

**PENGARUH KRIM KOMBINASI MINYAK JOJOBA DAN
MINYAK ALPUKAT TERHADAP VEGF DAN IL-10**

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

Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister (S2)



Magister Ilmu Biomedik

Dies Nugrahini

MBK.24.23.010439

PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG 2025

TESIS

**PENGARUH KRIM KOMBINASI MINYAK JOJOBA DAN MINYAK
ALPUKAT TERHADAP VEGF DAN IL-10**

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

disusun oleh
Dies Nugrahini
MBK.24.23.010439

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

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof.Dr. Dra. Atina Hussana, 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 Sp.B, 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, 01 September 2025

Meterai



(Dies Nugrahini)



RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Dies Nugrahini

Tempat/ Tanggal Lahir : Lamongan, 14 Mei 1980

Agama : Islam

Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN Blindungan 1 Bondowoso : Lulus tahun 1993
2. SMPN 6 Bondowoso : Lulus tahun 1996
3. SMAN 1 Bondowoso : Lulus tahun 1999
4. D3 Akper Muhammadiyah Klaten : Lulus tahun 2002
5. S1 Keperawatan Stikes Nurul Jadid Probolinggo : Lulus tahun 2014
6. Profesi Ners Stikes Nurul Jadid Probolinggo : Lulus tahun 2015
7. Magister Ilmu Biomedik FK Unissula : (2023 – sekarang)

C. Riwayat Keluarga

- a. Nama Suami : Edy Agus Riyanto
- b. Nama Anak :
- Rajwa Althaf Prabaswara
 - Rafif Natha Kumara
 - Rayyan Muhammad Alfatih

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas berkat dan pimpinan-Nya sehingga penyusun dapat menyelesaikan penyusunan proposal tesis dengan judul “**PENGARUH KRIM KOMBINASI MINYAK JOJOBA DAN MINYAK ALPUKAT TERHADAP KADAR VEGF DAN IL-10 (Studi Eksperimental pada Model Tikus Wistar *Xerosis cutis*)**”. 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 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 per satu, atas doa serta dukungan yang diberikan kepada penulis.
10. Staf *Integrated Biomedical Laboratory* FK Unissula yang telah memberikan bantuan dalam pelaksanaan penelitian ini
11. Keluarga yang telah memberikan dorongan, doa, serta support system sehingga proposal tesis ini dapat terselesaikan.
12. Seluruh pihak yang telah membantu dalam penyusunan tesis yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

Manusia tidak luput dari kesalahan karena tidak ada manusia yang sempurna, untuk itu penyusun 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 Allah SWT senantiasa melimpahkan berkatnya kepada kita semua, aamiin yarabbala’laamiin.

Semarang, 01 September 2025

Penulis

(Dies Nugrahini)



ABSTRAK

Latar Belakang: *Xerosis cutis* ditandai dengan penurunan hidrasi, kerusakan sawar kulit, dan inflamasi kronis. Terapi urea 10% efektif tetapi dapat menimbulkan iritasi, sehingga diperlukan alternatif topikal alami yang lebih aman. Minyak alpukat kaya akan asam lemak esensial dan antioksidan, sedangkan minyak jojoba berperan sebagai emolien dengan efek antiinflamasi. Kombinasi keduanya diduga memengaruhi kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Interleukin-10* (IL-10), yang berperan dalam regenerasi serta modulasi inflamasi kulit. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh krim tunggal dan kombinasi minyak alpukat serta jojoba terhadap kadar VEGF dan IL-10 pada model tikus Wistar dengan *xerosis cutis*.

Metode: Penelitian eksperimental dengan desain *post-test only control group* ini menggunakan 35 ekor tikus betina Wistar yang dibagi ke dalam tujuh kelompok: kontrol sehat, kontrol negatif, 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, diikuti pemberian krim topikal 200 mg dua kali sehari selama 14 hari. Kadar VEGF dan IL-10 jaringan kulit diukur dengan metode ELISA, kemudian dianalisis secara statistik menggunakan ANOVA/Tukey untuk VEGF dan Welch/Tamhane untuk IL-10.

Hasil: Rerata VEGF tertinggi diperoleh pada kontrol sehat ($783,19 \pm 129,80$ ng/L) dan terendah pada alpukat 20% ($567,91 \pm 107,51$ ng/L), dengan perbedaan bermakna antar kelompok ($p=0,007$). Perbedaan signifikan ditemukan antara kontrol sehat dengan kontrol negatif ($p<0,05$) serta dengan alpukat 20% ($p<0,05$), sedangkan kelompok urea 10%, jojoba 7,5%, dan kombinasi jojoba–alpukat tidak berbeda bermakna ($p>0,05$). Pada IL-10, rerata tertinggi terdapat pada kombinasi jojoba 7,5% + alpukat 20% ($211,52 \pm 49,97$ ng/L) dan terendah pada kontrol negatif ($129,01 \pm 67,13$ ng/L). Terdapat perbedaan bermakna antar kelompok ($p=0,011$), dengan perbedaan signifikan hanya antara kontrol sehat dan kombinasi jojoba 3,75% + alpukat 10% ($p=0,044$).

Kesimpulan: Kombinasi minyak jojoba dan alpukat mampu mempertahankan kadar VEGF setara dengan kontrol sehat, sementara minyak alpukat tunggal 20% berbeda signifikan lebih rendah. Pada IL-10, perbedaan signifikan hanya ditemukan antara kontrol sehat dan kombinasi jojoba 3,75% + alpukat 10%. Dengan demikian, kombinasi minyak jojoba dan alpukat berpotensi sebagai alternatif topikal alami pada kondisi *xerosis cutis*, meskipun penelitian lanjutan dengan durasi lebih panjang masih diperlukan.

Kata kunci: *xerosis cutis*, VEGF, IL-10, jojoba, alpukat

ABSTRACT

Background: Xerosis cutis is characterized by reduced hydration, impaired skin barrier, and chronic inflammation. Although 10% urea cream is effective, it may cause irritation, highlighting the need for safer natural topical alternatives. Avocado oil is rich in essential fatty acids and antioxidants, while jojoba oil acts as an emollient with anti-inflammatory properties. Their combination is hypothesized to influence Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Interleukin-10 (IL-10), which play roles in skin regeneration and inflammation modulation. This study aimed to evaluate the effects of single and combined formulations of avocado and jojoba oils on VEGF and IL-10 levels in a Wistar rat model of xerosis cutis.

Methods: This experimental study employed a post-test only control group design using 35 female Wistar rats divided into seven groups: healthy control, negative control, urea 10%, jojoba 7.5%, avocado 20%, jojoba 7.5% + avocado 20%, and jojoba 3.75% + avocado 10%. Xerosis cutis was induced with 5% SLS for 9 days, followed by topical application of 200 mg cream twice daily for 14 days. VEGF and IL-10 levels in skin tissue were measured using ELISA and statistically analyzed with ANOVA/Tukey for VEGF and Welch/Tamhane for IL-10.

Results: The highest mean VEGF level was found in the healthy control group (783.19 ± 129.80 ng/L) and the lowest in the avocado 20% group (567.91 ± 107.51 ng/L), with significant differences across groups ($p=0.007$). Significant differences were observed between the healthy control and both the negative control ($p<0.05$) and avocado 20% groups ($p<0.05$), while urea 10%, jojoba 7.5%, and combined jojoba–avocado groups did not differ significantly ($p>0.05$). For IL-10, the highest mean was in the jojoba 7.5% + avocado 20% group (211.52 ± 49.97 ng/L) and the lowest in the negative control (129.01 ± 67.13 ng/L). There were significant differences across groups ($p=0.011$), with a significant difference observed only between the healthy control and jojoba 3.75% + avocado 10% groups ($p=0.044$).

Conclusion: The combination of jojoba and avocado oils was able to maintain VEGF levels comparable to the healthy control, whereas avocado oil 20% alone showed significantly lower levels. For IL-10, a significant difference was observed only between the healthy control and the jojoba 3.75% + avocado 10% group. Thus, the jojoba–avocado combination shows potential as a natural topical alternative for xerosis cutis, although further studies with longer treatment duration are warranted.

Keywords: xerosis cutis, VEGF, IL-10, jojoba, avocado

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN TESIS	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	vi
<i>ABSTRACT</i>	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
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
1.5.1 Manfaat Teoritis	5
1.5.2 Manfaat Praktis	5
1.5 Originalitas Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).....	9
2.1.1 Definisi.....	9
2.1.2 Struktur VEGF	9
2.1.3 Mekanisme Kerja VEGF	10
2.1.4 Peran VEGF dalam Mekanisme <i>Xerosis cutis</i>	14
2.2 Interleukin-10 (IL-10)	17
2.2.1 Definisi.....	17
2.2.2 Struktur IL-10	19
2.2.3 Mekanisme Kerja IL-10	20
2.2.4 Peran IL-10 dalam Mekanisme <i>Xerosis cutis</i>	21
2.3 Minyak jojoba (<i>Simmondsia chinensis</i>).....	24

2.3.1 Definisi dan Taksonomi	24
2.3.2 Manfaat	26
2.3.3 Mekanisme Kerja Minyak jojoba pada Kulit	26
2.4 Minyak Alpukat (<i>Persea americana</i>).....	28
2.4.1 Definisi dan Taksonomi	28
2.4.2 Manfaat	29
2.4.3 Mekanisme Kerja Minyak Alpukat pada Kulit	30
2.5 Xerosis cutis	32
2.5.1 Definisi.....	32
2.5.2 Epidemiologi	32
2.5.3 Patofisiologi	33
2.5.4 Dampak pada Kulit	36
2.6 Urea	37
2.6.1 Definisi dan Karakteristik	37
2.6.2 Mekanisme Kerja Urea	39
2.6.3 Penggunaan Urea pada Xerosis.....	40
2.6.4 Konsentrasi Krim Urea untuk <i>Xerosis cutis</i>	41
2.7 Sediaan Krim.....	42
2.8 Model Hewan Uji.....	44
2.8.1 Tikus Wistar	44
2.8.2 Animal Model <i>Xerosis cutis</i> pada Tikus dengan SLS	46
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS	48
3.1 Kerangka Teori.....	48
3.2 Kerangka Konsep.....	52
3.3 Hipotesis.....	52
BAB IV METODE PENELITIAN	53
4.1 Rancangan Penelitian	53
4.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	56
4.2.1 Variabel Bebas.....	56
4.2.2 Variabel Terikat	56
4.2.3 Variabel Prakondisi	56
4.2.4 Definisi Operasional	56
4.3 Populasi dan Sampel	58
4.3.1 Populasi dan Sampel	58

