

**PENGARUH KRIM KOMBINASI MINYAK JOJOBA DAN  
MINYAK ALPUKAT TERHADAP KADAR TNF- $\alpha$  DAN  
TGF- $\beta$**

(Studi Eksperimental pada Model Tikus Wistar *Xerosis cutis* Berat)

Proposal Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister (S2)



Magister Ilmu Biomedik

Cristika

MBK.24.23.010435

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG**

**SEMARANG 2025**

## TESIS

### PENGARUH KRIM KOMBINASI MINYAK JOJOBA DAN ALPUKAT TERHADAP KADAR TNF- $\alpha$ DAN TGF- $\beta$ (Studi Eksperimental pada Model Tikus Wistar *Xerosis cutis*)

Disusun oleh

Cristika

MBK.24.23.010435

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji  
pada Senin, 1 September 2025  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof. Dr. Dra. Hj. Atina Hussaana, M.si., Apt  
NIK.210.198047

Dr. dr. Danis Pertiwi M.Si. Med, Sp.PK  
NIK.210.199051

Mengetahui,

Ketua program studi magister Ilmu Biomedik  
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung



Dr. dr. Eko Setiawan, SpB. FINACS  
NIP.210.123.106

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/ tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 1 September 2025



(Cristika)



## RIWAYAT HIDUP

### A. Identitas

Nama : Cristika  
Tempat/ Tanggal Lahir : Sungailiat, 7 Juni 1995  
Jenis Kelamin : Perempuan

### B. Riwayat Pendidikan

1. TK Harapan Sungailiat : Lulus tahun 2001
2. SD Harapan Sungailiat : Lulus tahun 2007
3. SMP Harapan Sungailiat : Lulus tahun 2010
4. SMAN 1 Sungailiat : Lulus tahun 2013
5. S1 Fakultas Kedokteran Maranatha Bandung : Lulus tahun 2017
6. Profesi Dokter Maranatha Bandung : Lulus tahun 2019
7. Magister Ilmu Biomedik FK Unissula : (2024 – sekarang )

### C. Riwayat Keluarga

- a. Nama Suami : dr. Raymond Oswari
- b. Nama Anak : Raynard Montfort Oswari
- c. Orang Tua : Muliadi Janto

Lie Thian Soeng

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan yang Maha Esa atas berkat dan pimpinan-Nya sehingga penyusun dapat menyelesaikan penyusunan proposal tesis dengan judul **“PENGARUH KRIM KOMBINASI MINYAK JOJOBA DAN MINYAK ALPUKAT TERHADAP KADAR TNF- $\alpha$  DAN TGF- $\beta$  (Studi Eksperimental pada Tikus Betina Galur Wistar Model *Xerosis cutis* Berat)”**.

Pada penyusunan proposal tesis ini penyusun mendapat bantuan pengarahan dan bimbingan, untuk itu pada penyusun ingin mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya pada yang terhormat :

1. Prof. Dr. H. Gunarto, SH., M.Hum selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung beserta para wakil rektor yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh dan menyelesaikan Pendidikan Magister Ilmu Biomedik.
2. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KF, SH selaku dekan Fakultas Kedokteran UNISSULA yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti pendidikan di program Magister Ilmu Biomedik.
3. Dr. dr. Eko Setiawan Sp. B., FINACS selaku ketua Program Studi Magister Ilmu yang telah berkenan dorongan, semangat bimbingan masukan penyusun selama penyusunan tesis ini.
4. Prof. Dr. Dra. Atina Husaana, M.Si., Apt selaku pembimbing I yang telah memberikan dorongan, semangat bimbingan masukan penyusun selama penyusunan tesis ini.
5. Dr. dr. Hj. Danis Pertiwi M.Si, Med, Sp. PK selaku pembimbing II yang telah memberikan dorongan, semangat bimbingan masukan penyusun selama penyusunan tesis ini.

6. Dr. dr. H. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes selaku penguji I yang telah memberikan dorongan, semangat bimbingan masukan penyusun selama penyusunan tesis ini.
7. Dr. dr. Eko Setiawan Sp. B., FINACS selaku penguji II yang telah memberikan dorongan, semangat bimbingan masukan penyusun selama penyusunan tesis ini.
8. Prof. Dr. dr. Prasetyowati Subchan, Sp. D.V.E, Subsp D.K.E, FINSADV, FAADV (K) selaku penguji III yang telah memberikan dorongan, semangat bimbingan masukan penyusun selama penyusunan tesis ini.
9. Pada dosen pengajar dan rekan – rekan staf Magister Ilmu Biomedik yang tidak dapat disebutkan satu – satu yang telah memberikan doa dan dorongan kepada penyusun.
10. Para staff *Integrated Biomedical Laboratory* FK Unissula yang membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.
11. Keluarga yang telah memberikan dorongan, doa, serta sebagai *support system* sehingga proposal tesis ini dapat terselesaikan.

Penulis berharap dengan semua kekurangan dalam penulisan tesis ini, tetap dapat memberikan manfaat bagi penyusun pribadi, bagi Program Pendidikan Magister Program Studi Ilmu Biomedik serta bagi pihak–pihak lain yang berkepentingan. Akhir kata semoga Tuhan yang Maha Esa senantiasa melimpahkan berkatnya kepada kita semua, amin.

Semarang, 01 September 2025

(Cristika)

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** *Xerosis cutis* ditandai dengan penurunan hidrasi kulit, gangguan sawar kulit, serta inflamasi kronis. Urea 10% merupakan terapi standar, namun dapat menimbulkan iritasi, sehingga diperlukan alternatif alami. Kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat berpotensi memberikan efek lebih optimal. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh krim jojoba dan alpukat, tunggal maupun kombinasi, terhadap kadar TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  pada jaringan kulit model tikus *xerosis cutis*.

**Metode:** Penelitian eksperimental *post-test only control group* menggunakan 35 ekor tikus Wistar betina yang dibagi menjadi tujuh kelompok: kontrol sehat, kontrol negatif (basis krim), kontrol positif (urea 10%), jojoba 7,5%, alpukat 20%, kombinasi jojoba 7,5% + alpukat 20%, dan kombinasi jojoba 3,75% + alpukat 10%. Induksi *xerosis cutis* dilakukan dengan SLS 5% selama 9 hari, dilanjutkan pemberian krim topikal dua kali sehari selama 14 hari. Pemeriksaan TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  dilakukan dengan metode ELISA dari jaringan kulit.

**Hasil:** Kadar TNF- $\alpha$  tertinggi terdapat pada kombinasi jojoba 7,5% + alpukat 20% ( $120,50 \pm 6,66$  ng/L) dan terendah pada kontrol negatif ( $79,97 \pm 8,09$  ng/L) ( $p < 0,001$ ). Perlakuan jojoba 7,5% menurunkan TNF- $\alpha$  lebih baik dibanding alpukat 20% maupun kombinasi dosis penuh. Pada TGF- $\beta$ , kadar tertinggi diperoleh pada kombinasi jojoba 3,75% + alpukat 10% ( $778,58 \pm 30,21$  ng/L), diikuti urea 10% ( $626,00 \pm 11,06$  ng/L) dan kombinasi jojoba 7,5% + alpukat 20% ( $586,94 \pm 9,21$  ng/L), sedangkan terendah pada alpukat 20% ( $458,44 \pm 14,59$  ng/L) ( $p < 0,001$ ).

**Kesimpulan:** Kombinasi jojoba–alpukat berpotensi mendukung regenerasi kulit melalui peningkatan TGF- $\beta$ , khususnya pada kombinasi dosis lebih rendah. Namun, efek antiinflamasi pada TNF- $\alpha$  lebih baik ditunjukkan oleh jojoba tunggal dibandingkan kombinasi dosis penuh. Optimasi dosis diperlukan agar kombinasi lebih efektif sebagai terapi topikal alami *xerosis cutis*.

**Kata kunci:** *xerosis cutis*, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , minyak jojoba, minyak alpukat

## **ABSTRACT**

**Background:** Xerosis cutis is characterized by decreased skin hydration, skin barrier disruption, and chronic inflammation. Urea 10% is the standard therapy, but it can cause irritation, necessitating a natural alternative. A combination of jojoba oil and avocado oil has the potential to provide more optimal effects. This study aimed to evaluate the effect of jojoba and avocado cream, either alone or in combination, on TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  levels in the skin tissue of a mouse model of xerosis cutis.

**Methods:** An experimental post-test only control group design was used with 35 female Wistar rats divided into seven groups: healthy control, negative control (base cream), positive control (urea 10%), jojoba 7.5%, avocado 20%, jojoba 7.5% + avocado 20%, and jojoba 3.75% + avocado 10%. Xerosis cutis was induced using 5% SLS for 9 days, followed by topical cream application twice daily for 14 days. TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  levels were measured by ELISA from skin tissue samples.

**Results:** TNF- $\alpha$  levels were highest in the jojoba 7.5% + avocado 20% group ( $120.50 \pm 6.66$  ng/L) and lowest in the negative control ( $79.97 \pm 8.09$  ng/L) ( $p < 0.001$ ). Jojoba 7.5% showed greater TNF- $\alpha$  reduction compared with avocado 20% or full-dose combination. For TGF- $\beta$ , the highest levels were found in the jojoba 3.75% + avocado 10% group ( $778.58 \pm 30.21$  ng/L), followed by urea 10% ( $626.00 \pm 11.06$  ng/L) and jojoba 7.5% + avocado 20% ( $586.94 \pm 9.21$  ng/L), while the lowest was in avocado 20% ( $458.44 \pm 14.59$  ng/L) ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The jojoba–avocado combination promotes skin regeneration through TGF- $\beta$  upregulation, especially at lower doses, while anti-inflammatory effects on TNF- $\alpha$  were more evident with jojoba alone than with the full-dose combination. Dose optimization is required for the combination to be more effective as a natural topical therapy for xerosis cutis.

**Keywords:** xerosis cutis, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , jojoba oil, avocado oil

## DAFTAR ISI

|                                                           |                                     |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| HALAMAN PENGESAHAN TESIS .....                            | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| SURAT PERNYATAAN .....                                    | ii                                  |
| RIWAYAT HIDUP .....                                       | iv                                  |
| KATA PENGANTAR.....                                       | v                                   |
| ABSTRAK.....                                              | vii                                 |
| <i>ABSTRACT</i> .....                                     | viii                                |
| DAFTAR ISI .....                                          | ix                                  |
| DAFTAR SINGKATAN .....                                    | xiii                                |
| DAFTAR TABEL.....                                         | xv                                  |
| DAFTAR GAMBAR .....                                       | xvi                                 |
| BAB I PENDAHULUAN .....                                   | 1                                   |
| 1.1 Latar Belakang .....                                  | 1                                   |
| 1.2 Rumusan Masalah .....                                 | 4                                   |
| 1.3 Tujuan Penelitian.....                                | 4                                   |
| 1.3.1 Tujuan Umum .....                                   | 4                                   |
| 1.3.2 Tujuan Khusus .....                                 | 4                                   |
| 1.4 Manfaat Penelitian.....                               | 5                                   |
| 1.4.1 Manfaat Teoritis .....                              | 5                                   |
| 1.4.2 Manfaat Praktis .....                               | 5                                   |
| 1.5 Originalitas Penelitian .....                         | 7                                   |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....                             | 11                                  |
| 2.1 Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ).....     | 11                                  |
| 2.1.1 Definisi.....                                       | 11                                  |
| 2.1.2 Struktur dan Fungsi.....                            | 11                                  |
| 2.2 Transforming Growth Factor-beta (TGF- $\beta$ ) ..... | 13                                  |
| 2.2.1 Definisi.....                                       | 13                                  |
| 2.2.2 Struktur dan Fungsi.....                            | 14                                  |
| 2.3 <i>Xerosis cutis</i> .....                            | 16                                  |
| 2.3.1 Definisi dan Epidemiologi .....                     | 16                                  |
| 2.3.2 Etiologi.....                                       | 17                                  |

|                                                                                                        |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.3.3 Patofisiologi .....                                                                              | 17        |
| 2.3.4 Faktor Risiko.....                                                                               | 23        |
| 2.3.5 Penilaian <i>Xerosis cutis</i> Secara Visual .....                                               | 24        |
| 2.3.6 Penilaian <i>Xerosis cutis</i> dengan Skin Analyzer.....                                         | 25        |
| 2.3.7 Dampak <i>Xerosis cutis</i> terhadap Kualitas Kulit dan Penuaan.....                             | 26        |
| 2.4 Minyak Jojoba ( <i>Simmondsia chinensis</i> ).....                                                 | 28        |
| 2.4.1 Definisi dan Taksonomi .....                                                                     | 28        |
| 2.4.2 Fungsi.....                                                                                      | 29        |
| 2.4.3 Mekanisme Kerja Minyak Jojoba terhadap Kadar TNF- $\alpha$ dan TGF- $\beta$ Jaringan Kulit.....  | 30        |
| 2.5 Minyak Alpukat ( <i>Persea americana</i> ) .....                                                   | 31        |
| 2.5.1 Definisi dan Taksonomi .....                                                                     | 31        |
| 2.5.2 Fungsi.....                                                                                      | 33        |
| 2.5.3 Mekanisme Kerja Minyak Alpukat terhadap Kadar TNF- $\alpha$ dan TGF- $\beta$ Jaringan Kulit..... | 34        |
| 2.6 Urea .....                                                                                         | 35        |
| 2.6.1 Definisi.....                                                                                    | 35        |
| 2.6.2 Fungsi.....                                                                                      | 36        |
| 2.6.3 Mekanisme Kerja pada Kulit .....                                                                 | 36        |
| 2.7 Model Hewan (Tikus Wistar) .....                                                                   | 37        |
| 2.7.1 Kelebihan Model Tikus galur Wistar dalam Penelitian Kulit.....                                   | 37        |
| 2.7.2 Animal Model pada <i>Xerosis cutis</i> dengan SLS.....                                           | 38        |
| 2.8 Sediaan Krim .....                                                                                 | 40        |
| 2.8.1 Definisi dan Karakteristik.....                                                                  | 40        |
| 2.8.2 Jenis Krim .....                                                                                 | 40        |
| <b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS .....</b>                                        | <b>42</b> |
| 3.1 Kerangka Teori .....                                                                               | 42        |
| 3.2 Kerangka Konsep .....                                                                              | 46        |
| 3.3 Hipotesis.....                                                                                     | 46        |
| <b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>                                                                  | <b>47</b> |
| 4.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....                                                     | 47        |
| 4.2 Variabel Penelitian.....                                                                           | 50        |
| 4.2.1 Variabel Independen .....                                                                        | 50        |
| 4.2.2 Variabel Dependen .....                                                                          | 50        |
| 4.2.3 Variabel Prokondisi.....                                                                         | 50        |

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.3 Definisi Operasional.....                                                    | 51 |
| 4.3.1 Kadar TNF- $\alpha$ .....                                                  | 51 |
| 4.3.2 Kadar TGF- $\beta$ .....                                                   | 51 |
| 4.3.3 Krim Kombinasi Minyak Jojoba dan Minyak Alpukat.....                       | 51 |
| 4.4 Subjek Penelitian dan Sampel Penelitian .....                                | 52 |
| 4.4.1 Populasi dan Sampel.....                                                   | 52 |
| 4.4.2 Besar Sampel .....                                                         | 53 |
| 4.4.3 Cara Pengambilan Sampel .....                                              | 54 |
| 4.4.4 Kriteria Inklusi.....                                                      | 54 |
| 4.4.5 Kriteria Eksklusi .....                                                    | 54 |
| 4.4.6 Dropout .....                                                              | 54 |
| 4.5 Alat dan Bahan Penelitian .....                                              | 55 |
| 4.5.1 Alat.....                                                                  | 55 |
| 4.5.2 Bahan .....                                                                | 57 |
| 4.6 Prosedur Penelitian.....                                                     | 58 |
| 4.6.1 Etik Penelitian.....                                                       | 58 |
| 4.6.2 Persiapan Hewan Uji .....                                                  | 59 |
| 4.6.3 Dosis dan Formulasi Krim.....                                              | 59 |
| 4.6.4 Prosedur Pembuatan Krim.....                                               | 60 |
| 4.6.5 Proses Perlakuan dan Induksi <i>Xerosis cutis</i> Berat .....              | 62 |
| 4.6.6 Prosedur Pengolesan Krim.....                                              | 65 |
| 4.6.7 Pengambilan Sampel Jaringan.....                                           | 66 |
| 4.6.8 Prosedur Pemeriksaan Tumor Necrosis Faktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) .....    | 67 |
| 4.6.9 Prosedur Pemeriksaan Transforming Growth Factor-beta (TGF- $\beta$ ) ..... | 69 |
| 4.7 Tempat dan Waktu Penelitian .....                                            | 70 |
| 4.8 Analisis Data.....                                                           | 70 |
| 4.9 Alur Penelitian.....                                                         | 72 |
| BAB V HASIL DAN KESIMPULAN.....                                                  | 73 |
| 5.1 Hasil Penelitian.....                                                        | 73 |
| 5.1.1 Validasi Kulit Tikus Akibat Induksi SLS 5%.....                            | 75 |
| 5.1.2 Pemeriksaan Kadar TNF- $\alpha$ pada Jaringan Kulit.....                   | 76 |
| 5.1.3 Pemeriksaan Kadar TGF- $\beta$ pada Jaringan Kulit.....                    | 79 |
| 5.2 Pembahasan .....                                                             | 82 |
| BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....                                                | 92 |

|                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 6.1 Kesimpulan.....                                                                | 92  |
| 6.2 Saran.....                                                                     | 93  |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                                               | 95  |
| LAMPIRAN.....                                                                      | 100 |
| 1. Lampiran Izin Etik Penelitian .....                                             | 100 |
| 2. Lampiran Surat Keterangan Hewan .....                                           | 101 |
| 3. Lampiran Kriteria Tikus .....                                                   | 102 |
| 4. Lampiran Hasil <i>Integrated biomedical laboratories</i> (IBL) .....            | 103 |
| 5. Lampiran Hasil Laboratorium CITO Semarang .....                                 | 106 |
| 6. Lampiran coA dari PT Derma Elok .....                                           | 108 |
| 7. Lampiran Perubahan Kulit Tikus pada Induksi <i>Xerosis cutis</i> Berat.....     | 110 |
| 7. Lampiran Preparasi Sampel .....                                                 | 120 |
| 8. Lampiran Pengamatan Mikroskopis Kulit Tikus dengan <i>Skin Analyzer</i> . ..... | 123 |
| 9. Hasil Uji Statistik SPSS .....                                                  | 136 |



## DAFTAR SINGKATAN

|                |                                                                         |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------|
| AQP3           | : <i>Aquaporin-3</i>                                                    |
| CAT            | : <i>Catalase</i>                                                       |
| ECM            | : <i>Extracellular Matrix</i>                                           |
| ELISA          | : <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>                              |
| GDS            | : <i>Generalized Dry Skin</i>                                           |
| HA             | : <i>Hyaluronic Acid</i>                                                |
| IL-1           | : <i>Interleukin-1</i>                                                  |
| IL-6           | : <i>Interleukin-6</i>                                                  |
| LLC            | : <i>Large Latent Complex</i>                                           |
| LAP            | : <i>Latency-Associated Peptide</i>                                     |
| LTBP           | : <i>Latent TGF-<math>\beta</math> Binding Protein</i>                  |
| MAPK           | : <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>                               |
| MMPs           | : <i>Matrix Metalloproteinases</i>                                      |
| NF- $\kappa$ B | : <i>Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i> |
| NMF            | : <i>Natural Moisturizing Factor</i>                                    |
| ODS            | : <i>Overall Dryness Score</i>                                          |
| O/W            | : <i>Oil in Water</i>                                                   |
| PBS            | : <i>Phosphate-Buffered Saline</i>                                      |
| PGx            | : <i>Glutathione Peroxidase</i>                                         |
| pg/mL          | : <i>Pikogram per mililiter</i>                                         |
| PI3K           | : <i>Phosphatidylinositol 3-Kinase</i>                                  |
| ROS            | : <i>Reactive Oxygen Species</i>                                        |
| SMAD           | : <i>Mothers Against Decapentaplegic Homolog</i>                        |
| SOD            | : <i>Superoxide Dismutase</i>                                           |
| T $\beta$ RI   | : <i>TGF-<math>\beta</math> Receptor Type I</i>                         |
| T $\beta$ RII  | : <i>TGF-<math>\beta</math> Receptor Type II</i>                        |

|               |                                          |
|---------------|------------------------------------------|
| TEWL          | : <i>Transepidermal Water Loss</i>       |
| TGF- $\beta$  | : <i>Transforming Growth Factor-beta</i> |
| TMB           | : 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine         |
| TNF- $\alpha$ | : <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>     |
| W/O           | : <i>Water in Oil</i>                    |
| $\mu\text{L}$ | : <i>Microliter</i>                      |



## DAFTAR TABEL

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 1.1 Originalitas Penelitian .....                                 | 7  |
| Tabel 4.2 Formulasi Krim. ....                                          | 59 |
| Tabel 5.1 Hasil Pemeriksaan Kadar TNF- $\alpha$ . ....                  | 77 |
| Tabel 5.2 Uji Hipotesis Kadar TNF- $\alpha$ dengan Post Hoc Tukey. .... | 78 |
| Tabel 5.3 Hasil Pemeriksaan Kadar TGF- $\beta$ . ....                   | 80 |
| Tabel 5.4 Uji Hipotesis Kadar TGF- $\beta$ dengan Post Hoc Tukey. ....  | 81 |



## DAFTAR GAMBAR

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 2.1 Jalur Pensinyalan Faktor Nekrosis Tumor-Alfa (TNF- $\alpha$ ). .....      | 12 |
| Gambar 2.2 Aktivitas TGF- $\beta$ pada Kulit. ....                                   | 16 |
| Gambar 2.4 Mekanisme Inflamasi Yang Dipicu Oleh Stres. ....                          | 20 |
| Gambar 2.5 Skema Patofisiologi <i>Xerosis cutis</i> . ....                           | 21 |
| Gambar 2.6 ODS <i>Xerosis cutis</i> . ....                                           | 25 |
| Gambar 2.7 Tanaman <i>Simmondsia chinensis</i> . ....                                | 29 |
| Gambar 2.8 <i>Persea americana</i> Mill. ....                                        | 32 |
| Gambar 3.1 Kerangka Teori. ....                                                      | 45 |
| Gambar 3.2 Kerangka Konsep. ....                                                     | 46 |
| Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian. ....                                          | 48 |
| Gambar 4.2 Skor <i>Xerosis cutis</i> Berdasarkan Visual. ....                        | 64 |
| Gambar 4.3 Alur Penelitian. ....                                                     | 72 |
| Gambar 5.1 Validasi <i>Xerosis cutis</i> pada Kulit Tikus dengan Skin Analyzer. .... | 76 |
| Gambar 5.2 Rerata Kadar TNF- $\alpha$ pada Jaringan Kulit. ....                      | 78 |
| Gambar 5.3 Rerata Kadar TGF- $\beta$ pada Jaringan Kulit. ....                       | 81 |

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penggunaan kombinasi minyak jojoba (*Simmondsia chinensis*) dan minyak alpukat (*Persea americana*) dalam perawatan kulit telah menarik perhatian dalam berbagai penelitian. Minyak jojoba memiliki struktur kimia yang menyerupai sebum manusia sehingga mampu menjaga kelembapan kulit secara alami tanpa menyebabkan iritasi. Selain itu, minyak ini mengandung flavonoid, fenolik, dan tokoferol yang memiliki sifat antiinflamasi dan dapat menghambat peningkatan TNF- $\alpha$ .<sup>1,2</sup> Disisi lain, minyak alpukat kaya akan fitosterol, karotenoid, dan tokoferol yang berperan dalam meningkatkan kadar TGF- $\beta$  guna mendukung regenerasi kulit serta mengurangi kehilangan air transepidermal (TEWL).<sup>3,4</sup>

Sejumlah penelitian telah membuktikan manfaat masing-masing minyak tersebut dalam meningkatkan hidrasi kulit dan memperbaiki sawar kulit, namun pengaruh kombinasi keduanya dalam menangani *xerosis cutis* berat masih belum banyak dieksplorasi.<sup>5,6</sup> *Xerosis cutis* juga berkontribusi pada percepatan penuaan kulit. Dehidrasi kronis dan inflamasi berkepanjangan pada kondisi ini dapat mempercepat kerusakan kolagen serta mengurangi elastisitas kulit.<sup>7</sup> Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menilai apakah kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat benar-

benar memberikan pengaruh yang lebih optimal dalam mengatasi *xerosis cutis* berat dibandingkan dengan penggunaannya secara terpisah.

