (93,9%) daripada kelompok urea sebanyak 30 orang (90,9%). Perbandingan kesembuhan berdasarkan skor derajat kekeringan kulit ODS ($p=1,000$) pada kedua kelompok urea dan niasinamid tidak didapatkan bermakna.
8. Angka kesembuhan berdasarkan nilai hidrasi kulit kelompok niasinamid lebih banyak yaitu 27 orang (81,8%) daripada kelompok urea sebanyak orang (69,7%). Perbandingan kesembuhan berdasarkan nilai hidrasi kulit ($p=0,389$) pada kedua kelompok urea dan niasinamid tidak didapatkan bermakna.
9. Perbandingan efektivitas pada kedua kelompok urea dan niasinamid tidak didapatkan bermakna ($p=0,417$).
3. Try C, Nicod L, Humbert P. Skin care products for normal, dry, and greasy skin. In: Baran R, Maibach HI, editors. Textbook of cosmetic dermatology. 4thed. London: Informa health care; 2010. p.180-7
4. Farage MA, Miller KW, Berardesca E, Maibach HI. Non-neoplastic disorders of the aging skin. In: Farage MA, Miller KW, Maibach HI, editors. Textbook of aging skin. Berlin: Springer; 2010. p.527-42
5. Loden M. Moisturizers. In: Elsner P, Maibach HI, editors. Cosmeceuticals and active cosmetics drugs versus cosmetics. 2nded. London: Taylor and Francis group; 2005. p.219-46
6. Matts PJ, Rawlings AV. The dry skin cycle. In: Draelos ZD, Thaman LA, editors. Cosmetic formulation of skin care products. 1sted. London: Taylor and Francis group; 2006. p.79-114
7. Marini A, Krutmann J, Grether Beck S. Urea and skin: A well known molecule revisited. In: Loden M, Maibach HI, editors. Treatment of dry skin syndrome The art and science of moisturizers. London: Springer; 2012. p.493-502
8. Bissett DL. Topical vitamins. In: Draelos ZD, editors. Cosmetic dermatology products and procedures. 2nd ed. London: Wiley-Blackwell; 2010. p.319-26
9. Kang BC, Kim YE, Chang MJ, Choi HD, Li K, Shin WG. Optimizing EEMCO guidance for the assessment of dry skin (xerosis) for pharmacies. Skin Res Technol 2014; 20: 87-91
10. Serup J. Dry skin (xerosis): clinical scoring and instrumental characterization. In: Wilhelm KP, Elsner P, Berardesca E, Maibach HI, editors. Bioengineering of the skin: skin imaging and analysis. 2nded. London: Informa healthcare; 2006. p.275-87
11. Constantin MM, Poenaru E, Poenaru C, Constantin T. Skin hydration assessment through modern non-invasive bioengineering technologies. J Clin Med 2014; 9(1): 33-8

Daftar Acuan

1. Proksch E. Dryness in chronologically and photo-aged skin. In: Loden M, Maibach HI, editors. Dry skin and moisturizers chemistry and function. 2nd ed. London: Taylor and Francis group; 2006. p. 117-26
2. Baumann L. Dry skin. In: Baumann L, editors. Cosmetic dermatology principle and practices. 2nd ed. New York: McGraw Hill; 2009. p.83-93

12. CK electronic GmbH. Information and operating instruction for the corneometer [internet]. 2000 [cited 2014 agst 14]. Available from: <http://www.surplussalesline.com/vdirs/images/skin%5CCorneometer%5CCorneometer-CM-825.pdf>
13. TagamiHachiro. Epidermal hydration: measurement of high-frequency electrical conductance. In: Serup J, Jemec GBE, Grove GL, editors. Handbook of non-invasive methods and the skin. 2nded. London: Taylor and Francis group; 2006. p.329-44
14. Schoelermann A, Banke-Bochita J, Bohnsack K, Rippke F. Efficacy and safety of Eucerin 10% urea lotion in the treatment of symptoms of aged skin. J Dermatol Treatment 1998; 9(3): 175-9
15. Horii I, Nakayama Y, Obata M, Tagami H. Stratum corneum hydration and amino acid content in xerotic skin. Br J Dermatol 1989; 121(5): 587-92
16. Loden M. Urea-containing moisturizers influence barrier properties of normal skin. Arch Dermatol Res 1996; 288: 103-7
17. Kuzmina N, Hagstromer L, Emtestam L. Urea and sodium chloride in moisturisers for skin of the elderly-a comparative, double blind, randomised study. Skin PharmacolAppl Skin Physiol 2002; 15: 166-74
18. Tanno O, Ota Y, Kitamura N, Katsube T, Inou S. Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier. Br J Dermatol 2000; 143: 524-31
19. Christman JC, Fix DK, Lucus SC, Watson D, Desmier E, Wilkerson RJJ, et al. Two randomized, controlled, comparative studies of the stratum corneum integrity benefits of two cosmetic niacinamide/glycerin body moisturizers vs conventional body moisturizers. J Drugs Dermatol 2012; 11(1): 22-9