4.3.2 Besar Sampel.....	58
4.3.3 Cara Pengambilan Sampel	59
4.3.4 Kriteria Inklusi	60
4.3.5 Kriteria Eksklusi.....	60
4.3.6 Drop out	60
4.4 Alat dan Bahan	60
4.4.1 Alat	60
4.4.2 Bahan	62
4.5 Prosedur Penelitian.....	64
4.5.1 Persiapan	64
4.5.2 Formulasi Sediaan Krim	65
4.5.3 Pembuatan Sediaan Krim Kombinasi	65
4.5.4 Proses Perlakuan dan Induksi <i>Xerosis cutis</i>	66
4.5.5 Prosedur Pengolesan Krim.....	69
4.5.6 Pengambilan Sampel.....	70
4.5.7 Prosedur Pemeriksaan VEGF.....	71
4.5.8 Prosedur Pemeriksaan IL-10.....	72
4.6 Tempat dan Waktu Penelitian.....	74
4.7 Analisis Data	74
4.8 Alur Penelitian.....	76
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	77
5.1 Hasil Penelitian	77
5.1.1 Validasi <i>Xerosis cutis</i> pada Model Hewan	78
5.1.2 Pemeriksaan Kadar VEGF	80
5.1.3 Pemeriksaan Kadar IL-10	83
5.2 Pembahasan.....	85
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	92
6.1 Kesimpulan	92
6.2 Saran.....	93
DAFTAR PUSTAKA.....	95
LAMPIRAN.....	104
1. Lampiran Izin Etik Penelitian	104
2. Lampiran Surat Keterangan Hewan.....	105
3. Lampiran Kriteria Tikus.....	106

4.	Lampiran Laboratorium IBL.....	107
5.	Lampiran coA dari PT Derma Elok	112
7.	Lampiran Perubahan Kulit Tikus pada Induksi <i>Xerosis cutis</i> Berat	114
8.	Lampiran Preparasi Sampel	123
9.	Lampiran Pengamatan Mikroskopis Kulit Tikus dengan <i>Skin Analyzer</i>	126
10.	Hasil Uji Statistik SPSS	139



DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
CAT	: <i>Catalase</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
eNOS	: <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
GPX	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
HA	: <i>Hyaluronic Acid</i>
HIF-1 α	: <i>Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha</i>
HRE	: <i>Hypoxia Response Element</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1 beta</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
JAK1	: <i>Janus Kinase 1</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
NMF	: <i>Natural Moisturizing Factor</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NP-1 / NP-2	: <i>Neuropilin-1 / Neuropilin-2</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
PLC γ	: <i>Phospholipase C gamma</i>
PIGF	: <i>Placental Growth Factor</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>

SOCS3	: <i>Suppressor of Cytokine Signaling 3</i>
STAT3	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
TEWL	: <i>Transepidermal Water Loss</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-beta</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
Treg	: <i>T Regulatory Cell</i>
Tyk2	: <i>Tyrosine Kinase 2</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGFR	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>
W/O	: <i>Water in Oil</i>
μ L	: <i>Microliter</i>



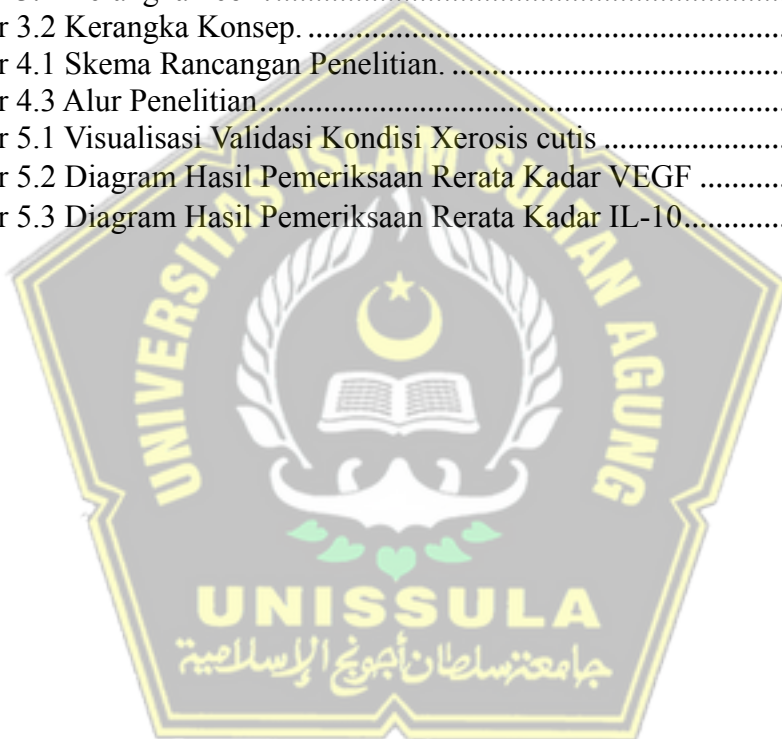
DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian	5
Tabel 4.2 Formulasi Krim.	65
Tabel 4.3 Penilaian Skor ODS	67
Tabel 5.1 Hasil Pemeriksaan Kadar VEGF	81
Tabel 5.2 Perbedaan Rerata Kadar VEGF Post Hoc Tukey.	82
Tabel 5.3 Hasil Pemeriksaan Kadar IL-10	83
Tabel 5.4 Perbedaan Rerata Kadar IL-10 Post Hoc Tamhane.	84



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Molekuler VEGF.....	10
Gambar 2.2 Peran VEGF dalam Mekanisme <i>Xerosis cutis</i>	17
Gambar 2.3 Struktur IL-10 cytokine family.	19
Gambar 2.4 Tanaman jojoba (<i>Simmondsia chinensis</i>).	25
Gambar 2.5 Tanaman Alpukat (<i>Persea americana</i>).	29
Gambar 2.6 Mekanisme Gatal pada <i>Xerosis cutis</i>	34
Gambar 2.7 Patofisiologi <i>Xerosis cutis</i>	36
Gambar 3.1 Kerangka Teori.	51
Gambar 3.2 Kerangka Konsep.	52
Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian.	54
Gambar 4.3 Alur Penelitian.....	76
Gambar 5.1 Visualisasi Validasi Kondisi <i>Xerosis cutis</i>	80
Gambar 5.2 Diagram Hasil Pemeriksaan Rerata Kadar VEGF	82
Gambar 5.3 Diagram Hasil Pemeriksaan Rerata Kadar IL-10.....	85



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penggunaan kombinasi Minyak jojoba dan minyak alpukat telah banyak diteliti dalam bidang dermatologi, terutama dalam kaitannya dengan hidrasi kulit, efek antiinflamasi, dan regenerasi jaringan. Minyak alpukat diketahui kaya akan senyawa bioaktif seperti fitosterol, tokoferol (vitamin E), dan karotenoid yang memiliki efek antioksidan serta antiinflamasi.¹ Sementara itu, Minyak jojoba mengandung flavonoid dan senyawa fenolik yang berperan sebagai emolien alami dengan kemampuan menghambat produksi sitokin proinflamasi.² Berbagai penelitian telah membuktikan manfaat masing-masing minyak ini, namun belum ada penelitian yang mengevaluasi pengaruh kombinasi keduanya dalam memperbaiki kondisi kulit yang mengalami *xerosis cutis* berat. Oleh karena itu, penelitian ini berfokus pada apakah kombinasi Minyak jojoba dan alpukat benar-benar memberikan pengaruh sinergis dalam meningkatkan hidrasi, mengurangi inflamasi, dan mempercepat regenerasi kulit.

Xerosis cutis berat merupakan salah satu permasalahan dermatologis yang signifikan, terutama pada individu usia menengah hingga lanjut. Kondisi *xerosis cutis* yang terjadi pada usia lanjut juga berperan dalam mempercepat proses penuaan kulit melalui mekanisme inflamasi dan penurunan regenerasi jaringan. Kondisi ini ditandai dengan

gangguan hidrasi kulit, penurunan integritas sawar kulit, dan peradangan kronis yang dapat mengganggu kenyamanan serta kualitas hidup penderitanya.³ Prevalensi *xerosis cutis* di Indonesia diperkirakan mencapai 50% hingga 80% lebih tinggi dibandingkan beberapa negara lain seperti Brazil, Australia, dan Turki yang berkisar antara 35% hingga 70%.⁴ Berbagai metode telah digunakan untuk mengatasi xerosis, salah satunya adalah terapi pelembap berbasis minyak alami seperti minyak alpukat dan Minyak jojoba.

Urea 10% telah lama dikenal sebagai krim *gold standard* dalam terapi pengelolaan xerosis berat, terutama pada pasien dengan kekeringan kulit yang parah. Urea berfungsi sebagai humektan yang menarik kelembapan ke dalam lapisan kulit serta memiliki sifat keratolitik ringan yang membantu memperbaiki lapisan epidermis. Penggunaan krim urea 10% secara teratur terbukti efektif meningkatkan hidrasi kulit, mengurangi keparahan pruritus, dan memperbaiki fungsi penghalang kulit tanpa menyebabkan iritasi berlebihan.⁵

Beberapa studi sebelumnya telah membahas manfaat minyak alpukat dan jojoba dalam berbagai aspek perawatan kulit. Minyak alpukat terbukti efektif dalam meningkatkan hidrasi serta elastisitas kulit, serta berperan dalam peningkatan produksi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang mendukung angiogenesis dan regenerasi kulit.⁶ Di sisi lain, Minyak jojoba dikenal dengan sifat emoliennya yang kuat dan kemampuannya dalam menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti

TNF- α dan IL-6. Efek ini berkontribusi pada pengurangan inflamasi kronis yang dapat berdampak pada peningkatan kadar IL-10 sebagai sitokin antiinflamasi utama. Dengan demikian, kombinasi Minyak jojoba dan alpukat berpotensi meningkatkan kadar VEGF untuk mendukung regenerasi jaringan serta IL-10 untuk menghambat peradangan pada kulit *xerosis cutis*.⁷ Studi oleh Nimkar et al (2024)⁸ menunjukkan bahwa Minyak jojoba efektif dalam meningkatkan hidrasi kulit serta mengurangi inflamasi melalui modulasi imun dan regenerasi jaringan.

Kombinasi minyak alpukat dan Minyak jojoba dalam sediaan krim yang memiliki kelebihan ringan, mudah diserap, stabil dalam penyimpanan jangka lama diharapkan dapat menjadi solusi inovatif dalam terapi *xerosis cutis* berat. Krim ini tidak hanya bekerja sebagai pelembap tetapi juga memiliki efek biologis dalam meningkatkan kadar VEGF dan *Interleukin-10* (IL-10). VEGF berperan dalam meningkatkan vaskularisasi dan regenerasi kulit, sedangkan IL-10 merupakan sitokin antiinflamasi yang dapat menekan inflamasi kronis pada *xerosis*.^{8,9} Dengan demikian, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh kombinasi minyak alpukat dan Minyak jojoba dalam meningkatkan kadar VEGF dan IL-10 pada model hewan *xerosis cutis* berat. Model hewan yang digunakan adalah tikus galur Wistar betina yang telah banyak digunakan dalam studi farmakologi dermatologis karena memiliki respons fisiologis yang serupa dengan manusia.^{10,11} Studi ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah

yang kuat untuk mendukung pengembangan terapi topikal berbasis minyak alpukat dan Minyak jojoba dalam pengelolaan *xerosis cutis* berat.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah krim kombinasi Minyak jojoba serta minyak alpukat memiliki pengaruh terhadap kadar VEGF dan IL-10 pada jaringan kulit tikus galur Wistar betina model *xerosis cutis* berat?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh krim kombinasi Minyak jojoba (*Simmondsia chinensis*) serta minyak alpukat (*Persea americana*) terhadap kadar VEGF dan IL-10 pada jaringan kulit tikus galur Wistar betina model *xerosis cutis* berat.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur rerata kadar VEGF jaringan kulit tikus galur Wistar betina pada kelompok kontrol dan perlakuan.
2. Mengukur rerata kadar IL-10 jaringan kulit tikus galur Wistar betina pada kelompok kontrol dan perlakuan.
3. Menganalisis pengaruh kadar VEGF dan IL-10 antar kelompok kontrol dan perlakuan.
4. Menilai pengaruh pemberian krim dosis tunggal Minyak jojoba 7,5% dan minyak alpukat 20% serta kombinasi Minyak jojoba dan minyak alpukat dengan dosis berbeda (7,5% jojoba & 20%

alpukat, serta 6% jojoba & 17,5% alpukat) terhadap kadar VEGF dan IL-10 pada tikus dengan *xerosis cutis* berat.