*Xerosis cutis* merupakan masalah kesehatan dermatologis dengan prevalensi tinggi di Indonesia yang dilaporkan mencapai 50-80% pada tahun 2017.<sup>8</sup> *Xerosis cutis* dapat memengaruhi rasa percaya diri seseorang, terutama jika gejalanya cukup parah atau terlihat mencolok karena menyebabkan kulit tampak kasar, pecah-pecah, atau mengelupas yang bisa membuat seseorang merasa kurang nyaman dengan penampilannya. Kondisi ini ditandai dengan gangguan keseimbangan hidrasi kulit yang menyebabkan peningkatan TEWL, inflamasi kronis, dan kerusakan sawar kulit. Terapi konvensional berbasis emolien dan humektan telah banyak digunakan, tetapi penelitian menunjukkan bahwa pendekatan ini belum optimal dalam menargetkan inflamasi serta regenerasi kulit.<sup>2,4,9</sup>

Urea 10% digunakan sebagai standar dalam pengelolaan *xerosis cutis* berat karena kemampuannya untuk menarik kelembapan ke dalam kulit dan memperbaiki lapisan epidermis. Krim urea 10% terbukti efektif dalam meningkatkan hidrasi kulit, mengurangi pruritus, dan memperbaiki fungsi penghalang kulit. Pelembap berbasis sintetis dapat menimbulkan iritasi atau efek samping lainnya. Oleh karena itu, alternatif berbahan alami yang lebih aman dan efektif diperlukan dalam mengatasi *xerosis cutis* berat.<sup>10</sup>

Penelitian sebelumnya telah meneliti manfaat masing-masing minyak dalam meningkatkan hidrasi kulit serta memperbaiki sawar kulit. Minyak jojoba terbukti mampu mengurangi inflamasi akibat peningkatan TNF- $\alpha$ .<sup>1</sup> Sedangkan, minyak alpukat berperan dalam meningkatkan kadar TGF- $\beta$  untuk mendukung regenerasi kulit.<sup>3</sup> Beberapa studi juga menunjukkan bahwa masing-masing minyak ini dapat membantu mengurangi TEWL dan meningkatkan fungsi sawar kulit.<sup>11,12</sup> Namun, penelitian yang secara khusus mengevaluasi kombinasi keduanya dalam mengatasi *xerosis cutis* berat masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat dalam meningkatkan hidrasi kulit, mengurangi inflamasi, serta memperbaiki sawar kulit pada kondisi *xerosis cutis* berat. Pemilihan jenis sediaan topikal berupa krim ini dikarenakan krim memiliki tekstur yang ringan, mudah diaplikasikan, serta cepat menyerap tanpa menimbulkan rasa lengket.<sup>39</sup>

Tikus galur Wistar betina digunakan sebagai model karena memiliki karakteristik fisiologis yang menyerupai manusia dalam respons kulit terhadap faktor lingkungan dan bahan terapeutik.<sup>13,14</sup> Tikus betina dipilih karena lebih rentan terhadap perubahan kondisi kulit akibat faktor eksternal seperti penuaan dan gangguan sawar kulit.<sup>15</sup> Induksi *xerosis cutis* dilakukan menggunakan *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) yang terbukti dapat merusak sawar kulit dan menimbulkan gejala serupa dengan *xerosis cutis* pada manusia, seperti kulit kering, pengelupasan, dan inflamasi.<sup>16</sup>

Parameter utama yang diteliti dalam penelitian ini adalah TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$ . TNF- $\alpha$  merupakan sitokin proinflamasi yang berperan dalam memperburuk *xerosis cutis* dengan meningkatkan inflamasi dan TEWL.<sup>17</sup> Sementara itu, TGF- $\beta$  berperan dalam mendukung regenerasi kulit serta memperbaiki sawar kulit yang rusak.<sup>18</sup> Perubahan kadar kedua faktor ini diukur untuk memberikan dasar ilmiah yang kuat dalam pengembangan terapi topikal berbasis minyak jojoba dan minyak alpukat dalam pengelolaan *xerosis cutis* berat secara efektif.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat berpengaruh terhadap kadar TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  pada jaringan kulit tikus model tikus Wistar dengan *xerosis cutis* berat?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat terhadap kadar TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  pada jaringan kulit tikus model tikus Wistar dengan *xerosis cutis* berat.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengukur rerata kadar TNF- $\alpha$  pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan pemberian krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat.

- 2) Mengukur rerata kadar TGF- $\beta$  pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan pemberian krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat.
- 3) Menganalisis perbedaan kadar TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.
- 4) Menilai pengaruh pemberian krim minyak jojoba 7,5% dan minyak alpukat 20% serta kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat dengan dua konsentrasi berbeda 7,5% jojoba dan 20% alpukat; 3,75% jojoba dan 10% alpukat terhadap kadar TNF- $\alpha$  dan kadar TGF- $\beta$  pada jaringan kulit tikus model *xerosis cutis* berat.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Penelitian ini dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu biomedis, khususnya mengenai pengaruh krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat terhadap kadar TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  sebagai parameter inflamasi dan regenerasi kulit pada kondisi *xerosis cutis* berat.

##### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Adapun manfaat praktis dalam penelitian ini sebagai berikut:

###### **1) Bagi Dunia Kesehatan**

Memberikan alternatif terapi berbasis bahan alami yang aman dan efektif untuk *xerosis cutis* berat dengan mekanisme yang

tidak hanya melembapkan tetapi juga memengaruhi proses inflamasi dan regenerasi kulit.

2) Bagi Industri Kosmetik

Mendorong inovasi dalam formulasi produk perawatan kulit berbasis minyak jojoba dan minyak alpukat dengan klaim manfaat yang didukung oleh penelitian terhadap parameter biomedis seperti  $\text{TNF-}\alpha$  dan  $\text{TGF-}\beta$ .

3) Bagi Masyarakat

Menyediakan solusi alami yang potensial untuk perawatan kulit *xerosis cutis* berat yang lebih aman, terjangkau, dan minim risiko efek samping dibandingkan produk sintetis.

4) Bagi Peneliti dan Akademisi

Menjadi referensi bagi penelitian lanjutan dalam bidang dermatologi dan biomedis, terutama yang berfokus pada penggunaan kombinasi bahan alami untuk terapi inflamasi dan regenerasi kulit.

## 1.5 Originalitas Penelitian

**Tabel 1.1** Originalitas Penelitian

| No | Peneliti, tahun                     | Judul                                                                                              | Metode Penelitian                           | Hasil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Gad et al.(2021) <sup>4</sup>       | <i>Jojoba Oil: An Updated Comprehensive Review on Chemistry, Pharmaceutical Uses, and Toxicity</i> | <i>Analisis deskriptif metode ekstraksi</i> | Sebagian besar penelitian biologis yang dilakukan sebelumnya telah diarahkan untuk membuktikan efek emolien yang diklaim dan kemudian diperluas untuk mengevaluasi sifat antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik minyak tersebut.                                                                                  |
| 2. | Flores et al.(2021) <sup>2</sup>    | <i>Avocado Oil: Characteristics, Properties, and Applications</i>                                  | <i>Analisis deskriptif metode ekstraksi</i> | Dalam kosmetik, minyak alpukat digunakan karena sifatnya yang melembapkan dan menutrisi kulit.                                                                                                                                                                                                                       |
| 3. | Nimkar D et al.(2019) <sup>19</sup> | <i>Formulation And Evaluation Of Chamomile And Jojoba Oil Infused Face Cream</i>                   | Formulasi                                   | Krim yang diformulasikan menunjukkan peningkatan pelembapan kulit disebabkan oleh sifat emolien dari minyak jojoba dan efek menenangkan dari <i>chamomile</i> . Formulasi yang diuji berhasil mempertahankan kestabilan fisik dan kimia setelah disimpan pada kondisi tertentu, serta menunjukkan krim tersebut aman |

| No | Peneliti, tahun                               | Judul                                                                                                                 | Metode Penelitian      | Hasil                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4. | Sari <i>et al.</i> (2024) <sup>20</sup>       | Formulasi Krim Minyak Alpukat ( <i>Avocado oil</i> ) dan Efektivitasnya Terhadap <i>Xerosis cutis</i> pada Tumit Kaki | Formulasi dan Evaluasi | digunakan dalam jangka waktu tertentu. Krim dengan minyak alpukat terbukti efektif untuk mengatasi <i>xerosis cutis</i> pada tumit kaki dan memberikan kelembapan yang signifikan, serta memperbaiki tekstur kulit yang kering dan kasar (Konsentrasi Alpukat 17,5% dan 20% yang efektif). |
| 5. | Zięba <i>et al.</i> (2015) <sup>21</sup>      | <i>Evaluation of selected quality features of creams with addition of jojoba oil designed for dry skin</i>            | Formulasi dan Evaluasi | Penambahan jojoba oil dalam formulasi krim memiliki efek positif pada hidrasi kulit, viskositas, dan parameter sensorik tanpa memengaruhi stabilitas emulsi. Formulasi dengan konsentrasi 6% dan 7,5% memberikan hasil terbaik.                                                            |
| 6. | Augustin M <i>et al.</i> (2019) <sup>10</sup> | <i>Diagnosis and Treatment of Xerosis cutis Cutis – A Position Paper</i>                                              | Formulasi dan Analisis | Penggunaan krim yang mengandung kombinasi emolien dan humektan memberikan manfaat yang signifikan dalam meningkatkan hidrasi kulit dan memperbaiki fungsi penghalang kulit pada pasien <i>xerosis cutis</i> . TNF- $\alpha$ meningkatkan TEWL, menghambat produksi                         |

| No | Peneliti, tahun                     | Judul                                                                                                                                                                                   | Metode Penelitian                                           | Hasil                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                     |                                                                                                                                                                                         |                                                             | lipid epidermis, dan mengganggu regenerasi keratinosit, memperburuk kondisi <i>xerosis cutis</i> .                                                                                                                                                                                            |
| 7. | Liarte et al.(2020) <sup>18</sup>   | <i>Role of TGF-<math>\beta</math> in Skin Chronic Wounds: A Keratinocyte Perspective</i>                                                                                                | Evaluasi bukti <i>in vitro/in vivo</i> terkait TGF- $\beta$ | TGF- $\beta$ berperan dalam regulasi penyembuhan luka kronis dengan efek yang tergantung pada level kadarnya. Penurunan kadar TGF- $\beta$ dapat menghambat regenerasi kulit dan memperburuk kondisi seperti <i>xerosis cutis</i> ditandai dengan peningkatan TEWL dan kerusakan sawar kulit. |
| 8. | Sungkar et al. (2020) <sup>22</sup> | <i>The effect of duration of wound skin tissue on MDA, TNF-<math>\alpha</math>, IL-6, Caspase 3, VEGF levels, and granulation tissue thickness in the white rat (Rattus norvegicus)</i> | Eksperimental                                               | Peningkatan kadar TNF- $\alpha$ pada luka kulit, yang diukur menggunakan ELISA dapat berkontribusi pada peradangan yang memperburuk kerusakan sawar kulit. Peningkatan ini juga relevan dengan mekanisme inflamasi pada <i>xerosis cutis</i>                                                  |

Berdasarkan tabel originalitas penelitian, studi ini memiliki keunikan dibandingkan penelitian sebelumnya, yang sebagian besar hanya meneliti minyak jojoba atau minyak alpukat secara terpisah. Misalnya, studi oleh Gad et al.<sup>4</sup> mengevaluasi sifat emolien dan antiinflamasi minyak jojoba, sementara

Flores *et al.*<sup>2</sup> lebih berfokus pada metode ekstraksi dan kualitas minyak alpukat. Hingga saat ini, belum ada penelitian yang secara khusus menggabungkan kedua minyak ini dalam satu formulasi krim untuk menangani *xerosis cutis* berat.

Beberapa penelitian lain mengembangkan formulasi krim berbahan minyak jojoba atau minyak alpukat dengan fokus yang berbeda. Studi Nimkar *et al.*<sup>19</sup> meneliti krim *chamomile* dan minyak jojoba untuk kelembapan kulit, namun tidak menilai efeknya terhadap inflamasi dan regenerasi kulit. Penelitian Sari *et al.*<sup>20</sup> meneliti krim minyak alpukat untuk *xerosis cutis* pada tumit, tetapi tidak mengevaluasi kombinasi dengan minyak jojoba. Studi Zięba *et al.*<sup>21</sup> meneliti minyak jojoba dalam formulasi untuk kulit kering, tetapi tidak mengeksplorasi potensinya dalam regenerasi kulit dan inflamasi. Selain itu, penelitian Augustin *et al.*<sup>10</sup> meneliti pelembap berbasis emolien dan humektan, sedangkan studi Ha *et al.*<sup>23</sup> mengembangkan krim hidrogel berbasis *hyaluronic acid* tanpa menguji kombinasi minyak alami sebagai terapi alternatif.

Penelitian ini memiliki tiga aspek originalitas. Pertama, ini adalah studi pertama yang menggabungkan minyak jojoba dan alpukat dalam satu krim untuk *xerosis cutis* berat. Kedua, penelitian ini mengevaluasi efek formulasi terhadap kadar TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$ , mengungkap mekanisme inflamasi dan regenerasi kulit. Ketiga, penggunaan model tikus galur Wistar betina dengan *xerosis cutis* berat memungkinkan analisis yang lebih terkontrol. Penelitian ini diharapkan berkontribusi pada pengembangan terapi berbasis bahan alami untuk memperbaiki sawar kulit dan mengurangi inflamasi.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ )

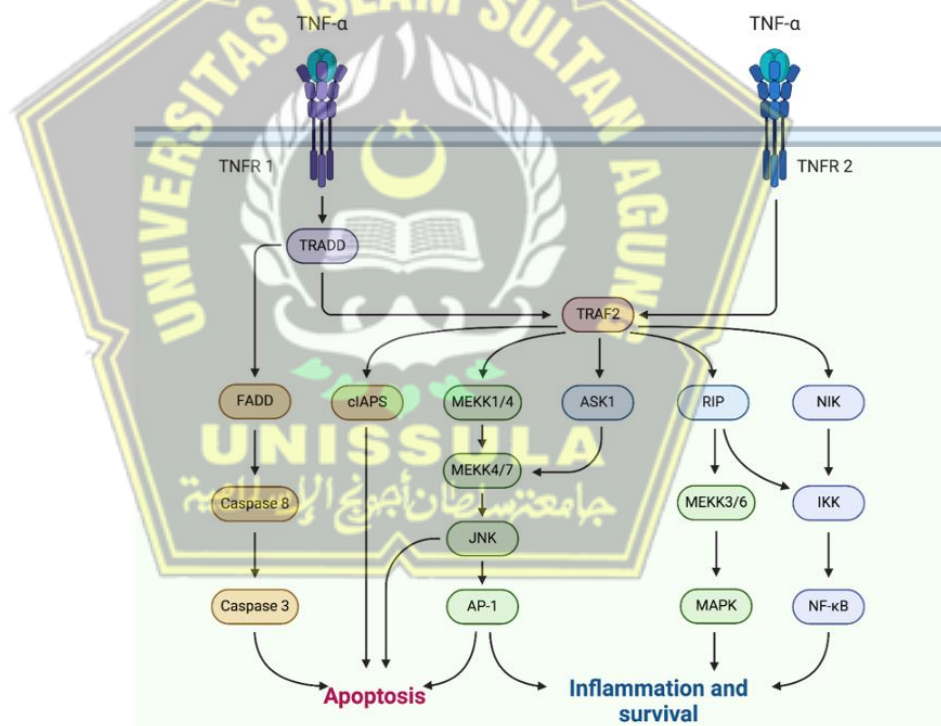
##### 2.1.1 Definisi

*Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) adalah sitokin proinflamasi utama yang berperan dalam berbagai respons imun dan inflamasi tubuh. TNF- $\alpha$  pertama kali diidentifikasi sebagai faktor yang mampu menyebabkan nekrosis tumor pada model hewan, namun kemudian ditemukan memiliki peran luas dalam sistem imun dan patologi berbagai penyakit inflamasi.<sup>24</sup> Sitokin ini diproduksi oleh berbagai jenis sel, terutama makrofag, sel T yang diaktivasi, serta sel epitel dan fibroblas dalam kondisi inflamasi. TNF- $\alpha$  berperan sebagai mediator utama dalam respons inflamasi akut dan kronis dengan menginduksi produksi berbagai sitokin lain, adhesi leukosit, serta mengaktivasi jalur transduksi sinyal yang berkontribusi terhadap apoptosis dan nekrosis sel.<sup>24,25</sup>

##### 2.1.2 Struktur dan Fungsi

TNF- $\alpha$  adalah protein homotrimerik yang terdiri dari 157 asam amino dengan berat molekul sekitar 17 kDa. Sitokin ini dikadarkan dalam dua bentuk utama, yaitu TNF- $\alpha$  transmembran (tmTNF- $\alpha$ ) dan TNF- $\alpha$  terlarut (sTNF- $\alpha$ ), yang masing-masing memiliki fungsi biologis yang berbeda. Bentuk transmembran dari TNF- $\alpha$  diaktivasi melalui

enzim TNF- $\alpha$  converting enzyme (TACE) yang melepaskan TNF- $\alpha$  menjadi bentuk terlarut. Aktivitas TNF- $\alpha$  dimediasi oleh dua reseptor utama, yaitu TNF Receptor 1 (TNFR1) dan TNF Receptor 2 (TNFR2). TNFR1 biasanya dikadarkan secara luas dalam berbagai jenis sel dan berperan dalam menginduksi apoptosis serta jalur inflamasi melalui aktivasi faktor transkripsi NF- $\kappa$ B. Sementara itu, TNFR2 lebih banyak dikadarkan pada sel imun dan memiliki peran dalam regulasi proliferasi serta regenerasi jaringan.<sup>24,25</sup>



**Gambar 2.1** Jalur Pensinyalan Faktor Nekrosis Tumor-Alfa (TNF- $\alpha$ ).<sup>24</sup>

TNF- $\alpha$  memiliki peran penting dalam pengaturan homeostasis kulit, tetapi kadar TNF- $\alpha$  yang meningkat secara patologis dapat menyebabkan gangguan sawar kulit, meningkatkan permeabilitas vaskular, dan

mempercepat proses inflamasi yang berujung pada kondisi kulit kering seperti *xerosis cutis*. Selain itu, TNF- $\alpha$  juga diketahui dapat menghambat produksi lipid epidermis yang esensial, sehingga memperburuk kehilangan air transepidermal (TEWL) dan meningkatkan sensitivitas kulit terhadap faktor eksternal.<sup>24,25</sup> Oleh karena itu, pemahaman yang lebih mendalam mengenai regulasi TNF- $\alpha$  sangat penting dalam pengembangan terapi untuk mengatasi berbagai penyakit inflamasi pada kulit.

## 2.2 Transforming Growth Factor-beta (TGF- $\beta$ )

### 2.2.1 Definisi

*Transforming Growth Factor-beta* (TGF- $\beta$ ) adalah sitokin pleiotropik yang memiliki peran penting dalam berbagai proses biologis, termasuk perkembangan embrio, homeostasis jaringan, penyembuhan luka, dan regulasi sistem imun. TGF- $\beta$  merupakan bagian dari keluarga TGF- $\beta$  yang terdiri dari tiga isoform utama pada mamalia, yaitu TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, dan TGF- $\beta$ 3 memiliki kesamaan struktural dan fungsional, meskipun dengan kadar dan aktivitas biologis yang spesifik dalam berbagai jenis sel dan jaringan.<sup>26</sup> TGF- $\beta$  ditemukan pertama kali pada akhir tahun 1970-an sebagai faktor yang dihasilkan oleh sel tumor dan memiliki kemampuan menginduksi proliferasi fibroblas secara tidak normal. Namun, penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa TGF- $\beta$  juga diproduksi oleh berbagai jaringan sehat dan memainkan peran esensial dalam homeostasis seluler.<sup>12</sup>

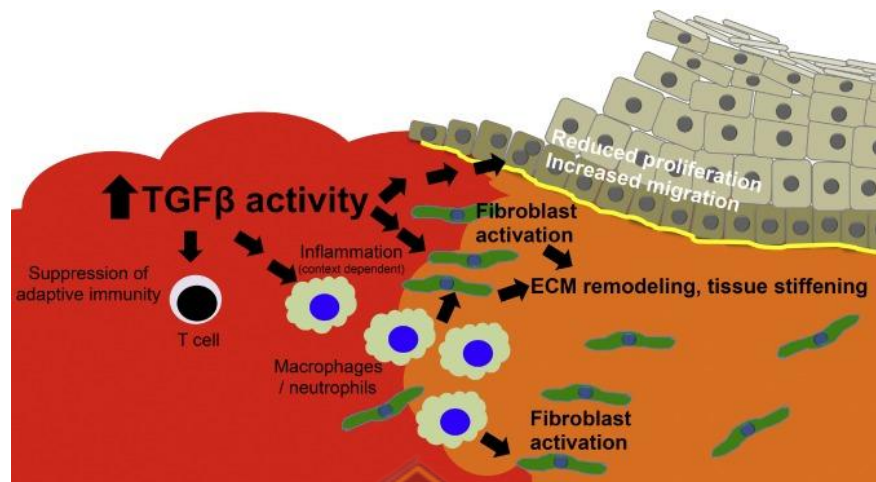
TGF- $\beta$  terutama dikenal karena kemampuannya dalam mengatur diferensiasi sel, proliferasi, dan apoptosis melalui jalur pensinyalan yang kompleks. Selain itu, TGF- $\beta$  juga berperan dalam pengendalian respons imun, regulasi peradangan, serta proses fibrosis pada berbagai kondisi patologis. Ketidakseimbangan kadar atau aktivasi TGF- $\beta$  telah dikaitkan dengan berbagai penyakit, termasuk kanker, penyakit autoimun, fibrosis, dan gangguan kulit seperti *xerosis cutis*.<sup>26</sup> Oleh karena itu, pemahaman lebih lanjut mengenai mekanisme kerja dan regulasi TGF- $\beta$  menjadi penting dalam pengembangan strategi terapeutik yang menargetkan jalur pensinyalan TGF- $\beta$ .

### 2.2.2 Struktur dan Fungsi

TGF- $\beta$  adalah protein homodimerik yang terdiri dari dua subunit identik yang terikat oleh ikatan disulfida. Setiap monomer awalnya disintesis dalam bentuk prekursor yang mengandung peptida sinyal, peptida asosiasi laten (LAP), dan domain aktif yang merupakan bagian C-terminal dari protein. Proses maturasi TGF- $\beta$  melibatkan pemrosesan proteolitik oleh enzim furin di dalam retikulum endoplasma dan Golgi, yang menghasilkan kompleks laten besar (large latent complex/LLC) yang disimpan dalam matriks ekstraseluler atau tetap terikat di permukaan sel melalui interaksi dengan protein pengikat laten TGF- $\beta$  (latent TGF- $\beta$  binding proteins/LTBPs).<sup>12</sup>

Aktivasi TGF- $\beta$  terjadi ketika kompleks laten ini mengalami pelepasan melalui berbagai mekanisme, termasuk interaksi dengan integrin  $\alpha V\beta 6$  atau  $\alpha V\beta 8$ , perubahan pH, stres oksidatif, atau aktivitas proteolitik dari enzim seperti matrix metalloproteinases (MMPs). Setelah aktivasi, TGF- $\beta$  berikatan dengan reseptor serin/treonin kinase tipe II (T $\beta$ RII), yang kemudian merekrut dan mengaktifkan reseptor tipe I (T $\beta$ RI) melalui fosforilasi. Aktivasi T $\beta$ RI memicu jalur pensinyalan melalui protein SMAD (SMAD2/3) yang selanjutnya berikatan dengan SMAD4 dan bermigrasi ke inti sel untuk mengatur kadar berbagai gen target.<sup>26</sup>

Selain jalur SMAD, TGF- $\beta$  juga dapat mengaktifkan jalur pensinyalan non-kanonik seperti mitogen-activated protein kinase (MAPK), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT, serta jalur NF- $\kappa$ B yang berperan dalam regulasi inflamasi dan fibrosis. Ketidakseimbangan aktivasi TGF- $\beta$  dapat menyebabkan berbagai kelainan patologis, termasuk fibrosis kronis, gangguan imun, serta gangguan regenerasi jaringan pada penyakit degeneratif.<sup>12</sup> Oleh karena itu, regulasi kadar dan aktivasi TGF- $\beta$  menjadi aspek penting dalam penelitian terapi berbasis sitokin.