1.4 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dalam bidang biomedik terkait pengaruh dosis tunggal dan kombinasi Minyak jojoba serta minyak alpukat terhadap kadar VEGF dan IL-10 serta perannya dalam modulasi angiogenesis dan mekanisme antiinflamasi pada kondisi *xerosis cutis* berat.

1.5.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini memiliki potensi manfaat praktis, yaitu menyediakan solusi berbasis alami untuk perawatan kulit kering (*xerosis cutis* berat) dan inflamasi yang lebih terjangkau dan ramah lingkungan.

1.5 Originalitas Penelitian

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian

Peneliti	Judul	Metode	Hasil
Zięba <i>et al.</i> (2015) ¹²	<i>Evaluation of selected quality features of creams with addition of jojoba oil designed for dry skin</i>	Analisis formulasi krim dan evaluasi	Minyak jojoba meningkatkan stabilitas krim, viskositas, dan hidrasi kulit secara signifikan pada konsentrasi 6-7.5%, menunjukkan manfaat untuk kulit kering
Sari <i>et al.</i> (2022) ¹³	Formulasi Krim Minyak Alpukat (<i>Avocado oil</i>) dan Efektivitasnya Terhadap Xerosis pada	Formulasi dan Evaluasi	Penggunaan krim berbahan minyak alpukat telah terbukti efektif dalam menangani xerosis pada

Tumit Kaki		tumit kaki pada konsentrasi 17,5% dan 20%
Turchin & Bourcier. (2022) ¹⁴	<i>The Role of Literature Interleukins in the Pathogenesis of Dermatological Immune-Mediated Diseases</i>	IL-10 berpotensi sebagai target terapi untuk mengurangi inflamasi kronis dan memperbaiki <i>skin barrier</i> .
Chen et al. (2024) ⁶	<i>Vascular Endothelial Growth Factor A Inhibition: An Effective Treatment Strategy</i>	VEGF berperan dalam regulasi angiogenesis dan berkontribusi terhadap hidrasi serta regenerasi kulit.
Cubero et al. (2018) ¹⁵	<i>Cutaneous side effects of molecularly targeted therapies for the treatment of solid tumors</i>	Penurunan kadar VEGF dapat memperburuk kondisi xerosis dan memperlambat penyembuhan luka.
Lin et al. (2018) ¹⁶	<i>Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils</i>	Minyak alpukat dan jojoba memiliki efek dalam memperbaiki <i>skin barrier</i> serta meningkatkan hidrasi kulit. Selain itu, minyak ini dapat membantu mengurangi inflamasi dan mendukung regenerasi kulit, yang berpotensi meningkatkan kadar VEGF.

Penelitian sebelumnya telah mengkaji manfaat Minyak jojoba dan minyak alpukat secara terpisah dalam perawatan kulit kering. Zięba *et al.*¹² mengevaluasi formulasi krim dengan Minyak jojoba untuk kulit kering dan menemukan bahwa minyak ini meningkatkan stabilitas krim, viskositas, serta hidrasi kulit secara signifikan. Sementara itu, Sari *et al.*¹³ meneliti efektivitas krim berbasis minyak alpukat terhadap *xerosis cutis*

pada tumit kaki dan menunjukkan bahwa penggunaannya mampu meningkatkan kelembapan serta memperbaiki tekstur kulit yang kering dan kasar. Namun, studi-studi tersebut hanya berfokus pada salah satu jenis minyak dan belum mengeksplorasi potensi kombinasi keduanya dalam pengelolaan xerosis berat.

Di sisi lain, kajian yang dilakukan oleh Turchin & Bourcier.¹⁴ serta Chen *et al.*⁶ menunjukkan bahwa faktor inflamasi dan angiogenesis, seperti IL-10 dan VEGF memainkan peran penting dalam patogenesis berbagai gangguan kulit, termasuk *xerosis cutis*. IL-10 diketahui berperan dalam menekan inflamasi kronis yang dapat memperburuk *xerosis cutis*, sedangkan VEGF berkontribusi dalam regenerasi jaringan dan hidrasi kulit melalui mekanisme angiogenesis. Studi Cubero *et al.*¹⁵ juga mengindikasikan bahwa regulasi VEGF berhubungan erat dengan kondisi peradangan kronis pada kulit yang dapat memperburuk *xerosis cutis* jika terjadi disregulasi.

Oleh karena itu, penelitian ini memiliki orisinalitas dalam beberapa aspek utama. Pertama, penelitian ini mengembangkan formulasi krim yang mengkombinasikan Minyak jojoba dan minyak alpukat untuk melihat efek sinergisnya terhadap *xerosis cutis* berat belum banyak diteliti sebelumnya. Kedua, penelitian ini menilai efek krim kombinasi ini terhadap kadar VEGF dan IL-10 merupakan indikator penting dalam proses regenerasi kulit dan pengendalian inflamasi sehingga menawarkan pendekatan yang lebih komprehensif dibandingkan studi terdahulu yang hanya berfokus

pada efek kelembapan. Ketiga, penelitian ini menggunakan model hewan tikus galur Wistar betina dengan *xerosis cutis* berat yang memberikan harapan kontrol eksperimental lebih baik dibandingkan penelitian klinis langsung pada manusia. Dengan demikian, penelitian ini diharapkan dapat memberikan landasan ilmiah yang lebih kuat dalam pengembangan terapi topikal berbasis bahan alami untuk *xerosis cutis* berat.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)*

2.1.1 Definisi

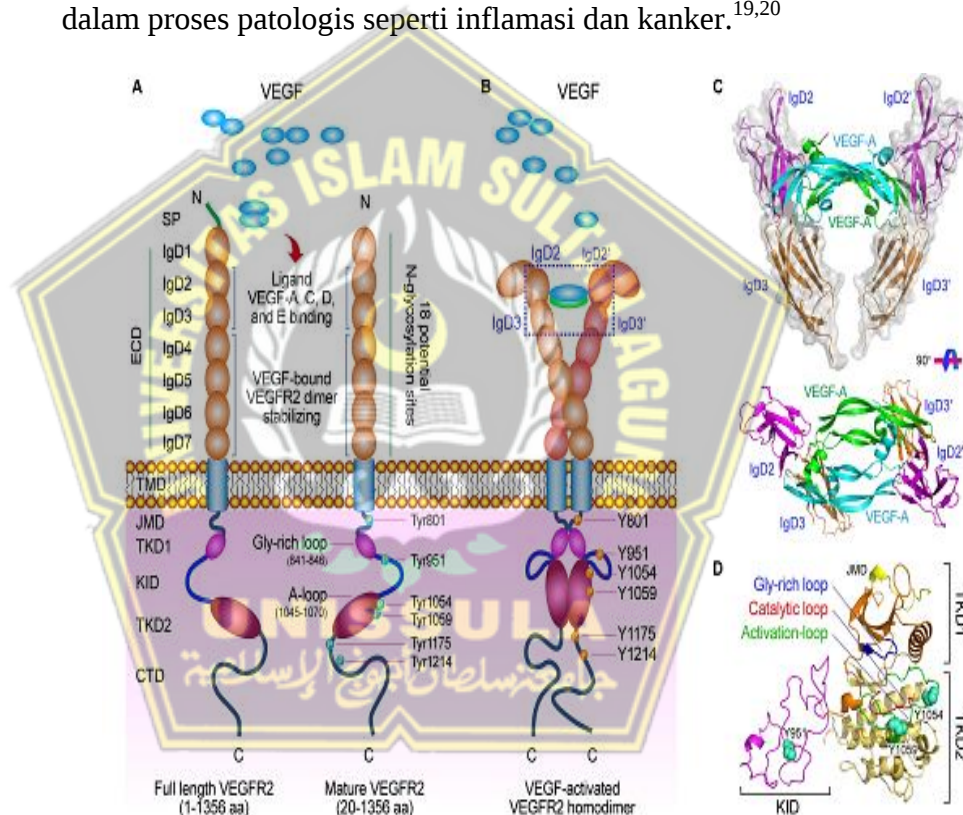
VEGF adalah faktor pertumbuhan yang memiliki aktivitas pro-angiogenik penting dengan efek mitogenik dan anti-apoptotik pada sel endotel vaskular. VEGF meningkatkan permeabilitas vaskular, mendorong migrasi sel, dan berperan dalam regulasi proses angiogenesis baik dalam kondisi fisiologis maupun patologis.¹⁷

VEGF merupakan bagian dari keluarga faktor pertumbuhan yang mencakup beberapa anggota, seperti VEGF-A (yang memiliki berbagai isoform), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E (viral VEGF), VEGF-F (ditemukan dalam racun ular), dan Placenta Growth Factor (PlGF). Baru-baru ini, Endocrine Gland-derived VEGF (EG-VEGF) juga ditambahkan ke dalam kelompok ini.^{17,18}

2.1.2 Struktur VEGF

VEGF merupakan glikoprotein yang termasuk dalam superfamilia *cystine-knot growth factors* dengan berat molekul sekitar 40 kDa. Faktor pertumbuhan ini diproduksi dalam berbagai bentuk isoform akibat proses *splicing* alternatif dari gen VEGFA, yang terletak di kromosom 6p21.3. Isoform utama VEGF meliputi VEGF121, VEGF165, VEGF189, dan VEGF206, dengan VEGF165 sebagai isoform yang paling dominan dan aktif dalam angiogenesis. VEGF

juga memiliki beberapa varian lainnya, seperti VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E (ditemukan dalam virus *Orf*), dan PlGF (Placental Growth Factor). Masing-masing varian VEGF memiliki fungsi spesifik, misalnya VEGF-C dan VEGF-D yang berperan dalam limfangiogenesis dengan menargetkan VEGFR-3, sedangkan VEGF-E memiliki afinitas tinggi terhadap VEGFR-2. PlGF berperan lebih dalam proses patologi seperti inflamasi dan kanker.^{19,20}



Gambar 2.1 Struktur Molekuler VEGF²⁰

2.1.3 Mekanisme Kerja VEGF

Sebagai faktor pro-angiogenik utama, VEGF berfungsi dengan mengikat reseptor tirosin kinase spesifik yang terletak pada permukaan sel endotel vaskular. Terdapat tiga jenis utama reseptor

VEGF yang memiliki peran berbeda, yaitu VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1), dan VEGFR-3 (Flt-4). VEGFR-1 memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap VEGF dibandingkan VEGFR-2, namun aktivitas tirosin kinase-nya lebih rendah. Oleh karena itu, VEGFR-1 lebih banyak berfungsi sebagai *decoy receptor* untuk mengatur jumlah VEGF yang tersedia bagi VEGFR-2. Meskipun begitu, VEGFR-1 juga memainkan peran dalam migrasi sel endotel dan makrofag ke area inflamasi.^{17,19}

VEGFR-2 adalah reseptor utama yang bertanggung jawab atas proses angiogenesis, dengan menginduksi proliferasi, migrasi, dan meningkatkan permeabilitas vaskular melalui serangkaian jalur sinyal intraseluler. Sementara itu, VEGFR-3 lebih dominan dikadarkan pada sel endotel limfatik dan memainkan peran dalam pembentukan pembuluh limfatik (limfangiogenesis), yang krusial dalam regulasi cairan interstisial dan respons imun.²⁰

Mekanisme sinyal VEGF dimulai dengan pengikatan ligan VEGF ke reseptornya mengarah pada autofosforilasi residu tirosin di domain intraseluler reseptor. Hal ini kemudian memicu aktivasi berbagai jalur transduksi sinyal, termasuk jalur phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt, jalur mitogen-activated protein kinase (MAPK)/ERK, serta jalur phospholipase C gamma (PLC γ)/protein kinase C (PKC). Jalur PI3K/Akt terutama berperan dalam meningkatkan kelangsungan hidup sel endotel dengan menghambat apoptosis, sementara jalur

MAPK/ERK mengatur proliferasi dan migrasi sel. Selain itu, jalur PLC γ /PKC memengaruhi permeabilitas vaskular dengan menginduksi produksi nitric oxide (NO) melalui aktivasi *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS). Produksi NO yang meningkat menyebabkan vasodilatasi serta peningkatan permeabilitas pembuluh darah, memungkinkan migrasi sel dan faktor pertumbuhan ke area yang membutuhkan vaskularisasi baru.^{21,22}

Di samping reseptor utama VEGFR, VEGF juga berinteraksi dengan ko-reseptor Neuropilin-1 (NP-1) dan Neuropilin-2 (NP-2). Neuropilin berperan dalam meningkatkan afinitas VEGF terhadap VEGFR-2 dan VEGFR-3, sehingga memperkuat sinyal angiogenik. NP-1 banyak ditemukan pada sel endotel arteri dan memiliki afinitas tinggi terhadap VEGF₁₆₅, sedangkan NP-2 lebih dominan pada sel endotel vena dan limfatik. Selain itu, VEGF juga berinteraksi dengan proteoglikan sulfat heparan (HSPGs) pada matriks ekstraseluler, yang berfungsi sebagai reservoir VEGF dan membantu dalam regulasi pelepasan faktor ini ke lingkungan mikro vaskular.^{17,23}

VEGF juga dapat meningkatkan permeabilitas vaskular melalui mekanisme degradasi matriks ekstraseluler (ECM). Aktivasi VEGF memicu pelepasan matrix metalloproteinases (MMPs), seperti MMP-2 dan MMP-9 berperan dalam degradasi protein matriks dan memungkinkan sel endotel bermigrasi untuk membentuk pembuluh darah baru. Proses ini sangat penting dalam pembentukan jaringan

vaskular baru (neoangiogenesis), baik dalam kondisi fisiologis seperti penyembuhan luka, maupun dalam kondisi patologis seperti pertumbuhan tumor dan inflamasi kronis.^{17,24}

Dalam regulasi kadar, produksi VEGF dipicu oleh berbagai faktor lingkungan, terutama hipoksia. Hipoksia merangsang stabilisasi *hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 α)*, yang kemudian berikatan dengan elemen respons hipoksia (*hypoxia response elements*, HRE) pada promotor gen VEGF dan menginduksi transkripsinya. Selain hipoksia, kadar VEGF juga dapat dimodulasi oleh sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β , serta oleh hormon dan faktor pertumbuhan lain seperti fibroblast growth factor (FGF) dan *platelet-derived growth factor* (PDGF). Selain itu, stres mekanik, pH rendah, dan hipoglikemia juga dapat meningkatkan kadar VEGF, yang menunjukkan bahwa VEGF adalah faktor pertumbuhan yang sangat responsif terhadap perubahan lingkungan mikro.¹⁹⁻²¹

Secara keseluruhan, VEGF adalah faktor utama yang mengatur angiogenesis dan homeostasis vaskular dengan bekerja melalui mekanisme sinyal yang kompleks dan terkoordinasi. Aktivasi VEGF tidak hanya berperan dalam regulasi vaskular normal, tetapi juga memainkan peran penting dalam berbagai kondisi patologis, termasuk kanker, penyakit inflamasi kronis, dan gangguan degeneratif seperti retinopati diabetik serta degenerasi makula terkait usia. Oleh karena itu, pemahaman mendalam tentang struktur dan mekanisme kerja

VEGF menjadi dasar dalam pengembangan berbagai terapi berbasis VEGF, seperti inhibitor angiogenesis untuk kanker dan terapi anti-VEGF untuk penyakit mata yang berkaitan dengan pertumbuhan vaskular abnormal.^{17,18}

2.1.4 Peran VEGF dalam Mekanisme *Xerosis cutis*

VEGF memiliki peran krusial dalam menjaga homeostasis kulit, terutama dalam aspek hidrasi, regenerasi sel, dan angiogenesis. VEGF berfungsi sebagai regulator utama dalam pembentukan dan pemeliharaan pembuluh darah kapiler di dermis secara langsung memengaruhi pasokan oksigen, nutrisi, dan kelembapan ke lapisan epidermis.¹⁷ Dalam kondisi normal, VEGF bekerja dengan meningkatkan permeabilitas vaskular, memungkinkan difusi cairan dan faktor pertumbuhan ke jaringan kulit, serta mempercepat proses regenerasi dan penyembuhan luka. Namun, dalam kondisi *xerosis cutis*, kadar VEGF sering kali mengalami penurunan, yang berkontribusi terhadap gangguan suplai darah ke kulit, menyebabkan penurunan hidrasi dan meningkatkan risiko iritasi serta peradangan.²⁵

Beberapa faktor yang berkontribusi terhadap penurunan VEGF dalam *xerosis cutis* meliputi proses penuaan, paparan lingkungan yang ekstrem seperti udara kering dan suhu dingin, serta penyakit dermatologis seperti dermatitis atopik dan psoriasis.^{25,26} Pada individu yang mengalami penuaan, produksi VEGF secara alami menurun yang

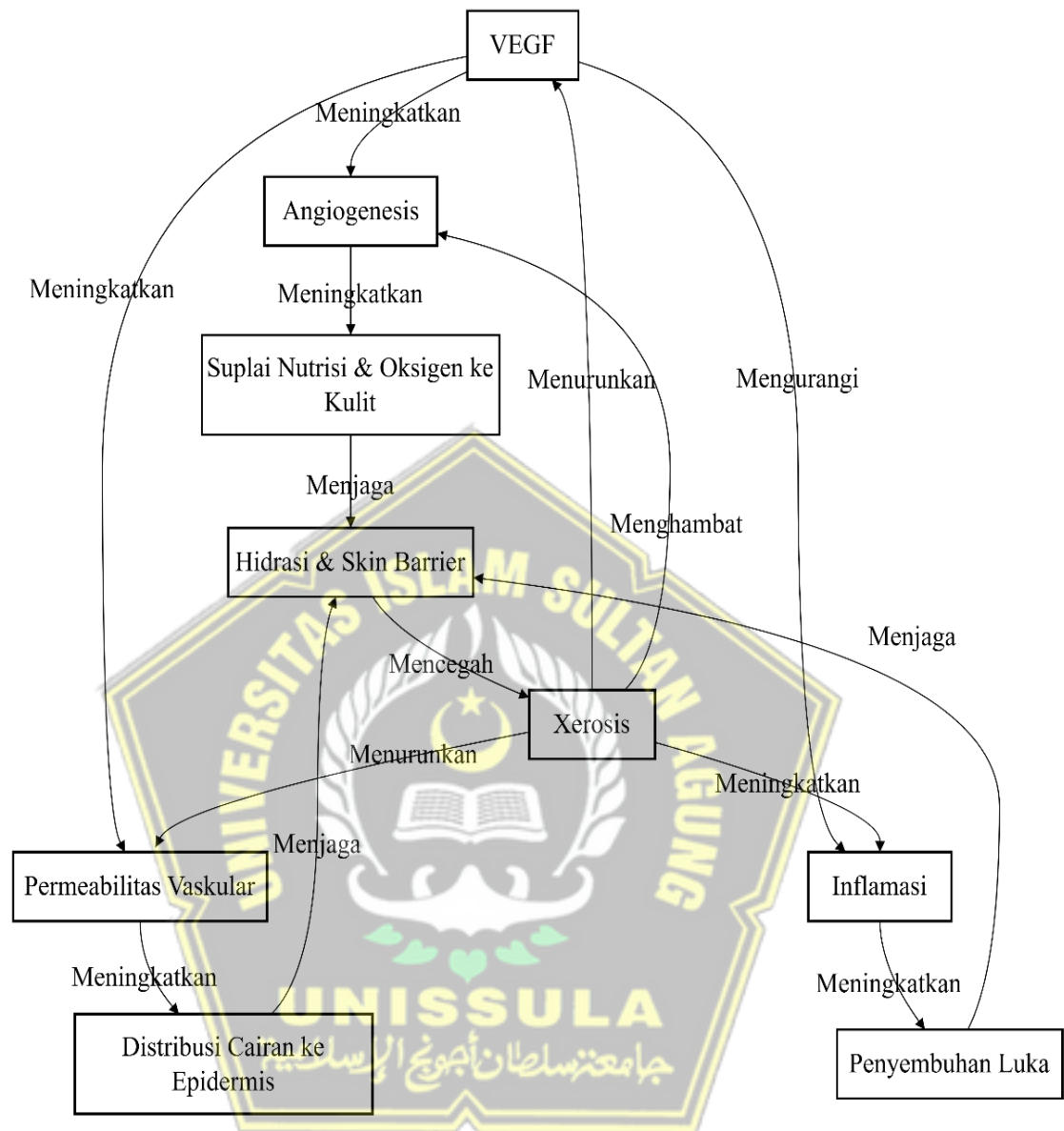
menyebabkan berkurangnya vaskularisasi dermal dan peningkatan kehilangan air transepidermal (TEWL), sehingga memperburuk kondisi kulit kering.²⁶

Selain itu, paparan lingkungan yang ekstrem dapat menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah dermal, menghambat kadar VEGF dan memperlambat regenerasi pembuluh kapiler yang berfungsi dalam menjaga kelembapan kulit. Dalam penyakit dermatologis seperti dermatitis atopik dan psoriasis, disregulasi VEGF dapat mengganggu mekanisme transportasi air dan sintesis lipid epidermal, yang memperburuk xerosis dengan menghambat retensi air di stratum korneum.²⁵ VEGF sendiri beroperasi melalui jalur sinyal VEGFR-2 merupakan reseptor utama yang bertanggung jawab atas proliferasi sel endotel, peningkatan permeabilitas vaskular, dan stimulasi angiogenesis. Mekanisme ini berperan penting dalam mendukung hidrasi kulit karena memungkinkan darah untuk menyuplai nutrisi dan air ke lapisan epidermis. Pada kondisi *xerosis cutis*, gangguan dalam kadar VEGF dapat mengurangi distribusi cairan ke epidermis, sehingga kulit menjadi semakin kering dan kehilangan elastisitasnya.²³