**Gambar 2.2** Aktivitas TGF- $\beta$  pada Kulit.<sup>27</sup>

## 2.3 Xerosis cutis

### 2.3.1 Definisi dan Epidemiologi

*Xerosis cutis* atau sering disebut sebagai kulit kering merupakan gangguan dermatologis yang ditandai dengan berkurangnya hidrasi pada stratum korneum. Kondisi ini umumnya memunculkan gejala berupa sisik halus hingga kasar, retakan kulit, dan sering kali disertai dengan inflamasi serta gatal (pruritus) yang berpotensi menyebabkan infeksi sekunder. *Xerosis cutis* terutama sering terjadi pada usia lanjut dan individu dengan kondisi kesehatan tertentu seperti diabetes, gagal ginjal, atau efek samping obat. Secara epidemiologi, prevalensi *xerosis cutis* meningkat seiring bertambahnya usia akibat perubahan fisiologis seperti penurunan produksi sebum, gangguan fungsi skin barrier, dan peningkatan *transepidermal water loss* (TEWL).<sup>28</sup>

### 2.3.2 Etiologi

Etiologi *xerosis cutis* bersifat multifaktorial dan dipengaruhi oleh faktor internal maupun eksternal. Selain faktor internal, penyebab eksternal seperti lingkungan kering, paparan bahan iritan, dan cuaca ekstrem juga berperan besar dalam memperparah *xerosis cutis*. Penelitian menunjukkan bahwa *xerosis cutis* lebih sering terjadi pada populasi lanjut usia (*senile xerosis cutis*), pasien dengan gangguan metabolisme, dan mereka yang menjalani terapi obat-obatan tertentu yang memengaruhi hidrasi kulit. Stratum korneum, sebagai lapisan terluar kulit memiliki peran penting dalam menjaga hidrasi melalui komponen lipid seperti ceramide, asam lemak bebas, serta *natural moisturizing factors* (NMFs) yang mengalami gangguan pada kondisi *xerosis cutis*. Penurunan komponen-komponen tersebut menyebabkan berkurangnya kemampuan kulit untuk menahan air dan menjaga integritas *skin barrier*.<sup>28</sup>

### 2.3.3 Patofisiologi

Patofisiologi *xerosis cutis* melibatkan gangguan fungsi *skin barrier* akibat penurunan hidrasi dan integritas stratum korneum. Salah satu mekanisme utama yang berperan dalam patogenesis *xerosis cutis* adalah disregulasi sitokin, terutama *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) dan *Transforming Growth Factor-beta* (TGF- $\beta$ ). TNF- $\alpha$  merupakan sitokin proinflamasi yang berkontribusi terhadap peningkatan permeabilitas kulit, inflamasi kronis, serta gangguan regenerasi epidermis. Sementara

itu, TGF- $\beta$  berperan dalam regulasi sintesis kolagen dan glikosaminoglikan seperti *hyaluronic acid* (HA) yang diperlukan untuk mempertahankan kelembapan kulit dan integritas stratum korneum.<sup>29</sup>

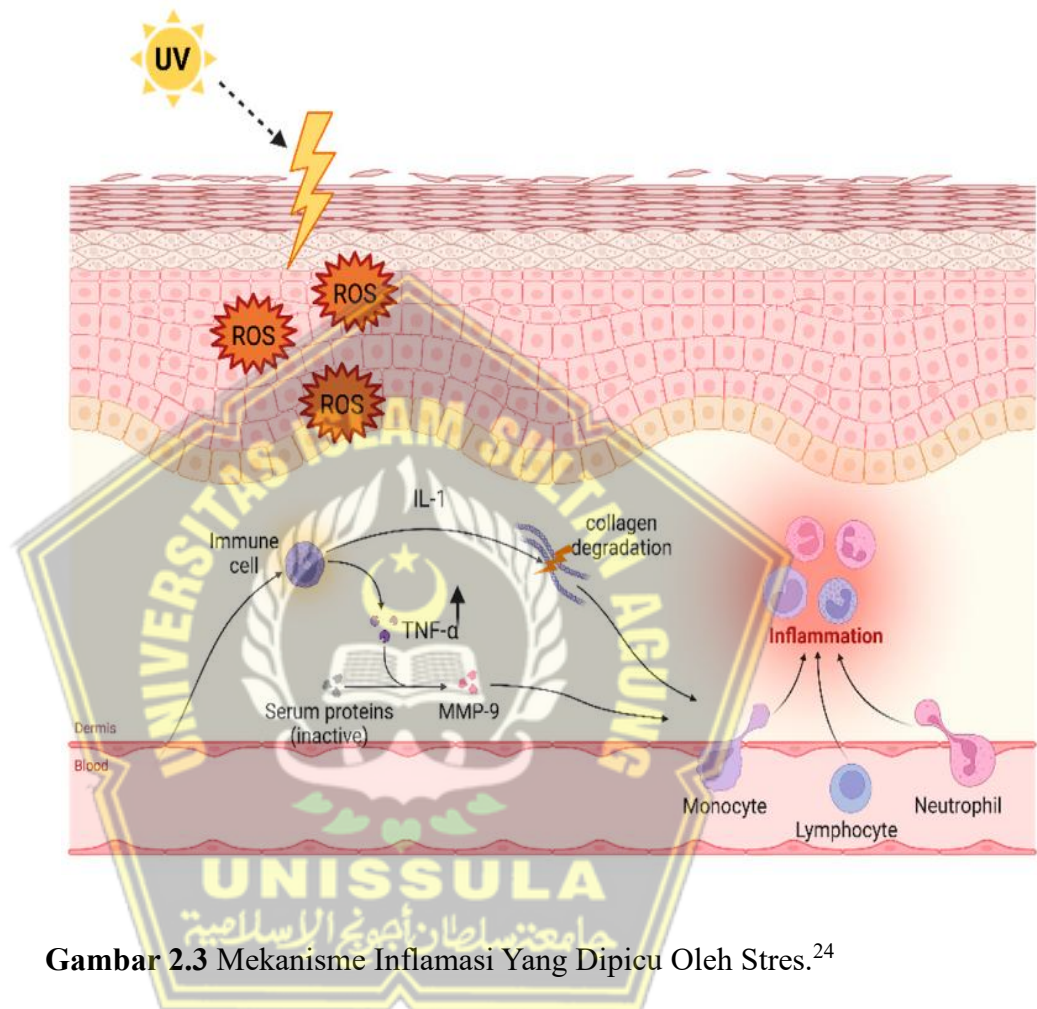
Dalam kondisi *xerosis cutis*, peningkatan TNF- $\alpha$  di epidermis menyebabkan aktivasi jalur inflamasi yang berkontribusi pada kerusakan sawar kulit. TNF- $\alpha$  merangsang kadar enzim *Matrix Metalloproteinases* (MMPs) yang menguraikan protein struktural seperti kolagen dan elastin, sehingga menyebabkan penipisan kulit dan peningkatan *Transepidermal Water Loss* (TEWL). Akibatnya, kulit kehilangan kemampuannya untuk mempertahankan hidrasi dan menjadi lebih rentan terhadap iritasi serta inflamasi kronis.<sup>24,25,30</sup> Selain itu, TNF- $\alpha$  juga menghambat kadar protein yang berperan dalam sintesis lipid epidermis, sehingga mengurangi kadar ceramide dan memperburuk gangguan homeostasis lipid pada kulit *xerosis cutis*.<sup>24,25,30</sup>

Sementara itu, penurunan kadar TGF- $\beta$  berkontribusi terhadap gangguan regenerasi jaringan kulit. TGF- $\beta$  merupakan regulator utama dalam sintesis kolagen dan HA, yang berperan dalam mempertahankan elastisitas dan hidrasi kulit. Pada individu dengan *xerosis cutis* berat, kadar TGF- $\beta$  yang rendah menghambat proliferasi fibroblas dan keratinosit, sehingga menghambat regenerasi epidermis serta perbaikan sawar kulit yang rusak. Studi menunjukkan bahwa defisiensi TGF- $\beta$  pada kulit *xerosis cutis* berhubungan dengan penurunan jumlah fibroblas dan

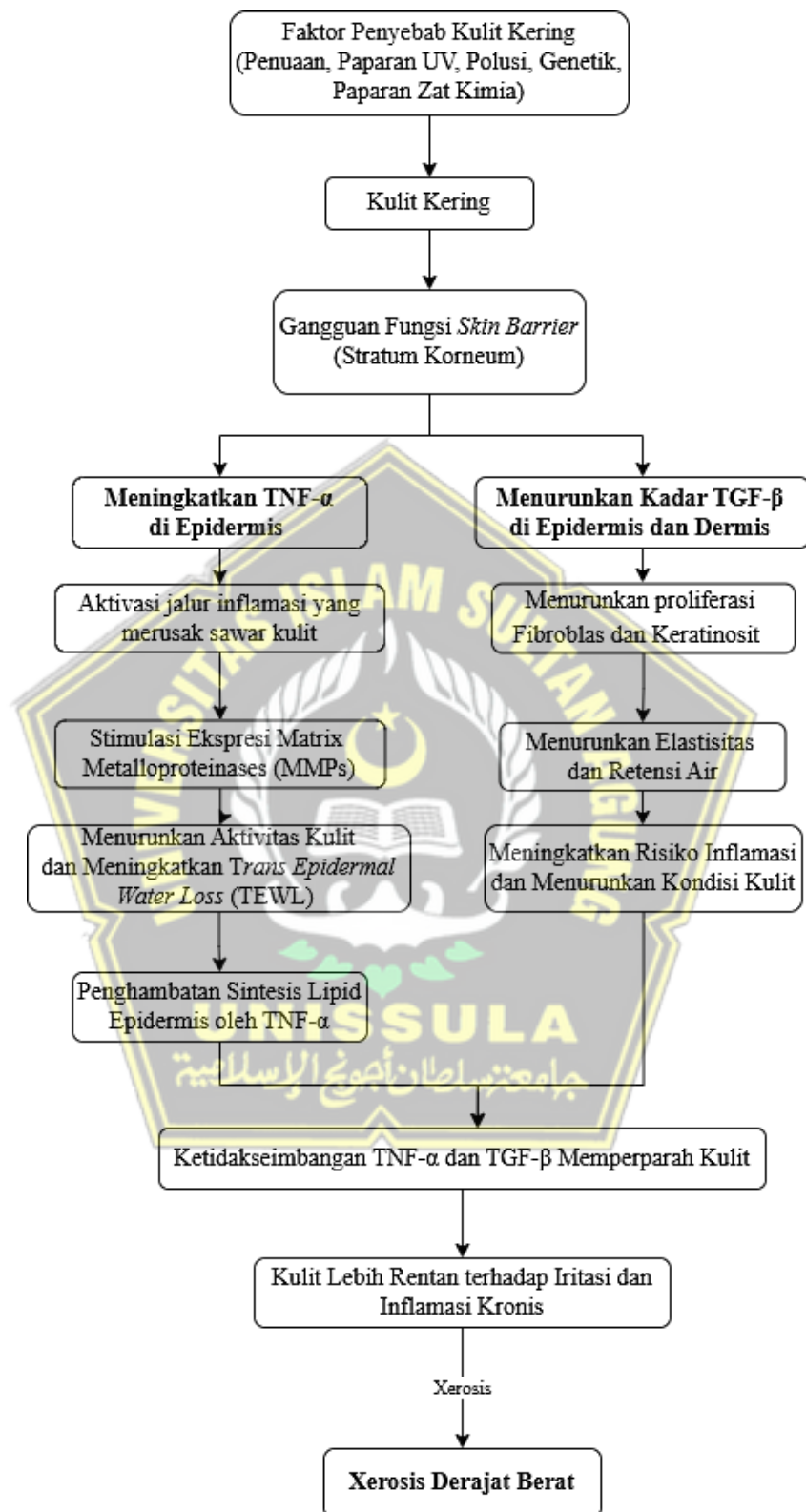
vaskularisasi kulit, yang pada akhirnya berdampak pada gangguan retensi air dan peningkatan TEWL.<sup>11,18,26,29</sup>

Ketidakseimbangan antara TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  merupakan faktor kunci dalam patofisiologi *xerosis cutis*. Peningkatan TNF- $\alpha$  yang tidak terkendali akan memperburuk inflamasi dan mempercepat degradasi matriks ekstraseluler, sementara penurunan kadar TGF- $\beta$  menyebabkan regenerasi jaringan menjadi terganggu.<sup>26,30</sup> Paparan sinar UV dan stres oksidatif juga dapat memperburuk kondisi *xerosis cutis* melalui peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) berperan dalam merangsang pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1. Gambar 2.3 menunjukkan bagaimana UV menginduksi stres oksidatif yang mengaktifkan jalur inflamasi dan merangsang Matrix Metalloproteinases (MMP-9), yaitu enzim yang bertanggung jawab atas degradasi kolagen. Dalam kondisi *xerosis cutis*, mekanisme ini mempercepat penurunan elastisitas kulit dan memperburuk kerusakan sawar kulit berujung pada peningkatan TEWL dan inflamasi kronis. Selain itu, TNF- $\alpha$  juga merekrut sel imun seperti monosit, limfosit, dan neutrofil yang semakin memperburuk peradangan pada kulit *xerosis cutis*.<sup>24</sup> Sebaliknya, penurunan TGF- $\beta$  dalam kondisi *xerosis cutis* menghambat regenerasi jaringan kulit, menyebabkan berkurangnya

proliferasi fibroblas dan keratinosit serta gangguan sintesis kolagen dan HA.<sup>18</sup>



**Gambar 2.3** Mekanisme Inflamasi Yang Dipicu Oleh Stres.<sup>24</sup>



**Gambar 2.4** Skema Patofisiologi *Xerosis cutis*.<sup>11,18,26,29</sup>

Selain faktor intrinsik, *xerosis cutis* juga dapat diinduksi secara eksperimental melalui aplikasi topikal *sodium lauryl sulfate* (SLS). SLS merupakan surfaktan anionik yang diketahui merusak struktur lipid pada stratum korneum, mengganggu komposisi ceramide, asam lemak bebas, dan kolesterol yang esensial dalam mempertahankan sawar kulit. Induksi dengan SLS 5% terbukti meningkatkan *transepidermal water loss* (TEWL), menurunkan hidrasi kulit, serta memicu respons inflamasi, termasuk peningkatan kadar TNF- $\alpha$ .<sup>16</sup>

Proses ini mencerminkan kondisi *xerosis cutis* berat pada manusia, di mana disfungsi lipid epidermis menyebabkan peningkatan permeabilitas kulit, inflamasi berkelanjutan, dan gangguan regenerasi epidermis. Oleh karena itu, model tikus dengan induksi 5% *sodium lauryl sulfate* (SLS) menjadi pendekatan yang relevan untuk mengevaluasi efektivitas intervensi topikal dalam memperbaiki sawar kulit dan mengurangi inflamasi pada kondisi *xerosis cutis* berat.<sup>31</sup> Dengan demikian, intervensi terapeutik yang menargetkan penurunan TNF- $\alpha$  dan peningkatan TGF- $\beta$  menjadi strategi potensial dalam mengatasi *xerosis cutis* berat secara efektif.

### 2.3.4 Faktor Risiko

Terdapat beberapa faktor risiko yang memengaruhi *xerosis cutis*, diantaranya:

#### a. Demografis

Secara demografis, risiko *xerosis cutis* meningkat seiring dengan usia yang bertambah, terutama pada populasi lansia, dan lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria. Warna kulit juga memengaruhi prevalensi *xerosis cutis*, di mana individu dengan kulit coklat atau hitam cenderung mengalami *xerosis cutis* lebih parah dibandingkan dengan kelompok kulit putih atau sedang.

#### b. Lingkungan

Faktor lingkungan seperti suhu rendah dan kelembapan udara rendah turut berperan signifikan dalam memperburuk kondisi kulit kering.

#### c. Gaya hidup

Kebiasaan merokok meningkatkan risiko *xerosis cutis*, sedangkan penggunaan krim pelembap setiap hari terbukti mampu mengurangi tingkat keparahan *xerosis cutis* lokal.

#### d. Faktor kesehatan

Faktor kesehatan meliputi adanya komorbiditas seperti eksim, dermatitis seboroik, dan riwayat kondisi kulit gatal, yang berhubungan

erat dengan peningkatan kejadian *xerosis cutis*. Selain itu, penggunaan obat-obatan tertentu seperti statin, diuretik, dan riwayat kemoterapi juga berkontribusi terhadap risiko *xerosis cutis*, khususnya dalam bentuk yang lebih menyeluruh atau *generalized dry skin* (GDS). *Xerosis cutis* juga sering dikaitkan dengan penurunan kualitas kesehatan secara umum, di mana individu dengan persepsi kesehatan yang lebih buruk cenderung memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami *xerosis cutis*.

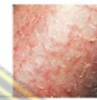
Dengan demikian, kombinasi faktor internal dan eksternal ini berperan dalam patogenesis *xerosis cutis*, terutama pada kelompok usia lanjut yang lebih rentan terhadap gangguan fungsi *skin barrier* dan hidrasi kulit.<sup>32</sup>

### 2.3.5 Penilaian *Xerosis cutis* Secara Visual

*Overall Dry Skin Score* (ODS) adalah sistem skoring berbasis observasi visual yang banyak digunakan dalam penelitian dermatologi untuk menilai tingkat kekeringan kulit. Metode ini mengevaluasi kondisi kulit berdasarkan indikator klinis, seperti pengelupasan (*scaling*), kekasaran (*roughness*), retakan (*cracks*), dan perubahan warna kulit. Skala ODS mengklasifikasikan *xerosis cutis* mulai dari kulit normal hingga kondisi parah yang ditandai dengan peradangan dan retakan yang jelas.<sup>10</sup>

- Skor 0 menunjukkan tidak ada kulit kering.
- Skor 1 menunjukkan *xerosis cutis* ringan.
- Skor 2 menunjukkan *xerosis cutis* sedang

- Skor 3 menunjukkan *xerosis cutis* berat.
- Skor 4 menunjukkan *xerosis cutis* ekstrem yang ditandai dengan kekasaran kulit lanjut, peradangan, sisik besar, dan pecah-pecah.<sup>10</sup>

| Objective signs (physician's assessment) |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |                                                                                       |                                                                                       |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          | 0 (none)                                                                            | 1 (mild)                                                                            | 2 (moderate)                                                                         | 3 (severe)                                                                            | 4 (very severe)                                                                       |
| Scaling                                  |    |    |    |    |    |
| Fissures/rhagades                        |    |    |    |    |    |
| Erythema                                 |  |  |  |  |  |

Gambar 2.5 ODS *Xerosis cutis*.<sup>10</sup>

### 2.3.6 Penilaian *Xerosis cutis* dengan Skin Analyzer

Penilaian derajat *xerosis cutis* pada model hewan dapat dilakukan secara non-invasif menggunakan perangkat *skin analyzer*. *Skin analyzer* adalah alat yang bekerja dengan prinsip pengukuran kapasitansi atau konduktansi listrik pada lapisan stratum korneum untuk menilai tingkat hidrasi kulit. Dalam penelitian preklinik, perangkat ini mulai digunakan untuk menilai efektivitas intervensi topikal terhadap kondisi kulit kering secara kuantitatif.<sup>33</sup>

Salah satu studi oleh Lee *et al.* (2024)<sup>33</sup> menggunakan perangkat *skin analyzer* tipe JASKEY (Korea) pada tikus *hairless* untuk menilai perubahan kadar air kulit setelah pemberian senyawa antioksidan topikal selama tujuh hari. Hasilnya menunjukkan bahwa alat ini mampu mendeteksi peningkatan hidrasi secara signifikan, sehingga memberikan bukti bahwa *skin analyzer* dapat diadaptasi untuk penelitian hewan.<sup>33</sup>

Meskipun perangkat ini awalnya dikembangkan untuk penggunaan manusia, beberapa modifikasi protokol memungkinkan aplikasinya pada model tikus, terutama pada area kulit punggung yang telah dicukur. Penggunaan *skin analyzer* memberikan keunggulan berupa kemampuan penilaian berulang tanpa menyebabkan stres tambahan atau kerusakan pada kulit hewan.<sup>33</sup> Oleh karena itu, alat ini dapat menjadi metode pendukung yang praktis dan akurat dalam menilai progres terapi atau tingkat keparahan *xerosis cutis* pada model hewan percobaan.