Studi oleh Patil *et al.* (2023) menunjukkan bahwa kadar serum VEGF dan IL-10 berperan penting dalam modulasi inflamasi pada penyakit inflamasi kulit kronis. VEGF berfungsi dalam proses angiogenesis, sedangkan IL-10 berperan sebagai sitokin antiinflamasi yang menekan peradangan kronis. Temuan ini mengindikasikan bahwa

regulasi VEGF dan IL-10 juga berpotensi penting dalam mengendalikan inflamasi dan mempercepat regenerasi jaringan pada kondisi kulit kering seperti *xerosis cutis*.²⁵ Oleh karena itu, peningkatan kadar VEGF dan IL-10 diharapkan dapat memperbaiki fungsi kulit melalui mekanisme antiinflamasi dan stimulasi perbaikan jaringan. Beberapa strategi yang dapat dikembangkan dalam terapi berbasis VEGF untuk *xerosis* meliputi aplikasi topikal faktor pertumbuhan VEGF dalam bentuk serum atau krim, penggunaan bahan alami yang dapat meningkatkan kadar VEGF seperti minyak alpukat dan Minyak jojoba.^{27,28}

Secara keseluruhan, VEGF memiliki peran yang sangat penting dalam mempertahankan kelembapan dan kesehatan kulit melalui mekanisme angiogenesis, regulasi permeabilitas vaskular, dan stimulasi regenerasi jaringan. Penurunan kadar VEGF dalam kondisi *xerosis* menyebabkan gangguan suplai darah ke kulit, peningkatan kehilangan air transepidermal, serta kerusakan *skin barrier* yang memperburuk kondisi kulit kering. Oleh karena itu, meningkatkan kadar VEGF, baik melalui terapi farmakologis maupun pendekatan berbasis bahan alami, menjadi strategi yang menjanjikan dalam mengatasi *xerosis* dan meningkatkan hidrasi kulit secara optimal.^{19,23}



Gambar 2.2 Peran VEGF dalam Mekanisme *Xerosis cutis*.^{19,23}

2.2 Interleukin-10 (IL-10)

2.2.1 Definisi

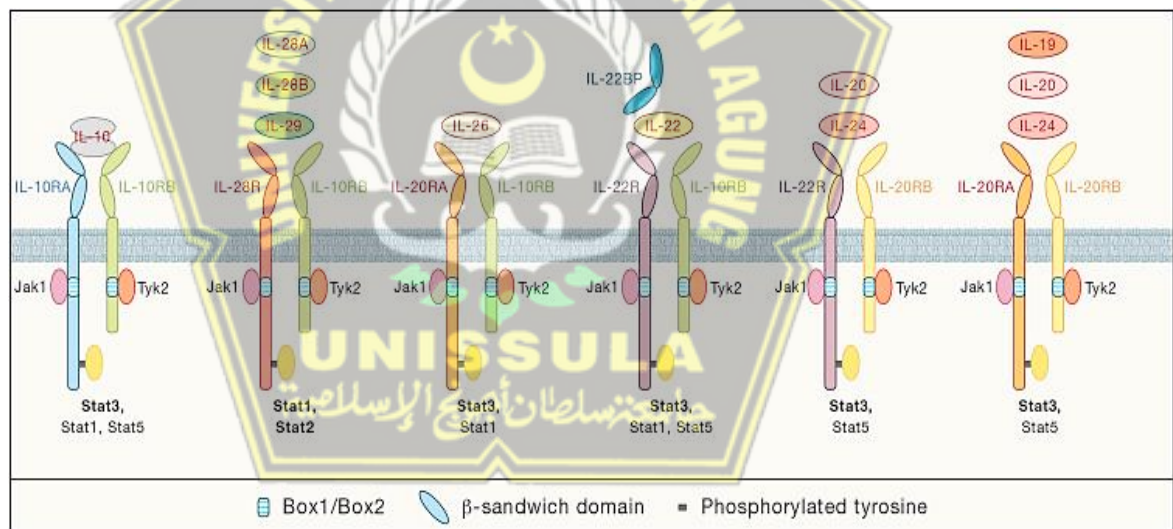
Interleukin-10 (IL-10) adalah sitokin antiinflamasi yang berperan penting dalam menjaga keseimbangan sistem imun, khususnya dalam menekan respons inflamasi yang berlebihan agar tidak merusak

jaringan tubuh. IL-10 pertama kali ditemukan sebagai molekul yang mampu menghambat produksi sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh sel T helper tipe 1 (Th1), menjadikannya sebagai regulator utama dalam modulasi imun.²⁹ Gen yang mengkode IL-10 terletak pada kromosom 1q31-32, dengan berat molekul sekitar 35 kDa. Produksi IL-10 tidak terbatas pada satu jenis sel, melainkan melibatkan berbagai komponen sistem imun, termasuk sel T regulator (Treg), makrofag, monosit, sel dendritik, sel B, dan neutrofil, yang bekerja sama dalam menjaga homeostasis imun.³⁰

Di dalam jaringan kulit, IL-10 ditemukan di epidermis dan dermis, di mana ia memiliki peran esensial dalam mengontrol inflamasi, mempercepat perbaikan jaringan, dan menjaga fungsi skin barrier. Pada lapisan epidermis, IL-10 diproduksi terutama oleh keratinosit dan sel dendritik, sedangkan di lapisan dermis, produksi sitokin ini berasal dari fibroblas, makrofag, dan sel mast.³¹ Keberadaan IL-10 di berbagai lapisan kulit memungkinkan sitokin ini untuk mengatur respons imun lokal terhadap paparan patogen atau iritasi eksternal, mencegah peradangan kronis, serta mendukung regenerasi kulit dan stabilitas barrier kulit. Dengan fungsinya yang luas dalam sistem imun dan jaringan kulit, IL-10 menjadi salah satu faktor kunci dalam proses penyembuhan luka dan perlindungan terhadap kondisi inflamasi kulit seperti dermatitis atopik dan psoriasis.²⁵

2.2.2 Struktur IL-10

Interleukin-10 (IL-10) adalah sitokin antiinflamasi yang termasuk dalam keluarga *IL-10 cytokine family*, yang terdiri dari beberapa anggota lain seperti IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, dan IL-26. IL-10 pertama kali diidentifikasi sebagai *Cytokine Synthesis Inhibitory Factor* (CSIF) karena kemampuannya dalam menekan produksi sitokin proinflamasi oleh sel T helper 1 (Th1). Struktur IL-10 memiliki bentuk dimer, terdiri dari dua rantai polipeptida identik yang membentuk konfigurasi empat heliks α yang khas dalam kelompok sitokin ini.³²



Gambar 2.3 Struktur IL-10 *cytokine family*.^{33,34}

Gen IL-10 terletak pada kromosom 1q31-32, dan protein yang dihasilkannya memiliki berat molekul sekitar 35 kDa. IL-10 merupakan sitokin yang sangat konservatif di antara spesies mamalia, yang menunjukkan pentingnya peran biologisnya dalam regulasi imun. IL-10 bekerja dengan mengikat reseptor heterodimerik IL-10R,

yang terdiri dari dua subunit utama, yaitu IL-10R1 dan IL-10R2. IL-10R1 memiliki afinitas tinggi terhadap IL-10, sementara IL-10R2 lebih banyak digunakan sebagai *shared receptor* dalam jalur sinyal sitokin lain seperti IL-22 dan IL-26.³²

2.2.3 Mekanisme Kerja IL-10

IL-10 memiliki peran utama dalam menekan inflamasi berlebihan dan menjaga homeostasis imun. Jalur sinyal IL-10 dimulai dengan pengikatan IL-10 ke reseptornya (IL-10R1 dan IL-10R2), yang memicu aktivasi enzim Janus Kinase (JAK1) dan Tyrosine Kinase 2 (Tyk2). Aktivasi ini mengarah pada fosforilasi Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3), yang kemudian berpindah ke nukleus dan menginduksi kadar berbagai gen yang berperan dalam immunosupresi dan penghentian respon inflamasi.³⁵

Salah satu efek utama dari aktivasi IL-10 adalah peningkatan kadar *Suppressor of Cytokine Signaling 3* (SOCS3), yang bertindak sebagai regulator negatif jalur inflamasi, dengan cara menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan IL-12. Selain itu, IL-10 juga mengurangi kadar molekul MHC kelas II pada sel antigen-presenting cells (APC), yang menyebabkan penurunan aktivasi sel T dan respons imun adaptif.³²

IL-10 memiliki efek langsung pada berbagai jenis sel imun, di antaranya:^{33,34}

- Makrofag dan Monosit: Menghambat produksi sitokin proinflamasi dan enzim yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan seperti

nitric oxide synthase (NOS) dan *matrix metalloproteinases (MMPs)*.

- Sel Dendritik: Menekan aktivasi sel dendritik dan menghambat presentasi antigen untuk mencegah reaksi imun yang berlebihan.
- Sel T dan Sel B: Memodulasi aktivitas sel T regulator (Treg) untuk meningkatkan toleransi imun dan mencegah autoimunitas. Pada sel B, IL-10 berperan dalam diferensiasi dan produksi antibodi yang lebih tolerogenik.

Dalam jaringan kulit, IL-10 memainkan peran dalam mengurangi inflamasi lokal dan mempercepat perbaikan jaringan. IL-10 yang diproduksi oleh keratinosit di epidermis dan fibroblas di dermis membantu menekan peradangan yang berlebihan, mendukung regenerasi jaringan, serta memperkuat *skin barrier*. Mekanisme ini sangat penting dalam kondisi inflamasi kronis seperti psoriasis dan dermatitis atopik, di mana kadar IL-10 sering terganggu.³³

2.2.4 Peran IL-10 dalam Mekanisme *Xerosis cutis*

Interleukin-10 (IL-10) memiliki peran penting dalam menjaga homeostasis imun dan regulasi inflamasi di berbagai jaringan, termasuk kulit. *Xerosis cutis* atau kulit kering patologis, terjadi akibat gangguan keseimbangan hidrasi, penurunan produksi lipid epidermal, serta inflamasi kronis yang menghambat fungsi *skin barrier*.³⁶ Dalam kondisi ini, kadar IL-10 sering mengalami penurunan, yang berkontribusi

terhadap peningkatan inflamasi dan gangguan regenerasi kulit. IL-10 dikenal sebagai sitokin antiinflamasi utama yang bekerja dengan menekan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α , serta mengurangi aktivitas sel imun seperti makrofag dan sel dendritik yang dapat memperparah peradangan pada kulit xerotik. Dengan menekan proses inflamasi yang berlebihan, IL-10 membantu menjaga keseimbangan lingkungan kulit dan mencegah degradasi komponen struktural epidermis yang esensial untuk mempertahankan kelembapan.^{31,32}

Pada jaringan kulit, IL-10 diproduksi oleh berbagai sel, termasuk keratinosit di epidermis serta fibroblas dan makrofag di dermis. Produksi IL-10 yang optimal diperlukan untuk mempertahankan integritas skin *barrier* dan mempercepat penyembuhan mikro-luka yang sering terjadi akibat kekeringan ekstrem pada *xerosis cutis*.³⁷ Salah satu peran utama IL-10 dalam *xerosis cutis* adalah menghambat peningkatan kehilangan air transepidermal (*transepidermal water loss*/TEWL), yang terjadi akibat disfungsi lipid epidermal dan defisiensi faktor pelembap alami (*natural moisturizing factors*/NMF). Dengan mengurangi respons inflamasi dan menstimulasi aktivitas sel fibroblas, IL-10 berkontribusi dalam pemulihan struktur lapisan stratum korneum, sehingga membantu meningkatkan retensi air di dalam kulit. Pada individu dengan kadar IL-10 yang rendah, inflamasi berkepanjangan dapat mengganggu produksi ceramide dan lipid lain yang esensial untuk

mempertahankan kelembapan kulit, sehingga memperburuk kondisi *xerosis cutis*.^{34,38}