### 2.3.7 Dampak *Xerosis cutis* terhadap Kualitas Kulit dan Penuaan

*Xerosis cutis* berdampak signifikan terhadap kualitas kulit menyebabkan perubahan struktur kulit yang berujung pada penurunan fungsionalitas sebagai penghalang alami. Kulit menjadi kering, kasar, bersisik, dan disertai retakan halus hingga *fissures* yang meningkatkan risiko iritasi dan infeksi akibat penetrasi faktor eksternal berbahaya. Dehidrasi lapisan stratum korneum mengakibatkan berkurangnya elastisitas kulit, memicu sensasi ketidaknyamanan seperti rasa kaku, gatal, terbakar, hingga nyeri. Kondisi ini sering kali memperburuk

kualitas hidup pasien, terutama pada area kulit dengan kelenjar sebacea yang lebih sedikit, seperti tungkai bawah, lengan bawah, tangan, dan kaki.<sup>10</sup>

Pada penuaan kulit *xerosis cutis* dapat mempercepat proses penuaan dengan memengaruhi struktur dan fungsi sawar kulit. Proses penuaan intrinsik menyebabkan penurunan produksi lipid dan keratin yang berperan penting dalam menjaga kelembapan kulit. Penurunan ini memperburuk kondisi kulit yang sudah kering sehingga kulit menjadi lebih rentan terhadap kerusakan akibat faktor eksternal seperti polusi, sinar UV, dan iritasi fisik. Kulit yang kehilangan elastisitas akibat dehidrasi menjadi lebih mudah terbentuk kerutan dan garis halus yang menandakan tanda penuaan.<sup>7</sup>

Selain itu, *xerosis cutis* pada kulit yang menua sering disertai dengan penurunan sirkulasi darah dan berkurangnya regenerasi sel, yang memperlambat proses pemulihan dan memperburuk penampilan kulit. Sensasi gatal yang sering muncul dapat menyebabkan penggarukan yang berlebihan, meningkatkan risiko infeksi dan pembentukan luka sekunder yang semakin memperburuk kondisi kulit.<sup>7</sup>

## 2.4 Minyak Jojoba (*Simmondsia chinensis*)

### 2.4.1 Definisi dan Taksonomi

Secara geografis, jojoba berasal dari wilayah gurun Sonoran dan Baja California di Amerika Utara, serta tumbuh baik di lingkungan panas, kering, dan marjinal. Jojoba dikenal sebagai sumber minyak berbasis ester lilin cair yang memiliki struktur menyerupai sebum manusia, sehingga sangat kompatibel dengan kulit. Keunggulan tanaman ini terletak pada kemampuannya untuk beradaptasi di lingkungan ekstrem, menjadikannya tanaman bernilai ekonomi tinggi yang cocok dibudidayakan di lahan marginal di berbagai negara seperti Amerika Serikat, Peru, dan Australia.<sup>34</sup>

Taksonomi Jojoba (*Simmondsia chinensis*)<sup>32</sup>

Kingdom : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

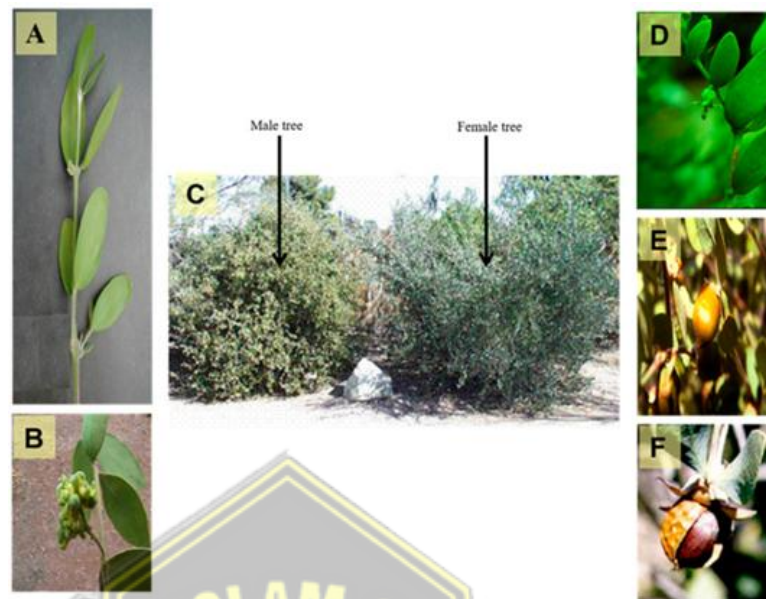
Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Caryophyllales

Famili : Simmondsiaceae

Genus : *Simmondsia*

Species : *Simmondsia chinensis*



**Gambar 2.6** Tanaman *Simmondsia chinensis*.<sup>4</sup>

#### 2.4.2 Fungsi

Minyak jojoba memiliki berbagai fungsi dan manfaat yang penting, terutama di industri kosmetik dan perawatan kulit. Kandungan flavonoid, fenolik, dan tokoferol (vitamin E) pada minyak jojoba membuatnya sangat kompatibel dengan kulit manusia dan membantu menjaga kelembapan kulit. Selain itu, minyak jojoba memiliki sifat antiinflamasi, mempercepat penyembuhan luka, dan sering digunakan dalam formulasi produk kosmetik seperti pelembap, sampo, dan kondisioner. Minyak ini juga menunjukkan stabilitas oksidatif tinggi dan sifat *antifoaming* yang menjadikannya sebagai bahan tambahan yang efektif dalam industri mekanik dan pelumas industri.<sup>34</sup>

#### 2.4.3 Mekanisme Kerja Minyak Jojoba terhadap Kadar TNF- $\alpha$ dan TGF- $\beta$ Jaringan Kulit

Minyak jojoba memiliki peran penting dalam menjaga hidrasi kulit melalui pengaruhnya terhadap regulasi faktor inflamasi dan regeneratif, termasuk TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$ . Kandungan minyak jojoba yang kaya akan flavonoid, fenolik, dan tokoferol (vitamin E) diketahui memiliki sifat antiinflamasi yang dapat menghambat produksi TNF- $\alpha$ , sitokin proinflamasi yang berperan dalam patogenesis *xerosis cutis*.<sup>4</sup> Penurunan kadar TNF- $\alpha$  ini mengurangi inflamasi epidermis, menghambat kadar enzim Matrix Metalloproteinases (MMPs), serta membantu memperbaiki skin barrier yang rusak akibat degradasi kolagen dan lipid kulit. Selain itu, TNF- $\alpha$  yang tinggi diketahui menghambat proliferasi keratinosit, sehingga penurunannya oleh minyak jojoba dapat membantu mempercepat regenerasi epidermis dan memperkuat sawar kulit.<sup>12,24</sup>

Minyak jojoba memiliki sifat antioksidan yang dapat mengurangi stres oksidatif serta peradangan sehingga berkontribusi terhadap peningkatan kadar TGF- $\beta$ , faktor pertumbuhan utama yang berperan dalam proses regenerasi kulit.<sup>4</sup> Peningkatan kadar TGF- $\beta$  ini berkontribusi terhadap sintesis kolagen dan glikosaminoglikan, termasuk hyaluronic acid yang berfungsi untuk mempertahankan elastisitas dan kelembapan kulit. Dengan demikian, penggunaan minyak jojoba dalam formulasi kosmetik dapat memberikan manfaat dalam meningkatkan

hidrasi kulit melalui stimulasi kadar TGF- $\beta$  yang berperan dalam perbaikan jaringan epidermis.<sup>12,18,26,29</sup>

Minyak jojoba juga bekerja sebagai emolien alami dengan komposisi kimia unik berupa ester lilin cair yang menyerupai struktur sebum manusia. Mekanisme kerjanya dimulai dengan kemampuannya untuk menembus lapisan epidermis kulit berkat ukuran molekulnya yang kecil dan sifatnya yang ringan. Dengan menyerap ke dalam kulit, minyak jojoba membantu mengisi celah antar sel kulit di lapisan stratum korneum, mengurangi kehilangan air transepidermal (TEWL), dan meningkatkan kelembapan kulit. Efek ini berkontribusi dalam mengatasi kondisi kulit seperti *xerosis cutis*, psoriasis, dan dermatitis.<sup>35</sup>

## 2.5 Minyak Alpukat (*Persea americana*)

### 2.5.1 Definisi dan Taksonomi

Alpukat (*Persea americana* Mill.) adalah tanaman tropis yang berasal dari Amerika Tengah dan termasuk dalam famili Lauraceae dan mencakup berbagai spesies tanaman berbunga.<sup>2</sup> Tanaman ini dikenal sebagai pohon buah berumur panjang yang tumbuh di iklim subtropis dan tropis di seluruh dunia. Alpukat memiliki daun hijau sepanjang tahun dan menghasilkan buah berbentuk oval hingga pir, dengan daging buah bertekstur lembut yang kaya akan minyak sehat. Buah ini memiliki kandungan minyak yang tinggi, terutama dalam bentuk asam lemak tak jenuh tunggal sehingga sering diolah menjadi minyak alpukat yang

memiliki manfaat kesehatan dan digunakan di industri kosmetik, pangan, serta farmasi.<sup>2</sup>

Taksonomi Alpukat *Persea americana*<sup>32</sup>

*Kingdom* : *Plantae*

*Divisi* : *Magnoliophyta*

*Kelas* : *Magnoliopsida*

*Ordo* : *Laurales*

*Famili* : *Lauraceae*

*Genus* : *Persea*

*Species* : *Persea americana*



**Gambar 2.7** *Persea americana* Mill.<sup>36</sup>

### 2.5.2 Fungsi

Minyak alpukat memiliki berbagai fungsi yang sangat bermanfaat di bidang kesehatan, pangan, dan kosmetik. Kandungan utamanya berupa asam lemak tak jenuh tunggal (MUFA), terutama asam oleat (C18:1) memiliki fungsi menurunkan kadar kolesterol LDL dan meningkatkan kolesterol HDL. Selain itu, minyak alpukat kaya akan senyawa bioaktif seperti fitosterol, tokoferol (vitamin E), dan karotenoid yang berperan sebagai antioksidan alami untuk melindungi tubuh dari kerusakan akibat stres oksidatif dan paparan sinar UV.<sup>2</sup>

Dalam bidang kosmetik, minyak alpukat berfungsi sebagai emolien yang dapat menembus lapisan epidermis, membantu menghidrasi kulit, memperbaiki skin barrier, dan mengurangi kehilangan air transepidermal (TEWL). Kandungan antioksidan dan antiinflamasi membuat minyak ini efektif dalam mengatasi kulit kering, eksim, dan psoriasis, serta mempercepat proses penyembuhan luka dengan merangsang sintesis kolagen. Sifat stabilitas termal yang tinggi juga menjadikan minyak alpukat pilihan yang ideal untuk memasak pada suhu tinggi, karena mempertahankan komposisi nutrisinya dan memiliki stabilitas oksidatif yang baik.<sup>2</sup>

### 2.5.3 Mekanisme Kerja Minyak Alpukat terhadap Kadar TNF- $\alpha$ dan TGF- $\beta$ Jaringan Kulit

Minyak alpukat berperan dalam meningkatkan hidrasi kulit serta memperbaiki kondisi *xerosis cutis*.<sup>37</sup> Minyak alpukat mengandung asam lemak tak jenuh, fitosterol, tokoferol (vitamin E), dan karotenoid yang berperan dalam menghambat jalur inflamasi yang dipicu oleh TNF- $\alpha$ , serta meningkatkan kadar TGF- $\beta$ , yang mendukung regenerasi dan perbaikan jaringan kulit.<sup>2</sup>

Peningkatan TNF- $\alpha$  dalam kondisi *xerosis cutis* berkontribusi terhadap inflamasi kronis dan degradasi skin barrier melalui induksi enzim *Matrix Metalloproteinases* (MMPs) yang merusak komponen struktural kulit seperti kolagen dan lipid epidermis. Akibatnya, kulit mengalami penipisan dan peningkatan *Transepidermal Water Loss* (TEWL) memperburuk dehidrasi dan inflamasi kulit.<sup>30</sup> Minyak alpukat diketahui memiliki sifat antiinflamasi yang dapat menghambat produksi TNF- $\alpha$ , sehingga mengurangi kadar MMPs serta memperbaiki homeostasis lipid epidermis yang penting dalam mempertahankan kelembapan kulit.<sup>24</sup>

Selain itu, minyak alpukat juga berkontribusi terhadap peningkatan kadar TGF- $\beta$  berperan dalam stimulasi sintesis kolagen, elastin, dan glikosaminoglikan seperti *hyaluronic acid* (HA) yang penting untuk retensi air di epidermis. TGF- $\beta$  merupakan faktor pertumbuhan utama yang berperan dalam proses regenerasi kulit dan pemulihan sawar

epidermis yang rusak akibat *xerosis cutis*.<sup>26</sup> Dengan demikian, peningkatan kadar TGF- $\beta$  menyebabkan terjadinya stimulasi proliferasi fibroblas dan keratinosit yang akan mempercepat regenerasi jaringan serta memperbaiki ketahanan mekanis kulit terhadap faktor lingkungan eksternal.

Minyak alpukat juga tidak hanya berperan sebagai emolien alami yang membantu mengembalikan lipid epidermis, tetapi juga memiliki efek antiinflamasi dan regeneratif melalui regulasi TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$ . Oleh karena itu, minyak alpukat dapat menjadi komponen utama dalam formulasi krim untuk *xerosis cutis* berat dengan mekanisme kerja yang menekan inflamasi sekaligus meningkatkan regenerasi kulit.

## 2.6 Urea

### 2.6.1 Definisi

Urea merupakan senyawa organik yang secara alami terdapat dalam kulit sebagai bagian dari *Natural Moisturizing Factor* (NMF). Senyawa ini memiliki peran utama dalam menjaga hidrasi kulit dengan menarik dan mempertahankan air di stratum korneum. Selain itu, urea sering digunakan dalam formulasi kosmetik dan dermatologis sebagai agen humektan dan keratolitik, tergantung pada konsentrasinya.<sup>10</sup>

### 2.6.2 Fungsi

Urea memiliki dua fungsi utama dalam perawatan kulit, yaitu sebagai humektan dan keratolitik. Pada konsentrasi rendah (2–12%), urea bertindak sebagai pelembap yang menarik air dari dermis ke epidermis serta dari lingkungan eksternal ke dalam kulit, jika kelembapan udara cukup tinggi. Hal ini membantu mengurangi kekeringan dan meningkatkan fleksibilitas kulit, sehingga sangat bermanfaat bagi penderita *xerosis cutis*.<sup>38</sup>

Sementara itu, pada konsentrasi yang lebih tinggi (>20%), urea berperan sebagai agen eksfoliasi dengan membantu melonggarkan ikatan antar korneosit, mempercepat pengelupasan sel kulit mati, serta meningkatkan permeabilitas kulit terhadap bahan aktif lainnya. Fungsi ini sering dimanfaatkan dalam terapi berbagai kondisi dermatologis seperti psoriasis dan ichthyosis.<sup>10</sup>

### 2.6.3 Mekanisme Kerja pada Kulit

Mekanisme kerja urea dalam menjaga hidrasi dan memperbaiki sawar kulit mencakup beberapa aspek penting. Pertama, urea membantu menstabilkan kadar air di stratum korneum dengan meningkatkan kapasitas retensi air kulit. Kedua, urea dapat meningkatkan kadar filaggrin, yaitu protein yang berperan dalam pembentukan *Natural Moisturizing Factor*, sehingga memperbaiki fungsi sawar kulit dan mengurangi *transepidermal water loss* (TEWL). Ketiga, urea memiliki efek antiinflamasi ringan yang dapat membantu meredakan iritasi dan

gatal pada kulit yang mengalami kekeringan parah.<sup>38</sup> Studi klinis menunjukkan bahwa penggunaan krim urea 10% secara signifikan dapat meningkatkan hidrasi kulit, mengurangi pruritus, serta memperbaiki struktur kulit pasien dengan *xerosis cutis*.<sup>10</sup>

## 2.7 Model Hewan (Tikus Wistar)

### 2.7.1 Kelebihan Model Tikus galur Wistar dalam Penelitian Kulit

Tikus galur Wistar (*Rattus norvegicus*) memiliki sejumlah kelebihan sebagai model hewan dalam penelitian kulit. Tikus ini memiliki anatomi dan fisiologi kulit yang relatif mirip dengan manusia, terutama dalam struktur epidermis dan dermis yang membuatnya ideal untuk penelitian topikal seperti uji efektivitas sediaan. Tikus galur Wistar mudah dipelihara, memiliki daya tahan tubuh baik, serta tingkat reproduksi cepat sehingga memudahkan ketersediaan sampel penelitian.<sup>9</sup>

Pemilihan tikus galur Wistar betina sebagai model hewan dalam penelitian *xerosis cutis* berat memberikan sejumlah keuntungan. Salah satu alasan utamanya adalah kesamaan fisiologis yang lebih mendekati kulit manusia dibandingkan dengan model hewan lainnya. Selain itu, faktor hormonal juga menjadi pertimbangan dalam pemilihan model ini. Hormon estrogen pada tikus betina berperan dalam metabolisme kulit, produksi lipid epidermis, serta pemulihan *skin barrier* semuanya berkontribusi terhadap hidrasi kulit dan perbaikan kondisi *xerosis cutis* berat.<sup>15</sup>

Studi juga menunjukkan bahwa respons kulit tikus betina terhadap aplikasi topikal lebih konsisten dibandingkan dengan tikus jantan cenderung memiliki variabilitas lebih tinggi akibat perbedaan kadar hormon. Dengan karakteristik ini, tikus galur Wistar Betina menjadi model hewan yang reliabel dan efisien untuk penelitian dermatologi, terutama dalam mengevaluasi efektivitas bahan aktif alami dalam sediaan krim untuk memperbaiki gangguan kulit seperti *xerosis cutis* berat.<sup>15,39</sup>

#### 2.7.2 Animal Model pada *Xerosis cutis* dengan SLS

*Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) merupakan surfaktan anionik yang banyak digunakan sebagai agen iritan untuk membentuk model hewan *xerosis cutis* maupun *irritant contact dermatitis* (ICD). Mekanisme utamanya adalah dengan mengganggu fungsi sawar kulit sehingga meningkatkan kehilangan air transepidermal (TEWL) dan memicu pelepasan mediator inflamasi. Kondisi ini menghasilkan gambaran klinis berupa eritema, skuama, penebalan kulit, serta sensasi gatal dan nyeri yang menyerupai *xerosis cutis* pada manusia.<sup>16</sup>

Dalam penelitian hewan, induksi dilakukan melalui aplikasi topikal SLS 5% pada kulit tikus atau mencit menggunakan *filter paper* atau *chamber* yang ditempelkan selama kurang lebih 24 jam. Paparan tersebut terbukti menimbulkan perubahan histologis maupun perilaku. Hewan percobaan menunjukkan tanda inflamasi kulit berupa eritema,

skuama, dan peningkatan ketebalan kulit yang dapat dievaluasi baik secara klinis maupun dengan ultrasonografi.<sup>16</sup>

Selain itu, terjadi perubahan perilaku sensorik berupa peningkatan sensitivitas terhadap stimulasi mekanik (allodynia) dan panas (hiperalgesia) yang disertai perilaku wiping sebagai respons nyeri yang lebih dominan dibanding scratching sebagai respons gatal. Respons terhadap pruritogen juga meningkat, di mana hewan yang diinduksi SLS memperlihatkan scratching lebih sering setelah penyuntikan histamin,  $\beta$ -alanine, atau BAM8-22 sehingga menunjukkan adanya hipersensitivitas kulit teriritasi.<sup>16</sup>

Model hewan dengan SLS penting karena mampu merepresentasikan disfungsi sawar kulit dan disregulasi sitokin proinflamasi, seperti TNF- $\alpha$  yang juga ditemukan pada xerosis cutis maupun dermatitis atopik. Namun, model ini memiliki keterbatasan karena tidak sepenuhnya menimbulkan pruritus spontan sebagaimana yang terjadi pada manusia, sehingga penggunaannya lebih sesuai untuk mempelajari interaksi antara rasa nyeri dan gatal serta mekanisme inflamasi kulit.<sup>16</sup>

## 2.8 Sediaan Krim

### 2.8.1 Definisi dan Karakteristik

Krim didefinisikan sebagai sediaan farmasi atau kosmetik berbentuk emulsi yang memiliki viskositas tinggi, terdiri dari minyak dan air dalam berbagai proporsi. Dalam farmasi, krim digunakan untuk mengantarkan bahan aktif ke kulit dan memberikan efek pelembap atau terapeutik. Krim umumnya memiliki tekstur lebih ringan dibandingkan salep, mudah diaplikasikan, serta cepat menyerap tanpa meninggalkan rasa lengket.<sup>40</sup>

Karakteristik krim bergantung pada komposisi bahan aktif dan eksipiennya. Beberapa bahan utama dalam formulasi krim antara lain emolien (misalnya lanolin, petrolatum), humektan (seperti gliserin), pengemulsi, dan pengawet untuk menjaga kestabilan produk. Selain itu, krim harus memiliki pH yang sesuai dengan kulit (sekitar 4,5-6,5) agar tidak menyebabkan iritasi.<sup>40</sup>

### 2.8.2 Jenis Krim

Krim dapat diklasifikasikan berdasarkan jenis emulsinya, yaitu krim minyak dalam air (O/W) dan krim air dalam minyak (W/O). Krim O/W memiliki fase air yang lebih dominan, sehingga teksturnya lebih ringan, mudah menyerap, dan tidak meninggalkan rasa berminyak di kulit. Krim jenis ini sering digunakan sebagai pelembap ringan atau produk kosmetik sehari-hari, terutama untuk kulit normal hingga berminyak karena memberikan hidrasi tanpa meninggalkan residu berminyak.<sup>40</sup>

Sebaliknya, krim W/O memiliki fase minyak yang lebih dominan, sehingga lebih efektif dalam mengurangi *transepidermal water loss* (TEWL) dan menjaga kelembapan kulit dalam jangka waktu yang lebih lama. Krim jenis ini lebih cocok untuk kulit kering, sensitif, atau mengalami *xerosis cutis*, karena membentuk lapisan pelindung yang membantu memperbaiki sawar kulit. Oleh karena itu, krim W/O sering digunakan dalam formulasi krim terapi, seperti untuk perawatan dermatitis, eksim, atau kondisi kulit yang memerlukan hidrasi intensif.<sup>40</sup>



## BAB III

### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

#### 3.1 Kerangka Teori

Paparan 5% *sodium lauryl sulfate* (SLS) pada tikus menginduksi gangguan pada lipid stratum korneum yang menyebabkan peningkatan *transepidermal water loss* (TEWL). Kehilangan air yang berlebihan dari epidermis ini menyebabkan kerusakan sawar kulit dan memicu respons inflamasi. Salah satu faktor utama dalam mekanisme ini adalah produksi radikal bebas (ROS) yang menginduksi stres oksidatif pada sel keratinosit dan fibroblas.<sup>31,41</sup> Sebagai respons terhadap stres oksidatif tersebut, terjadi aktivasi jalur NF- $\kappa$ B dan STAT3 yang mendorong peningkatan kadar sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-6. TNF- $\alpha$  juga meningkatkan permeabilitas sawar kulit dan menginduksi aktivitas enzim *Matrix Metalloproteinase* (MMP), terutama MMP-2 dan MMP-9. Aktivasi MMP menyebabkan degradasi kolagen dan elastin, sehingga memperparah kerusakan struktur kulit pada kondisi *xerosis cutis*.<sup>17,25,35</sup>

Di sisi lain, stres oksidatif yang berlebihan juga menghambat proses regeneratif kulit. Dalam kondisi normal, Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) berikatan dengan reseptor TGF- $\beta$ RII mengaktifasi jalur Smad2/3, serta merangsang proliferasi fibroblas dan keratinosit, serta sintesis hyaluronic acid dan kolagen. Namun, pada kondisi *xerosis cutis* berat kadar

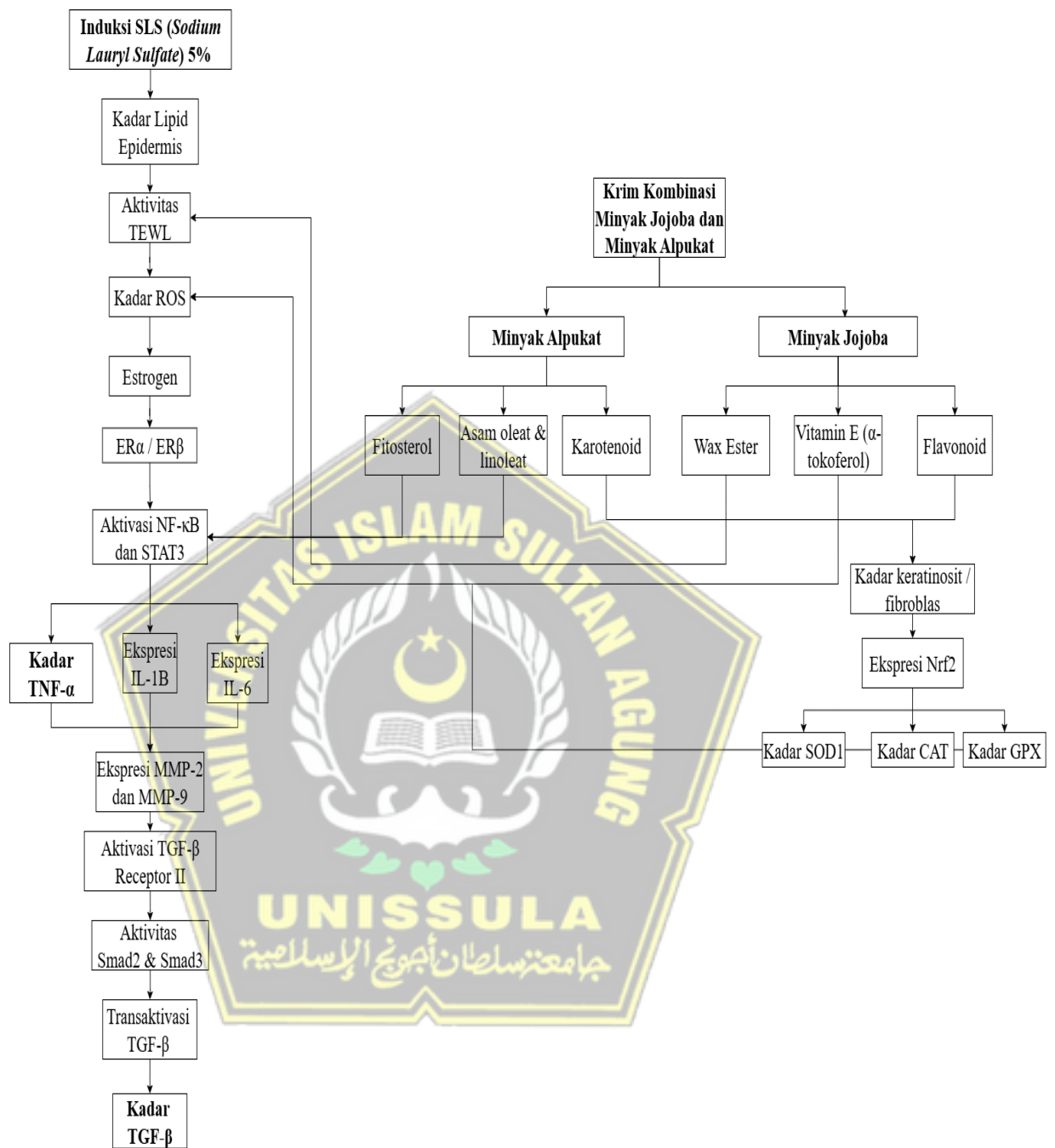
TGF- $\beta$  menurun, sehingga jalur Smad terganggu. Akibatnya, terjadi hambatan dalam regenerasi epidermis dan peradangan semakin parah.<sup>12,26,42</sup>

Sebagai solusi, krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat telah terbukti memiliki efek antiinflamasi dan regeneratif pada kulit *xerosis cutis*. Minyak jojoba mengandung flavonoid, fenolik, dan tokoferol (Vitamin E) yang bekerja menekan kadar TNF- $\alpha$  dan menurunkan aktivitas MMP-9, sehingga mengurangi inflamasi dan mencegah degradasi kolagen. Minyak alpukat kaya akan fitosterol, karotenoid, asam oleat, dan linoleat, berfungsi meningkatkan kadar TGF- $\beta$ , mengaktivasi jalur Smad2/3, serta memperkuat regenerasi kulit melalui peningkatan sintesis kolagen dan *hyaluronic acid*.<sup>17,20,21,35,43</sup>

Selain efek antiinflamasi dan regeneratif, kombinasi kedua minyak tersebut juga memiliki efek antioksidan. Mekanismenya melibatkan aktivasi faktor transkripsi Nrf2 yang kemudian meningkatkan ekspresi enzim antioksidan utama seperti *Superoxide Dismutase* (SOD1), *Catalase* (CAT), dan *Glutathione Peroxidase* (GPX). Enzim-enzim ini berperan penting dalam menetralkan ROS, melindungi sel kulit dari kerusakan oksidatif, dan mendukung pemulihan jaringan pada kondisi *xerosis cutis*.<sup>17,20,21,35,43</sup>

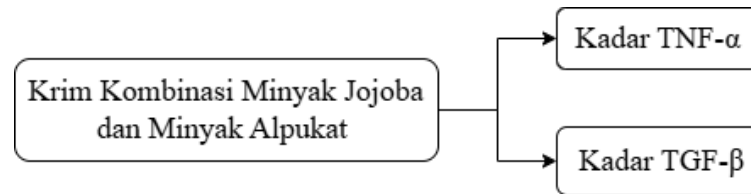
Dengan demikian, kombinasi minyak jojoba dan alpukat berkontribusi terhadap perbaikan *xerosis cutis* melalui penekanan jalur inflamasi (NF- $\kappa$ B, STAT3, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), peningkatan mekanisme regeneratif (TGF- $\beta$ , Smad2/3), serta aktivasi sistem antioksidan (Nrf2, SOD1, CAT, GPX). Penelitian lanjutan tetap diperlukan untuk memperkuat pemahaman mengenai efektivitas mekanisme ini dalam aplikasi klinis.