Selain perannya dalam memodulasi inflamasi, IL-10 juga berfungsi dalam mendorong regenerasi jaringan dan memperbaiki sel kulit yang rusak akibat kekeringan kronis. IL-10 bekerja dengan mengaktifkan jalur JAK1/Tyk2-STAT3 menstimulasi kadar gen terkait perbaikan jaringan dan meningkatkan proliferasi sel epitel baru. Proses ini sangat penting dalam memperbaiki kerusakan mikroskopis akibat kulit yang pecah-pecah dan mempercepat pemulihan dari iritasi yang sering terjadi pada kondisi *xerosis cutis*.^{33,36} Penurunan kadar IL-10 dalam *xerosis cutis* juga berkorelasi dengan peningkatan kadar mediator inflamasi yang dapat merangsang hiperkeratosis dan menyebabkan tekstur kulit menjadi lebih kasar serta tidak merata.^{26,39}

Dalam terapi untuk *xerosis cutis*, peningkatan kadar IL-10 dapat menjadi strategi potensial untuk mengurangi inflamasi dan memperbaiki *skin barrier*. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan bahan aktif alami seperti Minyak jojoba dan minyak alpukat dapat meningkatkan kadar IL-10 secara lokal, sehingga membantu mengatasi peradangan dan mendukung pemulihan kulit kering.^{12,27} Oleh karena itu, IL-10 dapat dianggap sebagai target biologis yang penting dalam pengembangan terapi berbasis imunomodulasi untuk *xerosis cutis*, terutama pada individu dengan kondisi inflamasi kronis yang memperburuk kekeringan kulit. Secara

keseluruhan, IL-10 memiliki peran krusial dalam mengatur keseimbangan imun di kulit, mengurangi inflamasi, serta mendukung regenerasi jaringan dan hidrasi kulit, sehingga menjadi faktor penting dalam pencegahan dan pengelolaan *xerosis cutis*.³⁶

2.3 Minyak jojoba (*Simmondsia chinensis*)

2.3.1 Definisi dan Taksonomi

Minyak jojoba berasal dari biji tanaman *Simmondsia chinensis* yang termasuk dalam famili Simmondsiaceae. Tanaman ini adalah semak berkayu yang tumbuh hingga ketinggian 3 meter dan mampu beradaptasi dengan lingkungan kering, seperti di kawasan California dan Meksiko.^{7,40} Dalam sistem taksonomi, *Simmondsia chinensis* diklasifikasikan sebagai berikut:

- a. Kingdom: *Plantae*
- b. Clade: *Angiosperms, Eudicots, Rosids*
- c. Order: *Caryophyllales*
- d. Family: *Simmondsiaceae*
- e. Genus: *Simmondsia*
- f. Species: *Simmondsia chinensis*



Gambar 2.4 Tanaman jojoba (*Simmondsia chinensis*).⁴⁰

Minyak jojoba secara kimia merupakan ester lilin cair, dikenal karena manfaatnya di industri kosmetik sebagai pelembap, kondisioner rambut, dan pelumas. Selain minyaknya, residu biji jojoba memiliki potensi tinggi sebagai sumber antioksidan alami berkat kandungan senyawa aktif seperti flavonoid dan fenolik bermanfaat untuk industri farmasi dan kosmetik. Studi terbaru menunjukkan bahwa ekstrak residu biji jojoba memiliki aktivitas antioksidan signifikan, terutama fraksi dengan pelarut etanol 70%, dengan nilai IC₅₀ terkuat sebesar 106,26 mg/L.^{7,40}

2.3.2 Manfaat

Jojoba oil memiliki fungsi utama sebagai emollient yang efektif dalam menangani kulit kering seperti *xerosis cutis*. *Jojoba oil* bekerja dengan meningkatkan kelembutan dan elastisitas permukaan kulit. Hal ini terjadi melalui sifatnya yang mirip dengan sebum alami kulit manusia memungkinkan penetrasi mendalam dan pengurangan kehilangan air transepidermal (TEWL). Dengan molekul besar namun viskositas rendah, *jojoba oil* mengontrol transpirasi air di kulit tanpa menyumbat pori-pori. Selain itu, *jojoba oil* memiliki efek keratoplastik yang membantu menghaluskan permukaan kulit kering dengan mengurangi pengelupasan sel epidermis berlebih.²

2.3.3 Mekanisme Kerja Minyak jojoba pada Kulit

Jojoba oil berfungsi sebagai emollient alami dengan mekanisme kerja yang melibatkan peningkatan hidrasi kulit melalui beberapa proses penting. Pertama, *jojoba oil* membentuk lapisan pelindung yang melindungi stratum korneum dari kehilangan air transepidermal (*transepidermal water loss* atau TEWL). Lapisan ini berfungsi untuk mempertahankan kelembapan alami kulit, yang sangat bermanfaat pada kondisi *xerosis cutis* atau kulit kering berlebih. Hal ini dimungkinkan karena struktur kimia *jojoba oil* yang mirip dengan sebum alami manusia, sehingga dapat dengan mudah menembus lapisan kulit tanpa menyumbat pori-pori.²

Selain itu, *jojoba oil* meningkatkan kelembutan (*softness*) dan elastisitas kulit melalui efek keratoplastic, yang membantu mengurangi pengelupasan sel-sel kulit mati pada epidermis. Dengan molekulnya yang berukuran besar tetapi viskositas rendah, *jojoba oil* memberikan efek pelumasan pada permukaan kulit tanpa meninggalkan rasa berminyak berlebih, berbeda dengan lanolin atau petrolatum. Hal ini membuatnya efektif untuk meningkatkan kehalusan kulit kering dan bersisik, serta mengembalikan kilau alami kulit (*natural shine*) yang sering kali hilang pada kondisi xerosis.²

Jojoba oil tidak hanya bertindak sebagai emolien, tetapi juga berperan dalam memperbaiki *skin barrier* yang terganggu pada xerosis. Kekeringan kulit sering disebabkan oleh defisiensi lipid epidermal, yang meningkatkan kehilangan air transepidermal. Kandungan wax ester dan asam lemak omega-9 dalam *jojoba oil* membantu mengisi celah antar korneosit, memperkuat kohesi antar sel kulit, dan mempertahankan kelembapan lebih lama¹²

Selain itu, *jojoba oil* memiliki sifat antiinflamasi alami, yang menghambat produksi sitokin proinflamasi (IL-1 β , IL-6, TNF- α) dan meningkatkan IL-10, sitokin yang menenangkan inflamasi kulit. Efek ini membantu mengurangi iritasi dan kemerahan yang sering menyertai *xerosis cutis*. *Jojoba oil* juga mendukung regenerasi kulit, di mana kandungan vitamin E dan polifenol merangsang fibroblas dan

produksi kolagen, memperbaiki tekstur kulit kasar, serta meningkatkan elastisitasnya.²

Lebih lanjut, *jojoba oil* memiliki sifat antibakteri yang mencegah infeksi sekunder akibat mikro-luka pada kulit kering. Kandungan bioaktifnya membantu melindungi kulit dari bakteri seperti *Staphylococcus aureus* sering dikaitkan dengan peradangan kulit. Dengan mekanisme kerja yang mencakup hidrasi, perbaikan skin barrier, antiinflamasi, regenerasi, dan perlindungan dari infeksi, *jojoba oil* menjadi solusi alami yang efektif dalam menangani *xerosis cutis*.⁴¹

2.4 Minyak Alpukat (*Persea americana*)

2.4.1 Definisi dan Taksonomi

Minyak alpukat berasal dari buah *Persea americana*, yang tergolong dalam famili Lauraceae. Minyak alpukat diekstrak dari daging buah alpukat yang kaya akan asam lemak tak jenuh tunggal seperti asam oleat, serta senyawa bioaktif seperti karotenoid, vitamin E, fitosterol, dan antioksidan. Komposisi tersebut menjadikan minyak alpukat berperan sebagai bahan alami untuk menjaga kesehatan kulit dengan meningkatkan hidrasi, memperbaiki *skin barrier*, dan mengurangi inflamasi. Selain itu, kandungan antioksidannya membantu menangkal radikal bebas yang menyebabkan penuaan dini, sehingga minyak alpukat sering digunakan dalam formulasi perawatan kulit dan kosmetik^{1,42}.

Berikut merupakan taksonomi dari alpukat:

- a. *Kingdom: Plantae*
- b. *Divisi: Magnoliophyta*
- c. *Kelas: Magnoliopsida*
- d. *Ordo: Laurales*
- e. *Famili: Lauraceae*
- f. *Genus: Persea*
- g. *Spesies: Persea americana*



Gambar 2.5 Tanaman Alpukat (*Persea americana*).⁴³

2.4.2 Manfaat

Minyak alpukat (*Persea americana*) memiliki fungsi utama sebagai emolien yang membantu meningkatkan hidrasi kulit dan memperbaiki fungsi penghalang kulit (*skin barrier*). Kandungan asam lemak esensial dalam minyak alpukat, terutama asam oleat (31,8–69,6%) dan asam linoleat (6,1–22,9%), dan berperan penting dalam memelihara lapisan lipid pada stratum korneum, mengurangi kehilangan air transepidermal, serta memperbaiki integritas kulit.⁴⁴

2.4.3 Mekanisme Kerja Minyak Alpukat pada Kulit

Mekanisme kerjanya dimulai dari kemampuan minyak alpukat untuk menembus lapisan kulit luar dan menyediakan lipid yang diperlukan untuk memperbaiki skin barrier. Lipid ini membantu menjaga kelembapan dengan membentuk lapisan oklusif yang mengurangi penguapan air dari permukaan kulit, sehingga mencegah kulit menjadi kering pada kondisi *xerosis cutis*. Selain itu, kandungan antioksidan seperti vitamin E dan karotenoid dalam minyak alpukat memberikan perlindungan terhadap kerusakan akibat radikal bebas dan memperburuk *xerosis cutis*.⁴⁴

Minyak alpukat juga mengandung β -sitosterol dan vitamin D yang berperan dalam meredakan peradangan dan mempercepat proses regenerasi sel kulit. Studi pada model hewan menunjukkan bahwa aplikasi topikal minyak alpukat dapat meningkatkan sintesis kolagen, mempercepat re-epitelialisasi luka, dan mengurangi jumlah sel inflamasi selama proses penyembuhan. Dengan mekanisme tersebut, minyak alpukat efektif dalam meningkatkan elastisitas kulit, menghaluskan permukaan kulit kasar, serta mencegah peradangan yang sering menyertai kondisi *xerosis cutis*.⁴⁴

Selain perannya dalam memperbaiki *skin barrier* dan mengurangi inflamasi, minyak alpukat juga memiliki efek humektan alami yang membantu menarik dan mempertahankan kelembapan di dalam lapisan kulit. Kandungan asam lemak esensial, terutama asam oleat

dan asam linoleat, bekerja dengan meningkatkan sintesis ceramide yang merupakan komponen utama lipid epidermal.⁴⁵ Peningkatan ceramide ini sangat penting dalam memperbaiki struktur stratum korneum yang rusak akibat *xerosis cutis*, sehingga kulit lebih mampu menahan air dan tetap terhidrasi lebih lama.⁴⁶

Selain itu, minyak alpukat juga mendukung proses regenerasi kulit melalui stimulasi fibroblas berperan dalam produksi kolagen dan elastin. Peningkatan produksi kolagen ini membantu mengurangi tekstur kasar dan bersisik yang umum terjadi pada kulit xerotik, menjadikannya lebih lembut dan kenyal. Efek ini diperkuat oleh kandungan karotenoid dan sterol alami berperan dalam melindungi sel kulit dari stres oksidatif dan mempercepat pemulihan jaringan yang mengalami kerusakan akibat kekeringan ekstrem.^{47,48}

Tak hanya itu, sifat antiinflamasi dan imunomodulator dari minyak alpukat juga berkontribusi dalam mengurangi sensasi gatal dan iritasi yang sering menyertai kondisi *xerosis cutis*. Dengan menekan kadar sitokin proinflamasi, seperti TNF- α dan IL-6, minyak alpukat membantu mencegah peradangan kronis yang dapat memperburuk kerusakan *skin barrier*. Dengan dosis tunggal atau kombinasi mekanisme ini, minyak alpukat berperan sebagai agen pelembap alami yang tidak hanya menghidrasi kulit tetapi juga memperbaiki struktur dan fungsinya, menjadikannya solusi yang efektif dalam mengatasi

xerosis cutis dan meningkatkan kesehatan kulit secara keseluruhan.^{46,48}

2.5 *Xerosis cutis*

2.5.1 Definisi

Xerosis cutis adalah istilah medis untuk kulit kering, kondisi yang ditandai dengan kekasaran, pengelupasan, rasa gatal, dan ketidaknyamanan yang dapat memengaruhi area tubuh seperti tangan, kaki, tungkai bawah, dan wajah. Penyebabnya beragam, meliputi faktor lingkungan seperti cuaca dingin atau kering, penggunaan sabun keras, serta paparan sinar matahari; faktor usia yang mengurangi kemampuan kulit mempertahankan kelembapan; hingga kondisi medis seperti diabetes, hipotiroidisme, atau dermatitis atopik. Penanganan *xerosis cutis* melibatkan penggunaan pelembap, menjaga hidrasi tubuh, dan menghindari paparan iritasi.^{38,49}

2.5.2 Epidemiologi

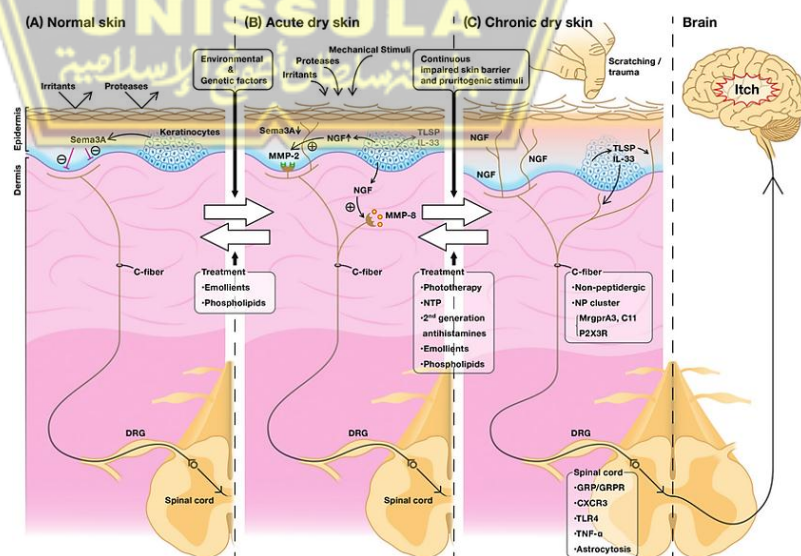
Xerosis cutis adalah salah satu keluhan kulit paling umum di dunia yang ditandai dengan kekeringan, kekasaran, dan pengelupasan kulit. Prevalensinya cenderung meningkat seiring bertambahnya usia, dengan sekitar separuh populasi lanjut usia mengalami kondisi ini, terutama di daerah dengan iklim dingin atau kering. *Xerosis cutis* lebih sering terjadi pada wanita, khususnya selama menopause, karena perubahan hormonal yang memengaruhi kelembapan kulit. Selain itu, individu dengan penyakit komorbiditas seperti diabetes mellitus,

gangguan tiroid, atau penyakit ginjal kronis memiliki risiko lebih tinggi. Di negara beriklim ekstrem, *xerosis cutis* sering menjadi salah satu masalah kulit utama yang dilaporkan, menunjukkan pengaruh signifikan dari faktor lingkungan. Kebiasaan sehari-hari seperti penggunaan sabun keras, mandi terlalu sering, atau durasi mandi yang lama dengan air panas juga dapat memperburuk kondisi ini. *Xerosis cutis* bahkan dapat terjadi pada anak-anak, terutama mereka yang memiliki riwayat dermatitis atopik, yang membuat mereka lebih rentan terhadap kekeringan kulit. Kondisi ini membutuhkan perhatian khusus untuk mencegah komplikasi seperti iritasi atau infeksi.^{26,28}

2.5.3 Patofisiologi

Xerosis cutis merupakan kondisi yang melibatkan kerusakan pada penghalang kulit, perubahan struktur epidermis, dan aktivasi jalur saraf yang memediasi rasa gatal. Pada kulit normal, stratum korneum berfungsi sebagai penghalang utama yang menjaga kelembapan dan melindungi kulit dari faktor eksternal. Dalam *xerosis cutis*, fungsi ini terganggu akibat penurunan lipid epidermis, seperti ceramide, kolesterol, dan asam lemak bebas, yang menyebabkan struktur stratum korneum menjadi tidak teratur. Kerusakan ini meningkatkan kehilangan air transepidermal, sehingga kulit mengalami dehidrasi. Keratinosit, sel utama di epidermis, merespons kerusakan ini dengan memproduksi molekul inflamasi, seperti *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) dan *Interleukin-33* (IL-33) memicu peradangan lokal.^{26,50}

Kerusakan ini juga memicu aktivasi serabut saraf perifer tipe C (C-fiber) yang menghantarkan sinyal gatal. Molekul seperti *nerve growth factor* (NGF) meningkatkan aktivitas saraf ini, sementara mediator inflamasi lainnya, seperti Sema3A dan enzim MMP-8, memperparah kerusakan kulit dan memperburuk sensasi gatal. Akibatnya, terjadi siklus garuk-gatal, di mana garukan akibat gatal merusak lebih lanjut penghalang kulit, meningkatkan pelepasan mediator inflamasi, dan memperparah aktivitas saraf. Pada *xerosis cutis* kronis, aktivasi jalur saraf ini melibatkan *spinal cord* dan otak, sehingga menyebabkan hipersensitivitas terhadap rasa gatal dan gangguan psikologis, seperti penurunan kualitas tidur dan ketidaknyamanan emosional. Proses ini menggambarkan kompleksitas patofisiologi xerosis, yang dimulai dari kerusakan struktural kulit hingga aktivasi jalur inflamasi dan saraf yang berkelanjutan.⁵⁰

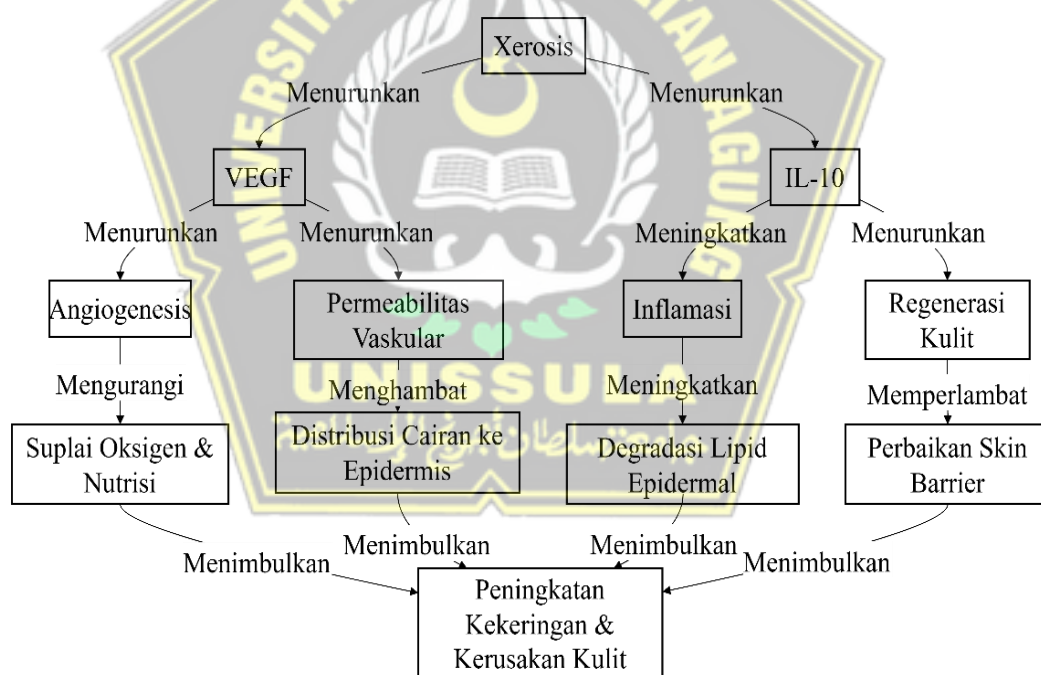


Gambar 2.6 Mekanisme Gatal pada *Xerosis cutis*⁵⁰

Xerosis cutis atau kulit kering patologis terjadi akibat gangguan keseimbangan hidrasi kulit, penurunan produksi lipid epidermal, serta inflamasi kronis yang melemahkan fungsi skin barrier. Dalam kondisi ini, VEGF dan IL-10 memiliki peran penting dalam menjaga homeostasis kulit melalui regulasi angiogenesis, permeabilitas vaskular, inflamasi, dan regenerasi jaringan.²⁵ Penurunan VEGF dalam *xerosis cutis* menyebabkan berkurangnya angiogenesis dermal, sehingga suplai oksigen dan nutrisi ke kulit terganggu. Hal ini berdampak pada menurunnya hidrasi kulit, karena kapiler dermal yang kurang berkembang tidak mampu menyediakan cukup air dan faktor pelembap alami ke epidermis. Selain itu, VEGF yang rendah mengurangi permeabilitas vaskular, membatasi distribusi cairan yang diperlukan untuk menjaga kelembapan kulit.^{17,18}

Dampak jangka panjangnya adalah peningkatan kehilangan air transepidermal memperburuk kekeringan kulit dan menyebabkan retak atau pecah-pecah pada stratum korneum. Sementara itu, IL-10 berperan dalam menghambat inflamasi yang berlebihan dan mendukung regenerasi jaringan kulit yang rusak akibat *xerosis cutis*. Penurunan IL-10 dalam kondisi ini menyebabkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α memperburuk peradangan dan mempercepat degradasi lipid epidermal. Akibatnya, fungsi *skin barrier* melemah, membuat kulit lebih rentan terhadap iritasi dan infeksi.^{25,32}

Selain itu, rendahnya IL-10 menghambat aktivitas fibroblas dan produksi kolagen penting untuk perbaikan kulit, sehingga proses pemulihan menjadi lebih lambat. Secara keseluruhan, penurunan VEGF dan IL-10 dalam *xerosis cutis* menyebabkan berkurangnya hidrasi, terganggunya regenerasi jaringan, serta peningkatan inflamasi, yang semuanya berkontribusi terhadap memburuknya kondisi kulit kering. Oleh karena itu, meningkatkan kadar VEGF untuk mendukung angiogenesis dan meningkatkan IL-10 untuk menghambat inflamasi dapat menjadi pendekatan potensial dalam terapi *xerosis cutis*.^{20,34,36}



Gambar 2.7 Patofisiologi *Xerosis cutis*.^{49,51}

2.5.4 Dampak pada Kulit

Xerosis cutis tidak hanya memengaruhi penampilan kulit, tetapi juga memiliki dampak signifikan terhadap fungsi fisiologis kulit.