**Gambar 3.1** Kerangka Teori.

### 3.2 Kerangka Konsep



**Gambar 3.2** Kerangka Konsep.

### 3.3 Hipotesis

Krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat berpengaruh terhadap kadar TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  jaringan kulit tikus betina galur Wistar model *xerosis cutis* berat.



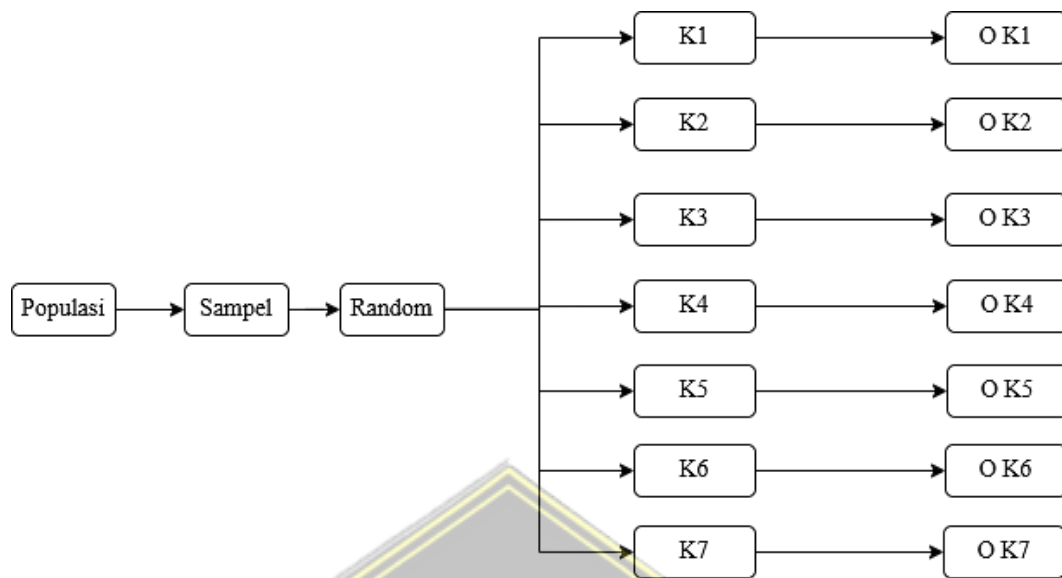
## BAB IV

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian adalah *post-test only control group design* dapat disusun berdasarkan pendekatan pada penelitian hewan model yang digunakan dalam studi dermatologi dan inflamasi.<sup>44</sup> Dalam rancangan ini, penelitian bertujuan mengevaluasi pengaruh sediaan krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat terhadap kadar TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  pada kondisi *xerosis cutis* berat.

Dalam rancangan ini, tikus akan dikelompokkan menjadi beberapa kelompok perlakuan: kelompok kontrol normal, kelompok kontrol negatif (tanpa perlakuan), kontrol positif (diberikan perlakuan dengan krim *gold standard*), dan beberapa kelompok perlakuan dengan sediaan krim kombinasi pada konsentrasi berbeda.



**Gambar 4.1** Skema Rancangan Penelitian.

- a. **K1 (kontrol normal):** Tikus Wistar betina tanpa induksi *xerosis cutis* berat dan tanpa pengolesan krim.
- a. **K2 (kontrol negatif) :** Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* berat diberi pakan standar dan minum aquades yang diolesi basis krim.
- b. **K3 (kontrol positif):** Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* berat dengan diolesi *gold* standar urea 10%.
- c. **K4 (perlakuan 1):** Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* berat diberi krim minyak jojoba konsentrasi 7,5%.
- d. **K5 (perlakuan 2):** Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* berat yang diolesi krim minyak alpukat konsentrasi 20%.
- e. **K6 (perlakuan 3):** Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* berat diolesi krim ekstrak minyak jojoba 7,5% dan minyak alpukat 20 %.

- f. **K7 (perlakuan 4):** Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* berat diolesi krim dengan dosis 50% dari kelompok 6, yaitu minyak jojoba 3,75% dan minyak alpukat 10%.

Kelompok K1 berfungsi sebagai kontrol normal digunakan untuk mengamati kondisi kulit tanpa adanya induksi *xerosis cutis* atau perlakuan topikal sebagai dasar perbandingan untuk melihat sejauh mana induksi *xerosis cutis* dan intervensi yang diberikan dapat memengaruhi struktur dan fungsi kulit.

Kelompok K2, digunakan melihat perkembangan alami *xerosis cutis* tanpa perlakuan. Jika kondisi kulit pada K2 tetap kering dan tidak menunjukkan perbaikan, maka perbaikan pada kelompok lain dapat disimpulkan sebagai hasil dari terapi yang diberikan.<sup>39</sup>

Kelompok K3 digunakan sebagai kontrol positif dengan perlakuan krim urea 10% yang telah dikenal sebagai terapi standar dalam mengatasi *xerosis cutis*. Urea 10% bekerja dengan meningkatkan retensi air di stratum korneum dan mempercepat regenerasi epidermis. Dasar penentuan dosis untuk kelompok tersebut berdasarkan studi sebelumnya yang menunjukkan bahwa penggunaan krim urea 10% dapat meningkatkan fleksibilitas kulit dan mengurangi kekeringan yang berlebihan.<sup>10</sup>

Kelompok K4 mendapatkan perlakuan minyak jojoba 7,5% dan Kelompok K5 mendapatkan perlakuan minyak alpukat 20%. Kelompok K6 mendapatkan perlakuan berupa krim kombinasi minyak jojoba 7,5% dan minyak alpukat 20%, sedangkan kelompok K7 menerima krim dengan dosis

50% dari kelompok 6, yaitu minyak jojoba 3,75% dan minyak alpukat 10%. Kedua kelompok ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh kombinasi minyak dalam mengurangi inflamasi dan meningkatkan hidrasi kulit.<sup>20,21</sup>

Dengan membandingkan kelompok kontrol dan perlakuan ini, penelitian bertujuan untuk menentukan formulasi yang paling optimal serta mengevaluasi pengaruh kombinasi minyak jojoba serta minyak alpukat dalam memperbaiki kondisi *xerosis cutis* berat dibandingkan dengan terapi standar urea 10%.

## 4.2 Variabel Penelitian

### 4.2.1 Variabel Independen

Variabel independen dalam penelitian ini adalah pemberian krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat.

### 4.2.2 Variabel Dependen

1. Kadar *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ )
2. Kadar *Transforming Growth Factor-beta* (TGF- $\beta$ )

### 4.2.3 Variabel Prokondisi

Pemberian 5% *sodium lauryl sulfate* (SLS) di kulit tikus galur Wistar betina sebagai induksi *xerosis cutis*.

### 4.3 Definisi Operasional

#### 4.3.1 Kadar TNF- $\alpha$

Merupakan kadar *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) diukur dalam jaringan kulit tikus setelah perlakuan dengan krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat. Pengukuran dilakukan menggunakan metode ELISA di *Integrated Biomedic Laboratories* FK Unissula Semarang.<sup>17,45</sup>

Satuan : ng/L

Skala : Rasio

#### 4.3.2 Kadar TGF- $\beta$

Merupakan kadar *Transforming Growth Factor-beta* (TGF- $\beta$ ) dalam jaringan kulit tikus diukur setelah perlakuan dengan krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat. Pengukuran dilakukan menggunakan metode ELISA di *Integrated Biomedic Laboratories* FK Unissula Semarang. Indikator keberhasilannya adalah peningkatan kadar TGF- $\beta$  setelah perlakuan dibandingkan sebelum perlakuan.<sup>11,18</sup>

Satuan : ng/L

Skala : Rasio

#### 4.3.3 Krim Kombinasi Minyak Jojoba dan Minyak Alpukat

Merupakan krim yang diformulasikan dengan minyak jojoba 7,5% dan minyak alpukat 20% serta minyak jojoba 3,75% dan minyak alpukat 10% yang dioleskan pada kulit tikus.<sup>20,21</sup> Krim diperoleh di PT Sinergi Multi

Lestarindo Tbk dengan krim basis *Raw Material Cosmetical Grade* add 100%. Pemberian krim dilakukan 2 kali sehari selama 14 hari.<sup>31</sup>

Satuan : mg

Skala : Ordinal

#### 4.4 Subjek Penelitian dan Sampel Penelitian

##### 4.4.1 Populasi dan Sampel

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus galur Wistar Betina (*Rattus norvegicus*) yang sehat dan memiliki rentang berat badan antara 200–250 gram berusia 10–12 minggu. Tikus yang digunakan dalam penelitian ini merupakan individu sehat tanpa adanya kelainan kulit, yang diperoleh dari fasilitas laboratorium hewan percobaan milik *Integrated Biomedical Laboratories Fk Unissula*.

Tikus-tikus tersebut dirawat dengan diberi pakan berupa pelet bravo 512 dan aquades, serta dipelihara dalam lingkungan dengan suhu terkontrol antara 20°C hingga 26°C. Pemeliharaan dilakukan dengan memperhatikan ventilasi dan pencahayaan yang optimal untuk menjaga kondisi kesehatan hewan tetap stabil. Sebelum dilakukan perlakuan penelitian, tikus menjalani proses adaptasi selama 7 hari guna memastikan respons fisiologis yang stabil sebelum intervensi dimulai.<sup>9,31,46</sup>

#### 4.4.2 Besar Sampel

Besar sampel dihitung menggunakan rumus Federer untuk penelitian eksperimental.<sup>47</sup> Adapun rumusnya sebagai berikut:

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

$$(7-1)(n-1) \geq 15$$

$$6n-6 \geq 15$$

$$6n \geq 21$$

$$n \geq 3,5$$

$$n \geq 4$$

Keterangan:

- $t$  = jumlah kelompok perlakuan
- $r$  = jumlah replikasi per kelompok

Berdasarkan hasil perhitungan, jumlah minimum sampel yang dibutuhkan adalah sebanyak 28 ekor tikus Wistar. Namun, untuk mengantisipasi potensi kehilangan sampel selama proses penelitian, maka jumlah tikus pada setiap kelompok ditambahkan satu ekor. Oleh karena itu, total keseluruhan tikus yang digunakan dalam penelitian ini berjumlah 35 ekor.<sup>47</sup>

Dengan demikian, jumlah sampel minimal yang digunakan dalam penelitian ini adalah 35 ekor tikus galur Wistar, dengan masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Jumlah ini dipilih untuk memastikan keandalan hasil penelitian sesuai dengan standar eksperimental yang berlaku.<sup>47</sup>

#### 4.4.3 Cara Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *simple random sampling*, hewan uji dipilih secara acak dari populasi yang memenuhi kriteria penelitian. Metode ini memastikan setiap individu dalam populasi memiliki peluang yang sama untuk dipilih sebagai sampel, sehingga meminimalkan bias dalam penelitian.<sup>47</sup>

#### 4.4.4 Kriteria Inklusi

Tikus galur Wistar Betina yang telah beradaptasi di laboratorium selama 7 hari.

#### 4.4.5 Kriteria Eksklusi

Tikus galur Wistar Betina tidak mengalami kondisi *xerosis cutis* setelah diinduksi 5% *sodium lauryl sulfate* (SLS) selama 9 hari.

#### 4.4.6 Dropout

Tikus dikeluarkan dari penelitian apabila:

1. Mati selama proses penelitian.
2. Mengalami kondisi kulit yang tidak dapat dievaluasi akibat luka atau infeksi sekunder.

## 4.5 Alat dan Bahan Penelitian

### 4.5.1 Alat

- **Alat untuk Pemeliharaan dan Persiapan Hewan Coba**

1. Kandang tunggal yang terbuat dari material polikarbonat dan dilengkapi dengan sistem ventilasi yang memadai.
2. Wadah untuk air minum dan pakan terbuat dari bahan stainless steel yang tahan korosi.
3. Alat pencukur manual atau mesin pencukur digunakan untuk membersihkan area kulit yang akan diaplikasikan krim.

- **Peralatan Aplikasi Topikal dan Pengambilan Sampel Jaringan**

1. Spatula steril digunakan untuk mengaplikasikan sediaan pada permukaan kulit.
2. Pisau bedah dimanfaatkan untuk insisi atau pengambilan jaringan secara presisi.
3. Gunting bedah digunakan untuk memotong jaringan sesuai kebutuhan.
4. Pinset anatomi berfungsi untuk memegang atau memanipulasi jaringan selama prosedur.
5. Penyimpanan dilakukan di freezer bersuhu rendah ( $-20^{\circ}\text{C}$  hingga  $-80^{\circ}\text{C}$ ) guna mempertahankan integritas sampel biologis.
6. Sampel jaringan disimpan dalam cryotube untuk menjaga stabilitasnya sebelum analisis.

7. *Skin analyzer.*

- **Peralatan Proses Homogenisasi dan Preparasi Sampel:**

1. Alat *homogenizer* digunakan untuk menghancurkan dan mencampur jaringan sehingga menjadi larutan homogen.
2. *Centrifuge* digunakan untuk memisahkan komponen sampel jaringan melalui proses sentrifugasi.
3. Mikropipet dengan volume kerja antara 10 hingga 1000  $\mu\text{L}$  beserta tipnya digunakan untuk pengambilan dan pemindahan larutan secara presisi.

- **Peralatan Elisa:**

1. Kit ELISA merk BT Lab®, diperoleh melalui distributor Indo Lab®, digunakan untuk mengukur kadar TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  sesuai prosedur pabrikan.
2. Pembaca mikrotiter ELISA Thermo Fisher Scientific Multiskan™ FC, digunakan untuk mengukur absorbansi pada panjang gelombang 450 nm.
3. Pencuci mikrotiter otomatis BioTek ELx50, digunakan untuk mencuci pelat selama proses ELISA.
4. Mikropipet presisi Eppendorf Research® Plus, digunakan untuk pengambilan dan penambahan volume reagen secara akurat.
5. Inkubator khusus ELISA dengan suhu kerja 37°C berfungsi untuk menjaga kestabilan reaksi enzimatis selama inkubasi.

6. *Vortex mixer* digunakan untuk mencampur larutan reagen agar homogen sebelum digunakan.
7. Komputer yang dilengkapi perangkat lunak analisis seperti SoftMax® Pro, Gen5™, atau GraphPad Prism digunakan untuk mengolah dan menganalisis data absorbansi hasil pembacaan ELISA.

#### 4.5.2 Bahan

- **Penelitian Hewan dan Formulasi:**

1. Tikus Wistar Betina 200-250 gram.
2. Induksi 5% *sodium lauryl sulfate* (SLS).
3. Pakan standar Bravo merek 512.

- **Formulasi Krim:**

1. Minyak Jojoba 7,5% (K4)
2. Minyak Alpukat 20% (K5)
3. Kombinasi minyak jojoba 7,5% dan minyak alpukat 20% (K6)
4. Krim dengan dosis 50% dari kelompok 6, yaitu minyak jojoba 3,75% dan minyak alpukat 10% (K7)

5. Krim basis *Raw Material Cosmetics* dari PT. Derma Elok Farma: Aqua, Bisabolol, Sodium Lauryl Sulfate, Cetareth-20, BHT, Disodium EDTA, Tocopheryl Acetate, Hydrolyzed Jojoba Esters, Citric Acid, Aloe Barbadensis Leaf Juice, Ethylhexylglycerin, Sodium Sulfite, Allantoin, Stearyl Alcohol, Sodium Metabisulfite, Cetearyl Alcohol, Glyceryl Stearate, Paraffinum

Liquidum, Niacinamide, Cetyl Alcohol, Sodium Cetearyl Sulfate, Butylene Glycol.

- **Bahan Analisis Elisa**

1. Sampel jaringan kulit pascaperlakuan.
2. Kit ELISA spesifik untuk TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  (BT Lab®, distributor Indo Lab®).
3. Komponen kit ELISA:
  - Antibodi primer dan sekunder spesifik (sudah tersedia dalam kit).
  - Substrat TMB (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine).
  - Larutan buffer PBS (Phosphate-Buffered Saline).
4. Aquadest steril.

#### **4.6 Prosedur Penelitian**

##### **4.6.1 Etik Penelitian**

Penelitian ini menggunakan hewan coba dan dilaksanakan sesuai dengan standar etika yang ketat. Sebelum pelaksanaan, protokol penelitian telah mendapatkan persetujuan dari komite etik hewan. Selama penelitian, penanganan tikus dilakukan dengan memperhatikan kesejahteraan dan kenyamanan hewan. Selain itu, prosedur analisis jaringan dilakukan setelah pemberian anestesi guna memastikan bahwa tikus tidak mengalami rasa sakit. Permohonan persetujuan etik diajukan kepada Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

#### 4.6.2 Persiapan Hewan Uji

Hewan uji yang memenuhi kriteria inklusi dipilih menggunakan metode simple random sampling, dengan total 35 ekor tikus galur Wistar betina yang didistribusikan secara acak ke dalam 7 kelompok. Setiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus, mencakup kelompok kontrol negatif, kontrol positif, kontrol normal, dan 4 kelompok perlakuan. Sebelum perlakuan dimulai, tikus menjalani tahap adaptasi selama tujuh hari untuk memastikan respons fisiologis yang stabil terhadap lingkungan penelitian.

Sebanyak 35 ekor tikus galur Wistar betina dikondisikan terlebih dahulu di *Integrated Biomedic Laboratories* FK Unissula Semarang guna memastikan kondisi tetap stabil sebelum penelitian dimulai. Selama masa pemeliharaan, tikus diberikan pakan standar merek Bravo 512 serta air putih dalam jumlah yang sama setiap hari, untuk memastikan kebutuhan nutrisi dan hidrasi tetap terpenuhi.

#### 4.6.3 Dosis dan Formulasi Krim

Tabel 4.1 Formulasi Krim.

| Formula | Bahan                                                         | Jojoba Oil (g)       | Avocado Oil (g)    |
|---------|---------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|
| F1      | Krim basis dari <i>Raw Material Cosmetical Grade</i> add 100% | 7,5%. <sup>21</sup>  | -                  |
| F2      | Krim basis dari <i>Raw Material Cosmetical Grade</i> add 100% | -                    | 20%. <sup>20</sup> |
| F3      | Krim basis dari <i>Raw Material Cosmetical Grade</i> add 100% | 7,5%. <sup>21</sup>  | 20%. <sup>20</sup> |
| F4      | Krim basis dari <i>Raw Material Cosmetical Grade</i> add 100% | 3,75%. <sup>21</sup> | 10%. <sup>20</sup> |

Bahan-bahan yang digunakan dalam formulasi ini meliputi Aqua, Bisabolol, Sodium Lauryl Sulfate, Cetareth-20, BHT, Disodium EDTA, Tocopheryl Acetate, Hydrolyzed Jojoba Esters, Citric Acid, Aloe Barbadensis Leaf Juice, Ethylhexylglycerin, Sodium Sulfite, Allantoin, Stearyl Alcohol, Sodium Metabisulfite, Cetearyl Alcohol, Glyceryl Stearate, Paraffinum Liquidum, Niacinamide, Cetyl Alcohol, Sodium Cetearyl Sulfate, Butylene Glycol. Semua bahan tersebut diperoleh dari bahan baku berkualitas kosmetik (*Raw Material Cosmetical Grade*) dari PT. Derma Elok Farma.<sup>48</sup> Kemudian ditambahkan minyak jojoba 7,5% (F1), minyak alpukat 20% (F2), dan kombinasi krim ekstrak minyak alpukat 20% dan minyak jojoba 7,5% (F3), serta krim ekstrak minyak alpukat 10% dan minyak jojoba 3,75% (F4).<sup>20,21</sup>

#### 4.6.4 Prosedur Pembuatan Krim

##### 1. Pencampuran Fase Minyak

Proses formulasi dimulai dengan pencampuran bahan-bahan dalam fase minyak yang terdiri dari Stearyl Alcohol, Cetearyl Alcohol, Glyceryl Stearate, Paraffinum Liquidum, dan Cetyl Alcohol. Campuran fase minyak kemudian dipanaskan hingga mencapai suhu 70°C agar meleleh dan tercampur secara homogen.<sup>20</sup>

##### 2. Pencampuran Fase Air

Sementara itu, fase air yang terdiri dari Aqua, Bisabolol, Sodium Lauryl Sulfate, Cetareth-20, BHT, Disodium EDTA, Tocopheryl Acetate, Citric Acid, Aloe Barbadensis Leaf Juice,

Ethylhexylglycerin, Sodium Sulfite, Allantoin, Sodium Metabisulfite, Niacinamide, dan Butylene Glyco dipanaskan secara terpisah pada suhu yang sama (70°C) hingga larut sepenuhnya.<sup>20</sup>

### 3. Penggabungan Fase Minyak dan Air

Setelah kedua fase mencapai homogenitas, fase air ditambahkan secara perlahan ke dalam fase minyak sambil diaduk menggunakan mixer dengan kecepatan sedang, sehingga membentuk emulsi yang stabil.<sup>20</sup>

### 4. Penambahan Ekstrak

Pada tahap akhir, krim yang mengandung minyak jojoba 7,5% atau minyak alpukat 20% dan krim yang mengandung kombinasi ekstrak minyak jojoba 7,5% dan minyak alpukat 20%, serta krim dengan ekstrak minyak jojoba 3,75% dan minyak alpukat 10% ditambahkan ke dalam emulsi pada suhu di bawah 40°C untuk menjaga stabilitas bahan aktif. Setelah itu, campuran diaduk hingga tercampur secara homogen.<sup>20,21</sup>

### 5. Pengujian Fisik Krim

Formula krim yang telah terbentuk kemudian diuji secara fisik untuk memastikan kualitasnya, dengan parameter uji meliputi homogenitas, viskositas, pH (5,5–7,0), daya sebar, daya lekat, dan stabilitas. Dengan komposisi yang telah disesuaikan, krim ekstrak ini diharapkan memiliki karakteristik optimal dalam menjaga hidrasi kulit serta membantu memperbaiki kondisi *xerosis cutis* berat.<sup>19–21</sup>

#### 4.6.5 Proses Perlakuan dan Induksi *Xerosis cutis* Berat

##### 1. Persiapan Hewan Uji

- Cukur bagian kulit punggung tikus  $2 \times 2$  cm ( $4 \text{ cm}^2$ ) menggunakan alat cukur elektrik, hindari luka pada kulit.<sup>16</sup>

##### 2. Induksi *Xerosis cutis*

- Siapkan larutan *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) 5% (w/v) dalam akuades steril.
- Oleskan larutan SLS 5% sebanyak 100  $\mu\text{L}$  secara merata ke area kulit punggung menggunakan aplikator mikropipet atau kapas steril.
- Aplikasi dilakukan satu kali sehari pada waktu yang sama selama 9 hari berturut-turut.
- Tikus K2–K7 diinduksi hingga mencapai skor derajat 3 *xerosis cutis*.<sup>16</sup>

##### 3. Observasi Perubahan Kulit

Pantau perubahan kulit tikus setiap hari untuk melihat tanda-tanda *xerosis cutis* berat dengan skoring berikut :

- Skor 0 menunjukkan tidak ada kulit kering.
- Skor 1 menunjukkan *xerosis cutis* ringan.
- Skor 2 menunjukkan *xerosis cutis* sedang
- Skor 3 menunjukkan *xerosis cutis* berat.

- Skor 4 menunjukkan *xerosis cutis* ekstrem yang ditandai dengan kekasaran kulit lanjut, peradangan, sisik besar, dan pecah-pecah.

20,41

Pada derajat 3 (*severe*), *xerosis cutis* menunjukkan kondisi yang cukup parah dengan tanda-tanda klinis yang jelas. *Scaling* atau pengelupasan kulit terjadi dalam intensitas yang tinggi, di mana kulit tampak sangat kering, kasar, dan ditutupi oleh sisik yang tebal dan menyebar luas. Kondisi ini menyebabkan kulit kehilangan kelembapan secara signifikan, sehingga meningkatkan risiko iritasi dan ketidaknyamanan. Selain itu, *fissures/rhagades* atau retakan pada kulit mulai terlihat lebih dalam dan tampak jelas, menandakan adanya kerusakan struktural pada epidermis. Retakan ini tidak hanya memperburuk kekeringan, tetapi juga berpotensi menimbulkan rasa nyeri dan meningkatkan risiko inflamasi jika tidak segera ditangani. Sementara itu, *erythema* atau kemerahan kulit semakin meluas dan tampak lebih intens, mengindikasikan adanya proses inflamasi yang signifikan. Kulit menjadi lebih sensitif, terasa panas, dan terkadang disertai rasa gatal yang mengganggu. Pada tahap ini, sawar kulit mengalami gangguan yang serius, sehingga membutuhkan perawatan yang lebih intensif.<sup>10</sup>

| Objective signs (physician's assessment) |                                                                                   |                                                                                   |                                                                                   |                                                                                    |                                                                                     |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          | 0 (none)                                                                          | 1 (mild)                                                                          | 2 (moderate)                                                                      | 3 (severe)                                                                         | 4 (very severe)                                                                     |
| Scaling                                  |  |  |  |  |  |
| Fissures/rhagades                        |  |  |  |  |  |
| Erythema                                 |  |  |  |  |  |

**Gambar 4.2** Skor *Xerosis cutis* Berdasarkan Visual.<sup>10</sup>

#### 4. Pengukuran Kulit dengan *Skin Analyzer*

Pengukuran hidrasi kulit dilakukan menggunakan perangkat *skin analyzer* sebagai metode non-invasif untuk menilai derajat kekeringan kulit secara kuantitatif. Perangkat ini bekerja dengan prinsip pengukuran konduktansi atau kapasitansi listrik yang mencerminkan kadar air dalam lapisan stratum korneum. Prosedur pengukuran dilakukan secara konsisten setiap hari pada waktu yang sama untuk meminimalkan variasi lingkungan dan hasil.<sup>33</sup>

Langkah-langkah pengukuran dengan *skin analyzer* adalah sebagai berikut:

1. Pastikan permukaan kulit punggung tikus dalam kondisi bersih dan kering sebelum dilakukan pengukuran.
2. Kalibrasi perangkat *skin analyzer* sesuai dengan petunjuk pabrikan.

3. Letakkan *probe skin analyzer* secara tegak lurus dan lembut di permukaan kulit punggung tikus, tepat pada area yang telah dicukur dan mengalami induksi *xerosis cutis* berat.
4. Tahan *probe* pada posisi tersebut selama beberapa detik hingga perangkat menunjukkan hasil pembacaan kadar hidrasi.
5. Penilaian kondisi kulit dilakukan sebanyak dua kali, yaitu pada hari ke-9 dan hari ke-16
6. Lakukan pengukuran pada area yang sama setiap harinya untuk memastikan konsistensi data longitudinal.<sup>16</sup>

#### 4.6.6 Prosedur Pengolesan Krim

1. Pengolesan krim dilakukan setelah masa induksi *xerosis cutis* selesai pada hari ke-9.
2. Krim dioleskan mulai hari ke-9 sampai hari ke-22 (selama 14 hari).
3. Area aplikasi adalah kulit punggung tikus yang telah dicukur dengan ukuran  $2 \times 2$  cm ( $4 \text{ cm}^2$ ).
4. Krim diberikan pada kelompok
  - K2: Krim dengan urea 10%
  - K3: Basis krim
  - K4: Krim jojoba 7,5%
  - K5: Krim alpukat 20%
  - K6: Krim basis dengan minyak jojoba 7,5% dan minyak alpukat 20%

- K7: Krim basis dengan minyak jojoba 3,75% dan minyak alpukat 10%
5. Pengolesan dilakukan menggunakan aplikator steril.
  6. Dosis yang diberikan adalah 0,2 gram per aplikasi.
  7. Frekuensi pengolesan: 2 kali sehari (pagi dan sore) dengan interval  $\pm 12$  jam.
  8. Setelah 14 hari perlakuan krim, sampel jaringan kulit diambil pada hari ke-23 (hari ke-15 setelah perlakuan krim) untuk analisis kadar TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$ .<sup>49</sup>

#### 4.6.7 Pengambilan Sampel Jaringan

1. Prosedur Pengambilan Jaringan Kulit dari Tikus
  - Pengambilan sampel jaringan kulit dari tikus dilakukan setelah proses euthanasia menggunakan metode anestesi terminal dengan pemberian xylazine dan ketamin secara intramuskular, sebagaimana dijelaskan dalam penelitian terdahulu.<sup>14</sup>
  - Setelah dipastikan tidak ada respons terhadap rangsangan nyeri, area kulit yang akan diambil dicukur untuk menghilangkan bulu, lalu dibersihkan dengan etanol 70% guna meminimalkan risiko kontaminasi.
  - Pengambilan jaringan dilakukan dengan eksisi menggunakan skalpel steril, dengan ukuran standar 1 cm  $\times$  1 cm, mencakup lapisan epidermis dan dermis.<sup>50</sup>

## 2. Homogenisasi Jaringan Kulit

- Jaringan kulit dihomogenisasi menggunakan homogenizer dalam larutan buffer lisis (PBS pH 7.4) yang mengandung inhibitor protease untuk mencegah degradasi protein.

## 3. Sentrifugasi dan Klarifikasi

- Homogenat jaringan disentrifugasi pada  $10.000 \times g$  selama 15–20 menit pada  $4^{\circ}\text{C}$  untuk memperoleh supernatan yang mengandung protein larut.
- Supernatan ini digunakan sebagai specimen yang akan dianalisis kadar  $\text{TNF-}\alpha$  dan  $\text{TGF-}\beta$  menggunakan metode ELISA.

### 4.6.8 Prosedur Pemeriksaan Tumor Necrosis Faktor-alpha ( $\text{TNF-}\alpha$ )

#### 1. Preparasi Sampel untuk $\text{TNF-}\alpha$

- Supernatan hasil ekstraksi jaringan kulit diencerkan dalam *buffer* ELISA untuk menyesuaikan dengan rentang deteksi kit ELISA.
- Sampel diinkubasi pada suhu  $4^{\circ}\text{C}$  selama 2 jam dengan agitasi ringan untuk meningkatkan kestabilan protein.

#### 2. Pelapisan *Plate* ELISA

- *Plate* ELISA dilapisi dengan antibodi primer spesifik untuk  $\text{TNF-}\alpha$  dan diinkubasi sesuai protokol kit ELISA.

### 3. Penambahan Sampel

- Supernatan jaringan ditambahkan ke dalam sumur *plate* ELISA, bersamaan dengan larutan standar TNF- $\alpha$  untuk pembuatan kurva standar.

### 4. Inkubasi

- *Plate* diinkubasi pada suhu kamar atau 37°C untuk memastikan reaksi antigen-antibodi optimal.

### 5. Reaksi Substrat

- Substrat enzim (TMB, 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine) ditambahkan untuk memulai reaksi warna.
- Intensitas warna yang terbentuk menunjukkan kadar TNF- $\alpha$  dalam sampel.

### 6. Pembacaan Absorbansi

- Warna yang terbentuk di setiap sumur plate ELISA diukur menggunakan microplate reader pada panjang gelombang 450 nm.

### 7. Analisis Data

- Data absorbansi dibandingkan dengan kurva standar untuk menentukan kadar konsentrasi TNF- $\alpha$  dalam jaringan kulit.<sup>17,45</sup>

#### 4.6.9 Prosedur Pemeriksaan Transforming Growth Factor-beta (TGF- $\beta$ )

##### 1. Preparasi Sampel untuk TGF- $\beta$

- Supernatan hasil ekstraksi jaringan kulit diencerkan dalam *buffer* ELISA untuk menyesuaikan dengan rentang deteksi kit ELISA.
- Sampel diproses dengan aktivasi asam (misalnya HCl 1N selama 10 menit pada suhu kamar) untuk mengonversi TGF- $\beta$  laten menjadi bentuk aktif sebelum analisis.

##### 2. Pelapisan Plate ELISA

- *Plate* ELISA dilapisi dengan antibodi primer spesifik untuk TGF- $\beta$  dan diinkubasi sesuai protokol kit ELISA.

##### 3. Penambahan Sampel

- Supernatan jaringan ditambahkan ke dalam sumur plate ELISA, bersamaan dengan larutan standar TGF- $\beta$  untuk pembuatan kurva standar.

##### 4. Inkubasi

- *Plate* diinkubasi pada suhu kamar atau 37°C untuk memastikan reaksi antigen-antibodi optimal.

##### 5. Reaksi Substrat

- Substrat enzim (TMB, 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine) ditambahkan untuk memulai reaksi warna.

- Intensitas warna yang terbentuk menunjukkan kadar TGF- $\beta$  dalam sampel.

#### 6. Pembacaan Absorbansi

- Warna yang terbentuk di setiap sumur *plate* ELISA diukur menggunakan microplate reader pada panjang gelombang 450 nm.

#### 7. Analisis Data

- Data absorbansi dibandingkan dengan kurva standar untuk menentukan konsentrasi TGF- $\beta$  dalam jaringan kulit.<sup>51</sup>

#### 4.7 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di *Integrated Biomedical Laboratories* Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fk Unissula Semarang. Kegiatan penelitian berlangsung pada Mei 2025.

#### 4.8 Analisis Data

Data dalam penelitian ini dianalisis secara statistik menggunakan perangkat lunak SPSS versi 26. Analisis deskriptif diterapkan untuk menghitung nilai rerata dan standar deviasi dari setiap kelompok perlakuan, termasuk kadar *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) dan *Transforming Growth Factor-beta* (TGF- $\beta$ ). Uji Shapiro-Wilk digunakan untuk menilai distribusi normalitas data, sementara *Levene's Test* dilakukan untuk menguji keseragaman varians antar kelompok perlakuan.<sup>47</sup> Hasil penelitian

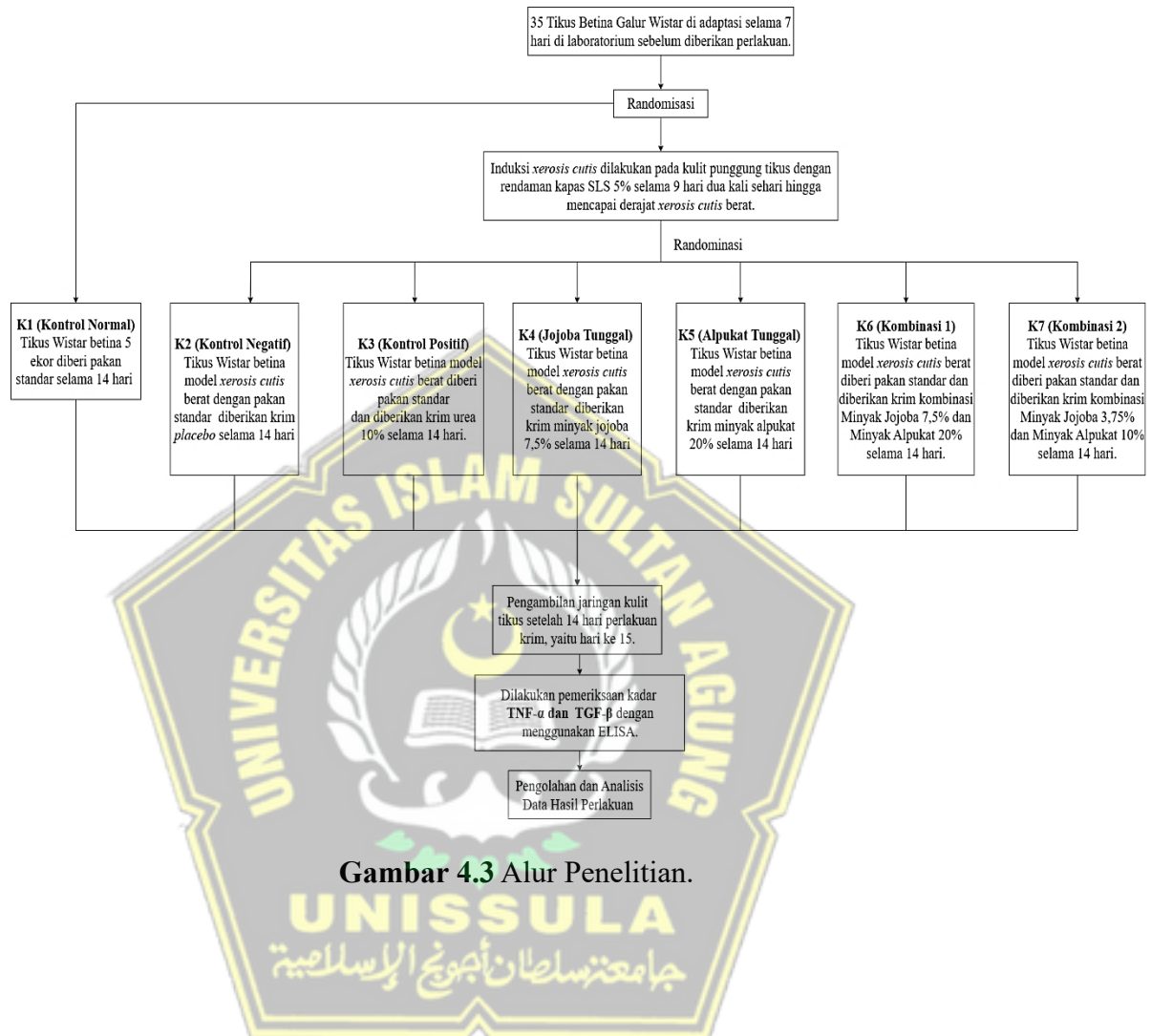
menunjukkan kadar TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  pada kelompok perlakuan yang dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Data berdistribusi normal dan homogen, maka analisis selanjutnya dilakukan menggunakan *Analysis of Variance* (ANOVA) satu arah untuk menentukan ada atau tidaknya perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan.<sup>47</sup>

Hasil analisis ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh krim berbasis minyak jojoba dan minyak alpukat terhadap kadar TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$ , serta perannya dalam hidrasi dan sawar kulit pada model *xerosis cutis* berat, tanpa mengasumsikan adanya peningkatan atau penurunan secara spesifik.



## 4.9 Alur Penelitian



## BAB V

### HASIL DAN KESIMPULAN

#### 5.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat terhadap kadar *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) dan *Transforming Growth Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) pada jaringan kulit model tikus Wistar dengan *xerosis cutis*. Penelitian dilaksanakan selama 31 hari dengan menggunakan 35 ekor tikus betina galur Wistar.

Satu ekor tikus pada kelompok kontrol positif (*gold standard* urea 10%) teridentifikasi sebagai *outlier* karena nilai pengukuran yang diperoleh berbeda jauh dibandingkan dengan hewan lain di kelompok yang sama. Nilai tersebut terlalu besar sehingga tidak sejalan dengan pola data kelompok dan berpotensi memengaruhi rerata maupun hasil uji statistik. Pemeriksaan ulang terhadap data dan prosedur tidak menemukan kesalahan teknis, sehingga perbedaan ini kemungkinan disebabkan oleh variasi biologis individual.<sup>47</sup> Oleh karena itu, hewan tersebut dikeluarkan dari analisis utama agar hasil yang diperoleh lebih valid dan representatif, sehingga jumlah sampel yang dianalisis adalah 34 ekor.

Seluruh hewan uji menjalani masa adaptasi selama 7 hari di laboratorium sebelum perlakuan. Setelah masa adaptasi, tikus dibagi secara acak ke dalam tujuh kelompok perlakuan. Induksi *xerosis cutis* dilakukan dengan aplikasi kapas yang telah direndam larutan *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) 5% sebanyak dua kali sehari selama 9 hari hingga tercapai kondisi *xerosis cutis* derajat berat. Validasi model dilakukan pada hari ke-10 untuk memastikan keberhasilan induksi sesuai kriteria penelitian.

Kelompok K1 (kontrol sehat) hanya diberikan pakan standar tanpa perlakuan. Kelompok K2 (kontrol negatif) merupakan tikus dengan *xerosis cutis* yang diberi basis krim. Kelompok K3 (kontrol positif) mendapatkan krim urea 10%. Kelompok K4 diberi krim minyak jojoba 7,5%, K5 memperoleh krim minyak alpukat 20%, K6 mendapat krim kombinasi minyak jojoba 7,5% dan minyak alpukat 20%, sedangkan K7 diberi kombinasi dengan konsentrasi lebih rendah (jojoba 3,75% dan alpukat 10%).

Setelah pemberian krim selama 14 hari, pada hari ke-15 dilakukan pengambilan jaringan kulit untuk pemeriksaan kadar TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Data yang diperoleh dianalisis untuk mengevaluasi efektivitas krim kombinasi dalam memperbaiki kondisi *xerosis cutis* melalui mekanisme penurunan kadar TNF- $\alpha$  (inflamasi) dan peningkatan kadar TGF- $\beta$  (regenerasi jaringan).

### 5.1.1 Validasi Kulit Tikus Akibat Induksi SLS 5%

Validasi model *xerosis cutis* dilakukan melalui observasi mikroskopik menggunakan skin analyzer pada dua kelompok, yaitu tikus sehat tanpa induksi dan tikus yang diinduksi SLS 5% (Gambar 5.1).

Pada kelompok sehat (Gambar 5.1a), kulit tampak halus, lembut, tanpa sisik maupun eritema, yang mencerminkan kondisi fisiologis normal. Setelah induksi SLS 5% pada hari ke-3 (Gambar 5.1b), terlihat permukaan kulit mulai kasar dengan sisik berukuran kecil, warna kusam, serta muncul kemerahan ringan. Pada hari ke-7 (Gambar 5.1c), gambaran xerosis semakin nyata, ditandai dengan sisik yang lebih tebal, bercak kekuningan, dan adanya retakan halus pada stratum korneum. Kondisi mencapai puncak pada hari ke-9 (Gambar 5.1d), di mana sisik tampak besar dan menumpuk, kulit tampak kusam dengan eritema lebih jelas, serta kerusakan sawar kulit semakin berat.

Berdasarkan kriteria klasifikasi *xerosis cutis*, rangkaian perubahan ini menunjukkan kondisi derajat berat yang ditandai kerusakan sawar kulit, penurunan fungsi protektif, serta inflamasi. Hal ini menegaskan bahwa induksi SLS 5% berhasil menghasilkan model *xerosis cutis* yang relevan, berhubungan erat dengan disregulasi sitokin inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  yang berperan penting dalam patogenesis *xerosis cutis*.



**Gambar 5.1** Validasi *Xerosis cutis* pada Kulit Tikus dengan *Skin Analyzer*.

### 5.1.2 Pemeriksaan Kadar TNF- $\alpha$ pada Jaringan Kulit

Hasil analisis Tabel 5.1 pemeriksaan kadar TNF- $\alpha$  dengan metode ELISA dari supernatan jaringan pada jaringan kulit menunjukkan adanya variasi antar kelompok perlakuan. Kelompok kontrol normal (K1) yang tidak diberi induksi *xerosis cutis* maupun krim atau kelompok sehat memiliki

kadar TNF- $\alpha$  sebesar  $105,42 \pm 9,64$  ng/L. Kelompok kontrol negatif (K2) yang diberi krim basis memiliki kadar TNF- $\alpha$   $79,97 \pm 8,09$  ng/L.

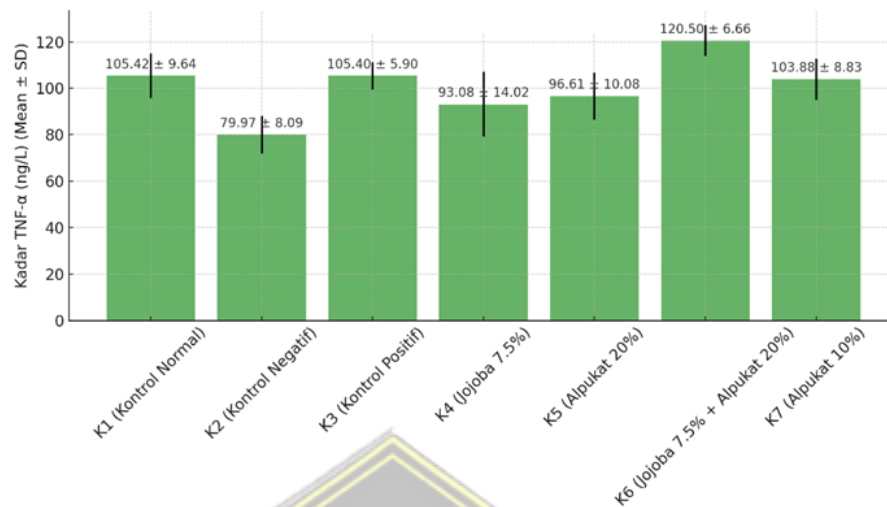
Sebaliknya, kelompok kontrol positif (K3) yang diberi urea 10% sebagai induksi *xerosis cutis* menunjukkan kadar TNF- $\alpha$  sebesar  $105,40 \pm 5,90$  ng/L yang tidak berbeda signifikan dibandingkan kelompok kontrol normal (K1). Pada kelompok perlakuan, K4 (jojoba 7,5%) menunjukkan kadar  $93,08 \pm 14,02$  ng/L, K5 (alpukat 20%) sebesar  $96,61 \pm 10,08$  ng/L, K6 (kombinasi jojoba 7,5% + alpukat 20%) sebesar  $120,50 \pm 6,66$  ng/L, dan K7 (kombinasi setengah dosis jojoba 3,75% + alpukat 10%) sebesar  $103,88 \pm 8,83$  ng/L.

Uji normalitas (Tabel 5.1) menunjukkan bahwa seluruh data berdistribusi normal. Hasil uji homogenitas varians dengan *Levene's Test* menunjukkan nilai  $p = 0,290$  yang berarti varians antar kelompok homogen ( $p \geq 0.05$ ). Selanjutnya, analisis dilanjutkan dengan uji *One-Way ANOVA*, yang menunjukkan perbedaan sangat signifikan antar kelompok ( $p < 0,001$ ).

**Tabel 5.1** Hasil Pemeriksaan Kadar TNF- $\alpha$  (ng/L).

| Variabel                                  | Kelompok Perlakuan   |                     |                   |                      |                      |                      |                      | <i>p value</i> |
|-------------------------------------------|----------------------|---------------------|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------|
|                                           | K1                   | K2                  | K3                | K4                   | K5                   | K6                   | K7                   |                |
|                                           | Mean $\pm$<br>SD     | Mean $\pm$<br>SD    | Mean $\pm$<br>SD  | Mean $\pm$<br>SD     | Mean $\pm$<br>SD     | Mean $\pm$<br>SD     | Mean $\pm$<br>SD     |                |
| <b>TNF-<math>\alpha</math><br/>(ng/L)</b> | 105.42<br>$\pm 9.64$ | 79.97 $\pm$<br>8.09 | 105 $\pm$<br>5.90 | 93.08 $\pm$<br>14.02 | 96.61 $\pm$<br>10.08 | 120.50<br>$\pm 6.66$ | 103.88<br>$\pm 8.83$ |                |
| <b><i>Shapiro-Wilk</i></b>                | 0.676*               | 0.744*              | 0.117*            | 0.355*               | 0.088*               | 0.105*               | 0.558*               |                |
| <b><i>Homogeneity</i></b>                 |                      |                     |                   |                      |                      |                      |                      | 0.290*         |
| <b><i>One way Anova</i></b>               |                      |                     |                   |                      |                      |                      |                      | <0.001<br>*    |

\*: Memiliki pengaruh signifikan normalitas dan homogenitas  $p \geq 0.05$  dan *one way Anova*  $p < 0.05$ .



**Gambar 5.2** Rerata Kadar TNF- $\alpha$  pada Jaringan Kulit.

Hasil uji *Post Hoc Tukey* (Tabel 5.2) menunjukkan bahwa kelompok K6 (kombinasi jojoba 7,5% + alpukat 20%) memiliki kadar TNF- $\alpha$  tertinggi ( $120.50 \pm 6.66$ ), yang menandakan adanya peningkatan inflamasi. Sebaliknya, kadar TNF- $\alpha$  terendah ditemukan pada kelompok K2 (kontrol negatif) sebesar  $79.97 \pm 8.09$ . Nilai ini berbeda signifikan dengan K1 ( $p = 0.004$ ), K3 ( $p = 0.007$ ), K6 ( $p < 0.001$ ), dan K7 ( $p = 0.007$ ). Meskipun K2 menunjukkan efektivitas dalam menekan TNF- $\alpha$ , kelompok ini bukan merupakan perlakuan aktif melainkan kontrol negatif dengan basis krim.

Di antara kelompok perlakuan aktif, K4 (jojoba 7,5%) menunjukkan kadar TNF- $\alpha$  paling rendah ( $93.08 \pm 14.02$ ), diikuti oleh K5 (alpukat 20%) sebesar  $96.61 \pm 10.08$ , dan K7 (kombinasi setengah dosis jojoba 3,75% + alpukat 10%) sebesar  $103.88 \pm 8.83$ . Hal ini menunjukkan bahwa K4 merupakan perlakuan yang paling efektif dalam menurunkan kadar TNF- $\alpha$ , sehingga berpotensi mengurangi inflamasi pada kondisi xerosis cutis.

Perbandingan signifikan juga terlihat antara K4 dan K6 ( $p = 0.002$ ) serta antara K5 dan K6 ( $p = 0.007$ ), menegaskan bahwa kombinasi jojoba 7,5% + alpukat 20% (K6) justru meningkatkan TNF- $\alpha$  lebih tinggi dibandingkan perlakuan tunggal jojoba maupun alpukat.

**Tabel 5.2** Uji Hipotesis Kadar TNF- $\alpha$  dengan *Post Hoc Tukey*.

| <b>Kadar TNF-<math>\alpha</math> (<i>Post Hoc Tukey</i>)</b> |           |           |           |           |           |           |           |
|--------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Kelompok</b>                                              | <b>K1</b> | <b>K2</b> | <b>K3</b> | <b>K4</b> | <b>K5</b> | <b>K6</b> | <b>K7</b> |
| <b>K1</b>                                                    | -         | 0.004*    | 1         | 0.403     | 0.759     | 0.193     | 1         |
| <b>K2</b>                                                    | -         | -         | 0.007*    | 0.334     | 0.117     | <0.001*   | 0.007*    |
| <b>K3</b>                                                    | -         | -         | -         | 0.473     | 0.805     | 0.247     | 1         |
| <b>K4</b>                                                    | -         | -         | -         | -         | 0.997     | 0.002*    | 0.557     |
| <b>K5</b>                                                    | -         | -         | -         | -         | -         | 0.007*    | 0.883     |
| <b>K6</b>                                                    | -         | -         | -         | -         | -         | -         | 0.118     |
| <b>K7</b>                                                    | -         | -         | -         | -         | -         | -         | -         |

\*: Memiliki pengaruh signifikan  $p < 0.05$ .

### 5.1.3 Pemeriksaan Kadar TGF- $\beta$ pada Jaringan Kulit

Berdasarkan hasil analisis yang tertera pada Tabel 5.3 mengenai pemeriksaan kadar TGF- $\beta$  dengan metode ELISA pada supernatan jaringan kulit, terlihat adanya variasi kadar TGF- $\beta$  antar kelompok perlakuan. Kelompok kontrol normal (K1) menunjukkan kadar TGF- $\beta$  sebesar  $519,02 \pm 6,90$  ng/L, sementara kelompok kontrol negatif (K2) yang tidak diberi perlakuan krim menunjukkan kadar lebih rendah, yaitu  $473,36 \pm 39,40$  ng/L.

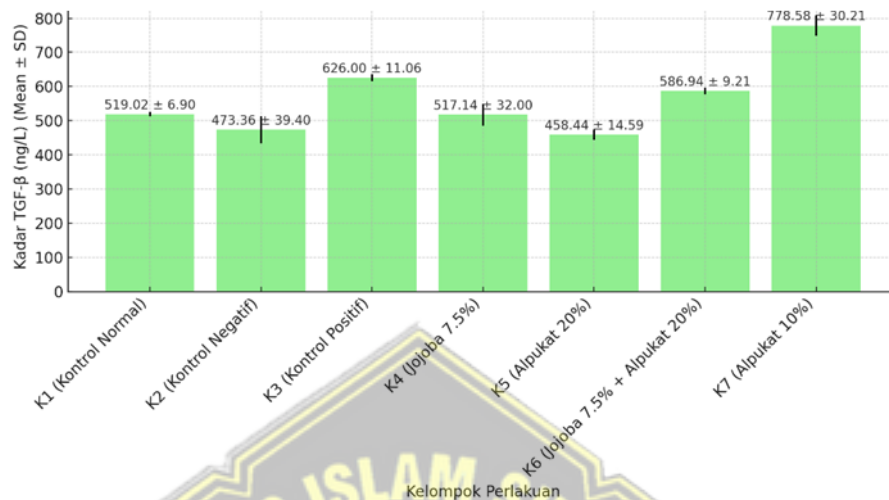
Kelompok kontrol positif (K3) yang diberi urea 10% memperlihatkan kadar TGF- $\beta$  lebih tinggi, yakni  $626,00 \pm 11,06$  ng/L, dibandingkan K1 maupun K2. Pada kelompok perlakuan, K4 (jojoba 7,5%) menunjukkan kadar  $517,14 \pm 32,00$  ng/L, sedangkan K5 (alpukat 20%) mencatatkan kadar terendah di antara semua kelompok, yaitu  $458,44 \pm 14,59$  ng/L.

Uji normalitas dengan Shapiro-Wilk menunjukkan seluruh data berdistribusi normal ( $p = 0,659-0,980$ ). Hasil uji homogenitas varians dengan *Levene's Test* menghasilkan nilai  $p = 0,129$  ( $p \geq 0,05$ ) yang berarti data homogen. Selanjutnya, uji *One-Way ANOVA* menunjukkan perbedaan yang sangat signifikan antar kelompok perlakuan ( $p < 0,001$ ), mengindikasikan adanya perbedaan nyata dalam kadar TGF- $\beta$  antar kelompok.

Secara keseluruhan, kadar TGF- $\beta$  tertinggi ditemukan pada K7 yang dapat menunjukkan kemampuan regenerasi kulit yang optimal meskipun dosis yang digunakan lebih rendah. Sebaliknya, kadar TGF- $\beta$  terendah terdapat pada K5 dan K2 mencerminkan kemampuan regenerasi kulit yang kurang optimal.

[illegible]

\*: Memiliki pengaruh signifikan normalitas dan homogenitas  $p \geq 0.05$  dan *one way Anova*  $p < 0.05$ .



**Gambar 5.3** Rerata Kadar TGF-β pada Jaringan Kulit.

Pada uji *Post Hoc Tukey* untuk kadar TGF-β (Tabel 5.4), perbandingan antara K1 (kontrol normal) dan K2 (kontrol negatif) menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan ( $p = 0.076$ ). Sebaliknya, perbandingan K2 dengan K3 (kontrol positif) menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p < 0.001$ ).

Terdapat pula beberapa perbedaan signifikan lain, yaitu antara K3 dengan K1 ( $p < 0.001$ ), K3 dengan K4 ( $p < 0.001$ ), K3 dengan K5 ( $p < 0.001$ ), serta K3 dengan K7 ( $p < 0.001$ ). Kelompok K4 (jojoba 7,5%) juga berbeda signifikan dengan K5 ( $p = 0.010$ ), K6 ( $p = 0.002$ ), dan K7 ( $p < 0.001$ ). Selain itu, perbedaan signifikan juga ditemukan antara K5 dan K6 ( $p < 0.001$ ), K5 dan K7 ( $p < 0.001$ ), serta K6 dan K7 ( $p < 0.001$ ).

Secara keseluruhan, hasil uji Post Hoc Tukey pada Tabel 5.4 menunjukkan bahwa kelompok dengan kadar TGF- $\beta$  tinggi, seperti K3 (kontrol positif), K6 (kombinasi jojoba 7,5% + alpukat 20%), dan terutama K7 (kombinasi setengah dosis jojoba 3,75% + alpukat 10%), berbeda signifikan dengan beberapa kelompok lainnya dan berpotensi mendukung regenerasi kulit lebih baik. Sementara itu, K2 (kontrol negatif) dan K5 (alpukat 20%) memiliki kadar TGF- $\beta$  rendah dan tidak berbeda signifikan dengan sebagian kelompok sehingga mengindikasikan proses regenerasi kulit yang kurang optimal.

**Tabel 5.4** Uji Hipotesis Kadar TGF- $\beta$  dengan Post Hoc Tukey.

| <b>Kadar TGF-<math>\beta</math> (Post Hoc Tukey)</b> |           |           |           |           |           |           |           |
|------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Kelompok</b>                                      | <b>K1</b> | <b>K2</b> | <b>K3</b> | <b>K4</b> | <b>K5</b> | <b>K6</b> | <b>K7</b> |
| <b>K1</b>                                            | -         | 0.076     | <0.001*   | 1         | 0.008*    | 0.002*    | <0.001*   |
| <b>K2</b>                                            | -         | -         | <0.001*   | 0.098     | 0.955     | <0.001*   | <0.001*   |
| <b>K3</b>                                            | -         | -         | -         | <0.001*   | <0.001*   | 0.232     | <0.001*   |
| <b>K4</b>                                            | -         | -         | -         | -         | 0.010     | 0.002*    | <0.001*   |
| <b>K5</b>                                            | -         | -         | -         | -         | -         | <0.001*   | <0.001*   |
| <b>K6</b>                                            | -         | -         | -         | -         | -         | -         | <0.001*   |
| <b>K7</b>                                            | -         | -         | -         | -         | -         | -         | -         |

\*: Memiliki pengaruh signifikan  $p < 0.05$ .

## 5.2 Pembahasan

Validasi induksi dilakukan dengan membandingkan kelompok K1 (sehat normal) dan K2 (kontrol negatif). Dalam penelitian ini, nilai  $p$  antara K1 dan K2 adalah  $< 0,001$ . Nilai tersebut menunjukkan bahwa induksi menggunakan *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) 5% berhasil memengaruhi model *xerosis cutis* berat dan memunculkan perbedaan signifikan dalam parameter yang diukur, seperti kadar TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  dengan perubahan mikroskopik pada kulit.

Pada hari ke-15, hasil analisis mikroskopis dengan *skin analyzer* memperlihatkan perbedaan nyata antar kelompok. K2 (kontrol negatif) masih tampak sisik halus, bercak kekuningan, dan tekstur kasar. K3 (urea 10%) menunjukkan perbaikan hidrasi tetapi masih ditemukan sisik tipis. K4 (jojoba 7,5%) dan K5 (alpukat 20%) tampak lebih lembap dengan tekstur lebih rata, meskipun regenerasi belum sempurna. Sementara itu, K6 dan terutama K7 memperlihatkan kulit yang lebih halus, cerah, dengan skuama hampir hilang sepenuhnya, mendekati kondisi normal.<sup>10,33</sup>

Keberhasilan induksi ini sejalan dengan penelitian Malewicz *et al.* (2024)<sup>16</sup> yang menunjukkan bahwa SLS 5% dapat secara efektif menghasilkan kondisi kulit yang mirip dengan *xerosis cutis* berat, termasuk penurunan fungsi sawar kulit dan peningkatan inflamasi.

Hasil penelitian ini pada Gambar 5.1 dan Tabel 5.1 menegaskan bahwa TNF- $\alpha$  merupakan penanda inflamasi kunci pada *xerosis cutis* berat sehingga kadar yang lebih tinggi memberikan tanda inflamasi yang lebih berat dan kerusakan sawar kulit yang berlanjut (meningkatnya TEWL, gangguan regenerasi keratinosit).<sup>10,24,25</sup> K1 (kontrol normal) menunjukkan kadar TNF- $\alpha$  relatif tinggi dan menempati posisi kedua. Hal ini disebabkan oleh konteks homeostasis fisiologis, TNF- $\alpha$  diperlukan dalam kadar tertentu untuk menjaga homeostasis kulit, turnover keratinosit, dan imunitas bawaan.<sup>24</sup>

K2 (basis krim (kontrol negatif)) menunjukkan kadar TNF- $\alpha$  terendah yang mengindikasikan penekanan inflamasi yang paling konsisten dalam penelitian ini. Penurunan TNF- $\alpha$  pada K2 bisa menunjukkan bahwa tanpa adanya bahan aktif yang memicu peradangan lebih lanjut, inflamasi pada kulit lebih terkendali. Hal ini sesuai dengan temuan dari Lacarrubba *et al.* (2021) bahwa basis krim sering kali tidak memberikan efek negatif yang dapat memperburuk kondisi kulit.<sup>38</sup>

Kowalska *et al.* (2024)<sup>52</sup> menyebutkan bahwa penggunaan rutin emolien membantu mengatasi *xerosis cutis* berat dan pruritus, memperpanjang periode remisi, dan menurunkan intensitas gejala pada dermatitis atopik. Hal ini menunjukkan bahwa basis gel saja sudah bisa memberi efek terapeutik implisit. Jika dilihat, basis krim yang dipakai mengandung allantoin, niacinamide, dan bisabolol. Semua komponen tersebut termasuk kategori emolien plus karena memiliki bahan aktif antiinflamasi dan *barrier repair*. Dengan demikian, meskipun disebut “basis”, krim ini bukan emolien netral melainkan sudah termasuk emolien aktif atau plus yang dapat menjelaskan mengapa kadar TNF- $\alpha$  di K2 lebih rendah.

Pemeriksaan kadar TNF- $\alpha$  pada jaringan kulit menunjukkan adanya variasi yang signifikan antar kelompok perlakuan. K3 (urea 10%) menunjukkan kadar TNF- $\alpha$  tertinggi ketiga dengan  $105,40 \pm 5,90$  pg/mL. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun urea 10% dikenal memiliki efek humektan dan dapat memperbaiki hidrasi serta *skin barrier* pada kulit, pada

model ini urea 10% memicu inflamasi yang lebih besar daripada yang diharapkan (Tabel 5.1).

Kejadian tersebut dapat dijelaskan oleh kemungkinan faktor lain yang memengaruhi efek urea pada model ini, seperti dosis yang tidak sesuai atau kondisi kulit tikus yang bereaksi lebih kuat terhadap urea. Penurunan TEWL dan peningkatan hidrasi kulit bisa menjadi efek samping dari penggunaan urea pada konsentrasi tinggi dihubungkan dengan reaksi inflamasi yang lebih kuat.<sup>53,54</sup>

Dirschka *et al.* (2020) menyebutkan bahwa meskipun urea sering dianggap sebagai humektan yang efektif, pada konsentrasi tinggi seperti 10% urea bisa memicu inflamasi pada kulit sensitif. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa efek keratolitik dari urea, meskipun menguntungkan dalam memperbaiki hidrasi kulit, justru dapat memperburuk kondisi kulit yang sudah teriritasi.<sup>54</sup>

Peningkatan TNF- $\alpha$  pada kondisi terinduksi pada K3 (urea) menggambarkan inflamasi patologis yang menunjukkan bahwa urea 10% dapat meningkatkan inflamasi pada model tikus yang tidak terjadi pada K1.<sup>24</sup>

Pocino *et al.*<sup>24</sup> (2024) menjelaskan bahwa TNF- $\alpha$  adalah indikator utama inflamasi patologis yang meningkat pada kondisi terinduksi seperti pada urea 10% menunjukkan bahwa meskipun TNF- $\alpha$  berperan dalam homeostasis, peningkatan kadar TNF- $\alpha$  pada kondisi tertentu, seperti pada urea 10% mencerminkan inflamasi berlanjut yang berhubungan dengan kerusakan sawar kulit.

Kelompok perlakuan krim kombinasi alpukat 20% (K5) dan jojoba 7,5% (K4) dapat menurunkan TNF- $\alpha$  dibandingkan dengan urea meskipun hasilnya belum setara dengan basis krim (kontrol negatif). Jojoba kaya akan senyawa fenolik dan tokoferol memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan sehingga dapat menekan produksi TNF- $\alpha$  dan pembentukan MMPs yang merusak matriks. Sementara itu, minyak alpukat mengandung fitosterol, karotenoid, dan tokoferol yang memodulasi jalur inflamasi terkait TNF- $\alpha$  dan mendukung perbaikan *barrier* serta hidrasi kulit.<sup>2,4,5,9,34</sup>

Kelompok perlakuan krim kombinasi K6 (kombinasi dosis penuh jojoba 7,5% + alpukat 20%) menghasilkan kadar TNF- $\alpha$  tertinggi. Fenomena ini bisa dipengaruhi oleh *timing* pemeriksaan yang dilakukan pada hari ke-15, sedangkan TNF- $\alpha$  merupakan sitokin fase awal yang menurun cepat setelah fase inflamasi akut. Selain itu, sifat pleiotropik TNF- $\alpha$  juga berperan, karena pada kadar tertentu sitokin ini tidak hanya menandakan inflamasi, tetapi juga terlibat dalam homeostasis dan regenerasi keratinosit.<sup>24</sup>

Pocino *et al.* (2024)<sup>24</sup> juga mengungkapkan bahwa TNF- $\alpha$  merupakan sitokin pleiotropik yang memiliki banyak efek biologis pada berbagai kondisi kulit, terutama kulit kering. TNF- $\alpha$  berfungsi untuk mendorong peradangan melalui aktivasi jalur sitokin lain seperti IL-1 dan IL-6 yang memainkan peran utama dalam patofisiologi peradangan kulit. Pada kondisi seperti *xerosis cutis* berat, kadar TNF- $\alpha$  yang tinggi dapat memperburuk kerusakan sawar kulit dan mengaktifkan enzim MMPs merusak matriks ekstraseluler dan mengganggu struktur kulit.

Hasil uji statistik K7 (kombinasi setengah dosis jojoba 3,75% dan alpukat 10%) menghasilkan kadar TGF- $\beta$  tertinggi dan berbeda signifikan dibandingkan K4 maupun K5. Temuan ini menegaskan adanya efek sinergis antara jojoba dan alpukat dalam dosis rendah, yang mampu mendorong regenerasi kulit lebih optimal dibandingkan pemberian tunggal. Hasil tersebut juga konsisten dengan gambaran mikroskopis, di mana K7 tampak lebih halus, cerah, dan mendekati kondisi kulit normal.<sup>2,4,19,22</sup>

Kadar TNF- $\alpha$  tidak sepenuhnya selaras dengan perbaikan klinis karena keterbatasan waktu pengukuran dan sifat pleiotropiknya. Peningkatan TGF- $\beta$  yang signifikan pada K7 memperlihatkan efek sinergis kombinasi jojoba dan alpukat yang lebih unggul dibandingkan penggunaan tunggal.

Nimkar *et al.* (2024)<sup>19</sup> juga mencatat bahwa rasio dosis pada kombinasi minyak jojoba dengan bahan lainnya memengaruhi efektivitas terapi sehingga optimasi dosis menjadi hal yang penting. Meskipun efek antiinflamasi bisa dilihat pada K7, rasio bahan aktif yang lebih tepat masih diperlukan untuk mencapai penurunan TNF- $\alpha$  yang lebih maksimal.

Hasil ini konsisten dengan konsep biologis bahwa tingkat TNF- $\alpha$  yang rendah menandakan inflamasi lebih terkendali dan perbaikan sawar kulit lebih optimal, sementara kadar TNF- $\alpha$  yang tinggi mencerminkan inflamasi berlanjut yang berkaitan dengan kerusakan sawar kulit. Oleh karena itu, K2 (krim basis) dan K4 (jojoba 7,5%) tetap menunjukkan potensi yang baik dalam menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dan dapat berfungsi sebagai

alternatif terapi alami untuk menekan inflamasi pada model *xerosis cutis* berat.

Pada penelitian ini, kadar TGF- $\beta$  juga menunjukkan variasi signifikan antar kelompok yang berhubungan dengan proses regenerasi kulit dan perbaikan sawar kulit yang rusak. Kadar TGF- $\beta$  yang terlalu tinggi atau terlalu rendah dapat memengaruhi proses tersebut.<sup>11,29</sup> Kelompok K2 (kontrol negatif) menunjukkan kadar TGF- $\beta$  lebih rendah kedua ( $473,36 \pm 39,4$  ng/L) yang menandakan proses regenerasi kulit kurang optimal. Kadar TGF- $\beta$  yang rendah justru menunjukkan perbaikan sawar kulit yang tidak maksimal pada model *xerosis cutis* berat. Hasil ini konsisten dengan penelitian Liarte *et al.* (2020)<sup>18</sup> yang menunjukkan bahwa TGF- $\beta$  berperan penting dalam penyembuhan luka kronis dan peningkatan regenerasi kulit, namun penurunan kadar TGF- $\beta$  yang berlebihan dapat berisiko menyebabkan fibrosis dan memperburuk inflamasi pada kondisi *xerosis cutis* berat.

Kelompok K3 (urea 10%) memiliki kadar TGF- $\beta$  yang tinggi menempati posisi kedua ( $626,00 \pm 11,06$  ng/L) yang mendukung regenerasi kulit, tetapi kadar TGF- $\beta$  yang tinggi pada urea mendukung regenerasi kulit.<sup>12,38</sup> Kelompok K6 (kombinasi jojoba 7,5% + alpukat 20%) menunjukkan kadar TGF- $\beta$  yang cukup tinggi ( $586,94 \pm 9,21$  ng/L), menempati posisi ketiga setelah K7 dan K3 yang mendukung proses regenerasi kulit lebih baik dibanding kelompok dengan kadar TGF- $\beta$  rendah.<sup>2,4,5,19,29</sup>

Pembahasan berdasarkan hasil statistik, kelompok K4 (jojoba 7,5%) memiliki kadar TGF- $\beta$  yang lebih rendah ( $517,14 \pm 32,00$  ng/L), mendekati K1 sehingga perbaikan sawar kulit yang ditimbulkan belum seoptimal kelompok dengan kadar TGF- $\beta$  lebih tinggi. Hal ini menegaskan bahwa peningkatan TGF- $\beta$  berperan penting dalam mendukung regenerasi, dan optimasi dosis serta komposisi bahan aktif tetap diperlukan untuk memperoleh efek yang lebih baik.<sup>2,4,5,19,29</sup>

Kelompok K5 (alpukat 20%) menunjukkan kadar TGF- $\beta$  terendah ( $458,44 \pm 14,59$  ng/L) dibandingkan dengan kelompok lainnya, menandakan regenerasi kulit yang paling kurang optimal. Padahal minyak alpukat kaya akan fitosterol, karotenoid, dan tokoferol yang diketahui berperan dalam meningkatkan kadar TGF- $\beta$ . Hasil ini menunjukkan bahwa stimulasi terhadap TGF- $\beta$  pada K5 tidak tercapai secara maksimal, kemungkinan dipengaruhi oleh faktor dosis atau ketersediaan senyawa bioaktif dalam formulasi.<sup>2,3,11</sup>

Kelompok K7 (kombinasi setengah dosis jojoba 3,75% + alpukat 10%) menunjukkan kadar TGF- $\beta$  tertinggi ( $778,58 \pm 30,21$  ng/L), menempati posisi pertama di antara seluruh kelompok. Hal ini mengindikasikan bahwa K7 memberikan stimulasi regenerasi kulit yang paling optimal. Dari perspektif farmakologi, TGF- $\beta$  berperan penting dalam mempercepat regenerasi kulit dan perbaikan sawar kulit yang rusak. Peningkatan kadar TGF- $\beta$  pada K7 kemungkinan dipengaruhi oleh kombinasi bahan aktif dengan dosis yang lebih rendah yang secara farmakologis mampu

meningkatkan stimulasi regenerasi kulit melalui penurunan efek penghambat pada jalur transduksi sinyal.<sup>2-4,11</sup>

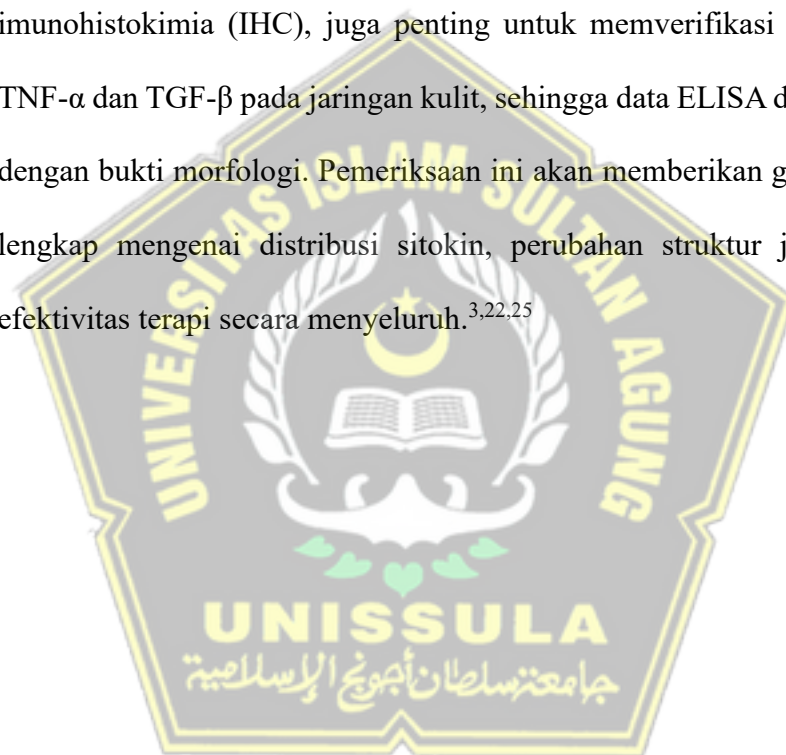
Kelompok K2 (kontrol negatif) dan K5 (alpukat 20%) menunjukkan kadar TGF- $\beta$  menunjukkan hasil kurang optimal dalam membantu memperbaiki sawar kulit tanpa meningkatkan risiko fibrosis atau kerusakan lebih lanjut. Hal ini sesuai dengan temuan Deng *et al.* (2024)<sup>12</sup> yang menyatakan bahwa kadar TGF- $\beta$  yang terlalu rendah bisa menyebabkan efek samping berupa fibrosis, sedangkan kadar yang lebih rendah dapat membantu menjaga keseimbangan regenerasi dan inflamasi.

Secara keseluruhan, kadar TGF- $\beta$  yang lebih tinggi (terutama pada K7, diikuti K3 dan K6) lebih menguntungkan dalam konteks *xerosis cutis* karena mendukung regenerasi kulit yang lebih optimal, sedangkan kadar rendah pada K2 dan K5 menunjukkan regenerasi yang kurang maksimal.

Meskipun hasil ini memberikan wawasan yang menarik tentang peran TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  dalam *xerosis cutis* berat, terdapat beberapa keterbatasan yang berpotensi menimbulkan bias. Pertama, jumlah sampel yang relatif kecil dapat meningkatkan risiko variasi biologis individual memengaruhi rata-rata hasil, seperti terlihat pada adanya *outlier* di kelompok tertentu. Kedua, waktu pengukuran sitokin dilakukan pada hari ke-15, sedangkan TNF- $\alpha$  dikenal sebagai sitokin fase awal. Kondisi ini dapat menyebabkan hasil yang diperoleh tidak sepenuhnya mencerminkan dinamika inflamasi yang sesungguhnya. Ketiga, penggunaan basis krim yang ternyata mengandung bahan aktif (allantoin, niacinamide, dan bisabolol)

dapat memberikan efek antiinflamasi implisit, sehingga sulit membedakan secara tegas efek perlakuan utama dari efek emolien plus.<sup>3,22,24,25</sup>

Penelitian lanjutan sebaiknya mencakup variasi dosis dan formulasi yang lebih beragam, serta mempertimbangkan waktu pengukuran yang berbeda agar dapat menggambarkan pola perubahan sitokin secara lebih akurat. Konfirmasi hasil melalui pemeriksaan histologi, khususnya teknik imunohistokimia (IHC), juga penting untuk memverifikasi ekspresi lokal TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  pada jaringan kulit, sehingga data ELISA dapat diperkuat dengan bukti morfologi. Pemeriksaan ini akan memberikan gambaran lebih lengkap mengenai distribusi sitokin, perubahan struktur jaringan, serta efektivitas terapi secara menyeluruh.<sup>3,22,25</sup>



## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1 Kesimpulan

1. Rerata kadar TNF- $\alpha$  jaringan kulit tikus galur Wistar betina tertinggi ditemukan pada kelompok K6 (kombinasi jojoba 7,5% + alpukat 20%) ( $120,50 \pm 6,66$  ng/L), dan terendah pada kelompok K2 (kontrol negatif) ( $79,97 \pm 8,09$  ng/L).
2. Rerata kadar TGF- $\beta$  jaringan kulit tertinggi terdapat pada kelompok K7 (kombinasi setengah dosis jojoba 3,75% dan alpukat 10%) ( $778,58 \pm 30,21$  ng/L), sedangkan terendah pada kelompok K5 (alpukat 20%) ( $458,44 \pm 14,59$  ng/L).
3. Analisis perbandingan kadar TNF- $\alpha$  antar kelompok dengan uji *Post Hoc Tukey* menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara K1 (kontrol normal) dan K2 (kontrol negatif) ( $p = 0,004$ ), serta antara K4 (jojoba 7,5%) dan K6 (kombinasi jojoba 7,5% + alpukat 20%) ( $p < 0,001$ ). Tidak ditemukan perbedaan signifikan antara K1 dan K3 (urea 10%) ( $p = 1,000$ ) maupun antara K6 dan K7 ( $p = 0,118$ ). Secara keseluruhan, kadar TNF- $\alpha$  terendah terdapat pada K2, diikuti K4, sedangkan kadar tertinggi terdapat pada K6.
4. Analisis perbandingan kadar TGF- $\beta$  antar kelompok menunjukkan perbedaan signifikan antara K2 (kontrol negatif) dengan K3 (urea 10%) ( $p < 0,001$ ), serta antara K5 (alpukat 20%) dengan K4 (jojoba 7,5%) ( $p$

= 0,008). K7 yang memiliki kadar TGF- $\beta$  tertinggi ( $778,58 \pm 30,21$  ng/L) menunjukkan potensi regenerasi kulit paling baik, diikuti K3 (urea 10%) dan K6 (kombinasi jojoba 7,5% + alpukat 20%). Sebaliknya, kadar terendah ditunjukkan oleh K5 (alpukat 20%)

5. Pemberian krim kombinasi minyak jojoba 3,75% dan alpukat 10% (K7) terbukti paling efektif karena mampu meningkatkan kadar TGF- $\beta$  hingga tertinggi sekaligus menurunkan kadar TNF- $\alpha$  ke tingkat menengah sehingga berpotensi optimal dalam mengurangi inflamasi dan mendukung regenerasi kulit. Sebaliknya, kombinasi minyak jojoba 7,5% dan alpukat 20% (K6) menunjukkan kadar TNF- $\alpha$  tertinggi meskipun kadar TGF- $\beta$  cukup tinggi sehingga efek regenerasi kulitnya masih baik tetapi tidak seoptimal K7.

## 6.2 Saran

1. Mengingat pengukuran TNF- $\alpha$  dilakukan pada hari ke-15, padahal sitokin ini berperan pada fase inflamasi awal, maka penelitian selanjutnya disarankan untuk menambahkan variasi waktu pengukuran (misalnya hari ke-3, 7, 14, dan 21). Pendekatan ini dapat menggambarkan dinamika perubahan TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  secara lebih komprehensif.
2. Jumlah sampel yang lebih besar diperlukan untuk meminimalkan bias akibat variasi biologis individual dan mengurangi pengaruh *outlier* pada hasil.

3. Basis krim yang digunakan dalam penelitian ini mengandung bahan aktif dengan sifat antiinflamasi sehingga penelitian lanjutan sebaiknya menggunakan basis netral untuk membedakan secara tegas efek bahan aktif jojoba dan alpukat dari efek dasar krim itu sendiri.
4. Dalam memperkuat temuan biokimia dan memberikan bukti morfologis, pemeriksaan histologi dan imunohistokimia (IHC) pada jaringan kulit disarankan. Analisis ini akan memverifikasi ekspresi lokal TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  serta perubahan struktur kulit sehingga data ELISA dapat diperkuat dengan bukti jaringan.
5. Pengembangan lebih lanjut perlu difokuskan pada formulasi topikal kombinasi minyak jojoba dan alpukat yang telah dioptimalkan dosisnya, kemudian diuji melalui studi pra-klinik dan uji klinis. Hal ini penting untuk memastikan keamanan, efektivitas, serta potensi pemanfaatannya sebagai pelembap fungsional dalam perawatan *xerosis cutis* berat maupun pencegahan penuaan kulit.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Fares MM, Radaydeh SK, AlAmeen HM. Green tannins /Avocado oil composites; suncare and skincare materials. *Arabian Journal of Chemistry*; 16. Epub ahead of print 1 June 2023. DOI: 10.1016/j.arabjc.2023.104764.
2. Flores M, Saravia C, Vergara CE, et al. Avocado oil: Characteristics, properties, and applications. *Molecules*; 24. Epub ahead of print 10 June 2019. DOI: 10.3390/molecules24112172.
3. Huang Y, Wang Y, Wang X, et al. The effects of the transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) signaling pathway on cell proliferation and cell migration are mediated by ubiquitin specific protease 4 (USP4) in hypertrophic scar tissue and primary fibroblast cultures. *Medical Science Monitor*; 26. Epub ahead of print 20 April 2020. DOI: 10.12659/MSM.920736.
4. Gad HA, Roberts A, Hamzi SH, et al. Jojoba Oil: An Updated Comprehensive Review on Chemistry, Pharmaceutical Uses, and Toxicity. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.3390/polym.
5. Hapsari R, Dewi TM, Sholihah N, et al. The Potential Of Avocado Oil For Topical Use: A Narrative Review. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik (JIFFK)* 2024; 21: 106–114.
6. Hiramoto K, Imai M, Tanaka S, et al. Changes in the AGE/Macrophage/TNF- $\alpha$  Pathway Affect Skin Dryness during KK-Ay/Tajcl Mice Aging. *Life*; 13. Epub ahead of print 1 June 2023. DOI: 10.3390/life13061339.
7. Görög A, Bánvölgyi A, Holló P. Characteristics of the ageing skin, xerosis cutis and its complications. *Developments in Health Sciences* 2022; 4: 77–80.
8. Kusumaningrum AA, Widayati RI. Efektivitas Macadamia Oil 10% Dalam Pelembab Pada Kulit Kering. *Ayu Anggraini Kusumaningrum* 2017; 6: 347–356.
9. Suyono T, Mucmaini R, Ginting CN, et al. Dermapen Action on the Skin of White Rats Wistar Strain (*Rattus norvegicus*) to Evaluate the Efficacy of Avocado Fruit Ethanol Extract Cream (*Persea americana* Mill.) in Healing Wounds. *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA* 2023; 9: 11697–11704.

10. Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, et al. Diagnosis and treatment of xerosis cutis – a position paper. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology* 2019; 17: 3–33.
11. Barretto JR, Boa-Sorte N, Vinhaes CL, et al. Heightened plasma levels of transforming growth factor beta (Tgf- $\beta$ ) and increased degree of systemic biochemical perturbation characterizes hepatic steatosis in overweight pediatric patients: A cross-sectional study. *Nutrients*; 12. Epub ahead of print 1 June 2020. DOI: 10.3390/nu12061650.
12. Deng Z, Fan T, Xiao C, et al. TGF- $\beta$  signaling in health, disease, and therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*; 9. Epub ahead of print 1 December 2024. DOI: 10.1038/s41392-024-01764-w.
13. Nakashima C, Doi H, Nakajima S, et al. Filaggrin-deficient rats generated using zinc-finger nucleases spontaneously exhibit dry scaly skin. *Allergology International* 2022; 71: 545–547.
14. Cahya RW, Yudaniyanti IS, Wibawati PA, et al. The Effect of Sukun Leaf (*Artocarpus altilis*) Extract on Collagen Density of Excision Wound Healing in Albino Rats (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Medik Veteriner* 2020; 3: 25–30.
15. Raina N, Rani R, Thakur VK, et al. New Insights in Topical Drug Delivery for Skin Disorders: From a Nanotechnological Perspective. *ACS Omega* 2023; 8: 19145–19167.
16. Malewicz-Oeck NM, Zhang Z, Shimada SG, et al. Itch and Pain Behaviors in Irritant Contact Dermatitis Produced by Sodium Lauryl Sulfate in Mice. *Int J Mol Sci*; 25. Epub ahead of print 1 July 2024. DOI: 10.3390/ijms25147718.
17. Alviana Y, Zakiyah R, Andriana D. *Pengaruh Pemberian Perasan Daun Lidah Buaya (Aloe vera L.) Pada Kadar TNF- $\alpha$  Dalam Serum Dan Ekspresi TNF- $\alpha$  Jaringan Kulit Luka Sayat Punggung Tikus Wistar*. 2022.
18. Liarte S, Bernabé-García Á, Nicolás FJ. Role of TGF- $\beta$  in Skin Chronic Wounds: A Keratinocyte Perspective. *Cells*; 9. Epub ahead of print 28 January 2020. DOI: 10.3390/cells9020306.
19. Nimkar DM, Choudhari YR, Ghule NK. Formulation And Evaluation Of Chamomile And Jojoba Oil Infused Face Cream. *Int J of Pharm Sci* 2024; 2: 1470–1476.
20. Sari F, Illian DN, Sylvia O, et al. Formulasi Krim Minyak Alpukat (Avocado oil) dan Efektivitasnya Terhadap Xerosis pada Tumit Kaki. *Forte Jurnal* 2022; 02: 129–136.

21. Zięba M, Małysa A, Noga A. *Evaluation of selected quality features of creams with addition of jojoba oil designed for dry skin Ocena wybranych wyróżników jakości kremów z dodatkiem oleju jojoba przeznaczonych do suchej skóry*, [www.kosmet.pl](http://www.kosmet.pl) (2015).
22. Sungkar A, Widyatmoko D, Yarso KY, et al. The effect of duration of wound skin tissue on mda, tnf- $\alpha$ , il-6, caspase 3, vegf levels, and granulation tissue thickness in the white rat (*Rattus novergicus*). *Bali Medical Journal* 2020; 9: 918–923.
23. Ha NG, Kim SL, Lee SH, et al. A novel hydrogel-based moisturizing cream composed of hyaluronic acid for patients with xerosis: An intraindividual comparative analysis. *Skin Research and Technology*; 29. Epub ahead of print 1 November 2023. DOI: 10.1111/srt.13499.
24. Pocino K, Carnazzo V, Stefanile A, et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Ally and Enemy in Protean Cutaneous Sceneries. *International Journal of Molecular Sciences*; 25. Epub ahead of print 1 July 2024. DOI: 10.3390/ijms25147762.
25. Jang DI, Lee AH, Shin HY, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (Tnf- $\alpha$ ) in autoimmune disease and current tnf- $\alpha$  inhibitors in therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences* 2021; 22: 1–16.
26. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF-B signaling. *Biomolecules*; 10. Epub ahead of print 1 March 2020. DOI: 10.3390/biom10030487.
27. Kiritsi D, Nyström A. The role of TGF $\beta$  in wound healing pathologies. *Mech Ageing Dev* 2018; 172: 51–58.
28. Amin R, Lechner A, Vogt A, et al. Molecular characterization of xerosis cutis: A systematic review. *PLoS One*; 16. Epub ahead of print 1 December 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0261253.
29. Gunin AG, Golubtzova NN. Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) in Human Skin during Aging. *Advances in Gerontology* 2019; 9: 267–273.
30. Segaert S, Hermans C. Clinical Signs, Pathophysiology and Management of Cutaneous Side Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *American Journal of Clinical Dermatology* 2017; 18: 771–787.
31. Barcelos RCS, de Mello-Sampayo C, Antoniazzi CTD, et al. Oral supplementation with fish oil reduces dryness and pruritus in the acetone-induced dry skin rat model. *J Dermatol Sci* 2015; 79: 298–304.
32. Mekić S, Jacobs LC, Gunn DA, et al. Prevalence and determinants for xerosis cutis in the middle-aged and elderly population: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81: 963-969.e2.

33. Kim JH, Kwack MH, Lee WJ. Effects of antioxidants on skin hydration, inflammatory cytokines, and keratinocyte differentiation markers in a PM10-exposed skin barrier-disrupted mouse model. *Int J Immunopathol Pharmacol*; 38. Epub ahead of print 1 January 2024. DOI: 10.1177/03946320241303860.
34. Sturtevant D, Lu S, Zhou Z-W, et al. *The genome of jojoba (Simmondsia chinensis): A taxonomically isolated species that directs wax ester accumulation in its seeds*, www.ijec.net (2020).
35. Suprpto N, Novianto E, Sofiati A, et al. *Penggunaan Anti TNF- $\alpha$  Dalam Bidang Dermatologi*. 2022.
36. Depositphotos. Tanaman Alpukat. *Depositphotos*, <https://depositphotos.com/id/photos/tanaman-alpukat.html> (2024, accessed 9 December 2024).
37. Ikarashi N, Mizukami N, Pei C, et al. Role of cutaneous aquaporins in the development of xeroderma in type 2 diabetes. *Biomedicines* 2021; 9: 1–14.
38. Lacarrubba F, Verzi AE, Dinotta F, et al. 10% urea cream in senile xerosis: Clinical and instrumental evaluation. *J Cosmet Dermatol* 2021; 20: 5–8.
39. Masson-Meyers DS, Andrade TAM, Caetano GF, et al. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *International Journal of Experimental Pathology* 2020; 101: 21–37.
40. Sonawane TN, Chaudhari DD, Mali SD, et al. A Short Review on skin cares Cream. *Research Journal of Topical and Cosmetic Sciences* 2021; 1–3.
41. Sommer R, Augustin M, da Silva N, et al. Development and validation of an outcome instrument measuring dry skin – the Xerosis Area and Severity Index (XASI). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2022; 36: e70–e72.
42. Liarte S, Bernabé-García Á, Nicolás FJ. Role of TGF- $\beta$  in Skin Chronic Wounds: A Keratinocyte Perspective. *Cells*; 9. Epub ahead of print 28 January 2020. DOI: 10.3390/cells9020306.
43. Liarte S, Bernabé-García Á, Nicolás FJ. Role of TGF- $\beta$  in Skin Chronic Wounds: A Keratinocyte Perspective. *Cells*; 9. Epub ahead of print 28 January 2020. DOI: 10.3390/cells9020306.
44. Fujita T, Yamashita D. Hearing impairment in xeroderma pigmentosum: Animal models and human studies. In: *DNA Repair Disorders*. Springer Singapore, 2018, pp. 49–58.

45. Parawansah, Nuralifah, Yulfa. *Fraksi Ekstrak Etanol Buah Pare (Momordica charantia L.) Sebagai Antiinflamasi Terhadap Kadar Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ )*. Kendari, 2022.
46. Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN). Pentingnya Lab Hewan Uji Terakreditasi untuk Kembangkan Radioisotop dan Radiofarmaka. *Badan Riset dan Inovasi Nasional*, <https://brin.go.id/news/115760/pentingnya-lab-hewan-uji-terakreditasi-untuk-kembangkan-radioisotop-dan-radiofarmaka> (2023, accessed 12 April 2025).
47. Swarjana IK. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Yogyakarta: ANDI, 2023.
48. PT. Derma Elok Farma. Base Cream - Material Safety Data Sheet.
49. Mârza SM, Dăescu AM, Purdoi RC, et al. Healing of Skin Wounds in Rats Using Creams Based on Symphytum Officinale Extract. *Int J Mol Sci*; 25. Epub ahead of print 1 March 2024. DOI: 10.3390/ijms25063099.
50. Dayanti EW, Arimbi A, Yunita MN, et al. Efektivitas Kitosan Dari Limbah Kulit Udang Terhadap Angiogenesis dalam Penyembuhan Luka Eksisi pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan. *Media Kedokteran Hewan* 2021; 32: 60.
51. Novanda NA. *Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Buah Tomat Terhadap Kadar Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ ) Dan Interleukin-10 (IL-10) (Studi Eksperimental Pada Mencit yang Terpapar UVB)*. Universitas Islam Sultan Agung Semarang, 2024.
52. Kowalska MK, Orłowska SM, Bednarczyk Ł. Applied Research on Atopic Dermatitis with Special Emphasis on the Role of Emollients in This Disorder: A Review. *Applied Sciences (Switzerland)*; 14. Epub ahead of print 1 September 2024. DOI: 10.3390/app14188315.
53. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Granger C, et al. Urea in Dermatology: A Review of its Emollient, Moisturizing, Keratolytic, Skin Barrier Enhancing and Antimicrobial Properties. *Dermatology and Therapy* 2021; 11: 1905–1915.
54. Dirschka T. Mode of action of urea. *Int J Clin Pract*; 74. Epub ahead of print 1 December 2020. DOI: 10.1111/ijcp.13569.