Kerusakan pada penghalang kulit yang terjadi akibat *xerosis cutis* membuat kulit kehilangan integritasnya, sehingga lebih rentan terhadap masuknya mikroorganisme patogen dan iritan kimiawi. Hal ini dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi sekunder atau memperburuk kondisi kulit yang sudah ada, seperti dermatitis. Selain itu, *xerosis cutis* sering kali disertai rasa gatal yang memicu siklus garuk-gatal. Siklus ini menyebabkan kerusakan lebih lanjut pada kulit dan meningkatkan peradangan, yang dapat berdampak pada aktivitas harian dan kualitas tidur individu, mengakibatkan rasa tidak nyaman yang berkelanjutan.^{49,51}

Dampak psikososial juga sering muncul pada pasien dengan *xerosis cutis* kronis, di mana perubahan tekstur dan tampilan kulit dapat menurunkan kepercayaan diri dan menyebabkan ketidaknyamanan dalam interaksi sosial. Kondisi ini bahkan memiliki implikasi pada penyakit komorbiditas, seperti diabetes dapat meningkatkan risiko komplikasi serius seperti ulkus kaki diabetik. Dampak-dampak tersebut menunjukkan bahwa *xerosis cutis* bukan hanya masalah kulit sederhana, melainkan kondisi yang dapat memengaruhi kesehatan dan kesejahteraan secara keseluruhan.⁵

2.6 Urea

2.6.1 Definisi dan Karakteristik

Urea merupakan senyawa organik dengan rumus kimia $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ yang secara alami diproduksi sebagai hasil akhir dari

metabolisme nitrogen dalam tubuh manusia. Dalam dermatologi, urea dikenal sebagai salah satu komponen utama *Natural Moisturizing Factor* (NMF) berperan dalam mempertahankan kelembapan kulit. Senyawa ini bersifat higroskopis yang berarti mampu menarik dan mempertahankan air dalam lapisan epidermis, sehingga membantu menjaga hidrasi kulit. Selain sebagai agen pelembap, urea juga memiliki sifat keratolitik memungkinkannya untuk melembutkan dan mengurangi lapisan stratum korneum yang menebal, serta meningkatkan permeabilitas kulit terhadap bahan aktif lainnya dalam formulasi topikal.^{52,53}

Urea juga diketahui berperan dalam menjaga integritas sawar kulit dengan merangsang kadar protein struktural seperti filaggrin, loricrin, dan transglutaminase-1 berkontribusi terhadap diferensiasi keratinosit dan pembentukan struktur epidermis yang sehat. Selain itu, urea menunjukkan efek antimikroba dengan meningkatkan produksi peptida antimikroba, seperti cathelicidin dan β -defensin-2 berperan dalam pertahanan kulit terhadap mikroorganisme patogen. Oleh karena itu, urea banyak digunakan dalam berbagai produk dermatologis, terutama untuk mengatasi kondisi kulit yang mengalami kekeringan, hiperkeratosis, atau gangguan sawar kulit, seperti *xerosis cutis*, psoriasis, dan dermatitis atopik.⁵⁴⁻⁵⁶

2.6.2 Mekanisme Kerja Urea

Mekanisme utama kerja urea dalam perawatan kulit melibatkan beberapa aspek penting, yaitu sebagai humektan, keratolitik, penguat sawar kulit, serta agen antimikroba dan antiinflamasi. Sebagai humektan, urea memiliki kemampuan untuk menarik dan mempertahankan air di stratum korneum, sehingga meningkatkan hidrasi kulit dan mengurangi kehilangan air transepidermal atau *transepidermal water loss*. Dengan mempertahankan kadar air yang optimal, urea membantu menjaga elastisitas kulit dan mencegah kekeringan yang dapat menyebabkan iritasi dan inflamasi.^{54,55}

Selain itu, pada konsentrasi yang lebih tinggi, urea memiliki sifat keratolitik yang mampu memecah ikatan hidrogen dalam keratin, sehingga membantu proses eksfoliasi sel-sel kulit mati dan mengurangi penebalan stratum korneum. Efek ini sangat bermanfaat dalam penanganan kondisi seperti *xerosis cutis*, psoriasis, ichthyosis, dan gangguan kulit hiperkeratotik lainnya. Lebih lanjut, urea juga berperan dalam memperkuat fungsi sawar kulit dengan merangsang kadar protein epidermal yang berperan dalam diferensiasi keratinosit dan pembentukan lapisan pelindung kulit yang sehat.^{57,58}

Dari segi aktivitas antimikroba dan antiinflamasi, urea diketahui mampu meningkatkan kadar peptida antimikroba seperti cathelicidin dan β -defensin-2 membantu menghambat pertumbuhan bakteri patogen pada kulit. Efek ini sangat relevan dalam perawatan kulit

yang rentan terhadap infeksi, terutama pada kondisi kulit kering yang mengalami gangguan sawar, seperti dermatitis atopik dan *xerosis cutis* berat. Dengan mekanisme kerja tersebut, urea menjadi salah satu bahan aktif utama dalam formulasi topikal yang ditujukan untuk memperbaiki hidrasi kulit, meningkatkan elastisitas, serta memperbaiki sawar epidermal.^{55,58}

2.6.3 Penggunaan Urea pada Xerosis

Xerosis cutis atau kulit kering merupakan kondisi yang ditandai dengan berkurangnya kadar air dalam stratum korneum menyebabkan kulit tampak kasar, bersisik, dan sering kali terasa gatal atau tidak nyaman.³⁶ Kondisi ini umum terjadi pada individu lansia, penderita dermatitis atopik, serta mereka yang sering terpapar lingkungan dengan kelembapan rendah. Pada kasus *xerosis cutis* yang lebih parah, gangguan sawar kulit dapat meningkatkan risiko infeksi dan peradangan.²⁶

Pada pengelolaan *xerosis cutis*, krim urea telah terbukti menjadi terapi yang efektif. Studi oleh Lacarrubba *et al.* (2021) menunjukkan bahwa penggunaan krim urea 10% secara rutin selama dua minggu mampu memberikan perbaikan signifikan pada tingkat hidrasi kulit serta mengurangi keparahan pruritus yang sering menyertai *xerosis cutis*. Evaluasi menggunakan teknik dermoskopi menunjukkan bahwa setelah aplikasi krim urea, terdapat penurunan ketebalan stratum korneum dan berkurangnya sisik kulit menandakan perbaikan dalam retensi kelembapan dan regenerasi epidermal.⁵⁶

Selain efektivitasnya dalam meningkatkan hidrasi dan mengurangi kekasaran kulit, krim urea juga memiliki profil keamanan yang baik dan jarang menyebabkan efek samping yang serius. Dalam kebanyakan kasus, penggunaan urea 5-10% pada *xerosis cutis* ringan hingga sedang dapat membantu mempertahankan keseimbangan hidrasi kulit, sedangkan formulasi dengan urea 10-20% direkomendasikan untuk *xerosis cutis* berat yang memerlukan efek keratolitik lebih kuat.⁵⁹

2.6.4 Konsentrasi Krim Urea untuk *Xerosis cutis*

Urea tersedia dalam berbagai konsentrasi dalam formulasi dermatologis, dengan masing-masing kadar memberikan manfaat yang berbeda bagi kesehatan kulit. Pada konsentrasi rendah, sekitar 2–10%, urea berperan sebagai pelembap yang membantu mempertahankan hidrasi kulit serta memperbaiki fungsi sawar epidermal. Krim urea dengan konsentrasi ini sering direkomendasikan untuk *xerosis cutis* ringan hingga sedang, terutama pada individu lanjut usia yang mengalami penurunan produksi NMF dan berkurangnya kandungan lipid dalam stratum korneum. Dengan efek humektan yang kuat, urea dalam rentang konsentrasi ini mampu menarik dan mempertahankan air di dalam kulit, sehingga membantu mengatasi kekeringan dan meningkatkan elastisitas epidermis.⁵⁹

Dari berbagai konsentrasi yang tersedia, urea 10% merupakan standar emas dalam manajemen *xerosis cutis* terutama untuk kasus *xerosis cutis* sedang hingga berat. Konsentrasi ini memberikan

keseimbangan optimal antara hidrasi dan keratolitik ringan memungkinkan perbaikan sawar kulit tanpa menyebabkan iritasi yang berlebihan. Studi klinis menunjukkan bahwa penggunaan krim urea 10% selama dua minggu secara signifikan meningkatkan kelembapan kulit, mengurangi kekasaran, serta mengurangi sensasi gatal yang sering menyertai xerosis cutis.

2.7 Sediaan Krim

Krim merupakan sediaan topikal semi-padat yang digunakan dalam perawatan kulit untuk tujuan melembapkan, melindungi, serta mengobati berbagai kondisi dermatologis, termasuk *xerosis cutis*. Secara farmasetik, krim merupakan sistem emulsi yang terdiri dari fase minyak dan fase air, yang distabilkan oleh bahan pengemulsi agar tetap homogen dan mudah diaplikasikan. Dibandingkan dengan salep, krim memiliki tekstur yang lebih ringan dan cepat menyerap tanpa meninggalkan rasa berminyak yang berlebihan. Oleh karena itu, sediaan ini sering digunakan untuk meningkatkan hidrasi kulit serta memperbaiki fungsi *skin barrier* melalui kandungan emolien, humektan, dan oklusifnya.^{60,61}

Krim dapat diklasifikasikan berdasarkan jenis emulsinya, yaitu *oil-in-water* (O/W) dan *water-in-oil* (W/O). Krim O/W lebih ringan, tidak berminyak, dan cepat menyerap, sehingga cocok untuk kulit normal hingga berminyak. Sementara itu, krim W/O lebih oklusif, memberikan perlindungan ekstra terhadap kehilangan air transepidermal, dan lebih efektif untuk kulit kering hingga sangat kering, seperti pada kondisi

xerosis. Berdasarkan fungsinya, krim dapat berupa krim pelembap, pelindung, terapeutik, atau kosmetik, tergantung pada bahan aktif yang digunakan dalam formulasi.^{60,62,63}

Dalam formulasi krim, beberapa komponen utama digunakan untuk memastikan stabilitas dan efektivitasnya. Fase air berfungsi sebagai pelarut bahan hidrofilik serta membantu hidrasi kulit, sedangkan fase minyak mengandung emolien yang membantu melembutkan kulit dan meningkatkan retensi air. Humektan, seperti gliserin dan sorbitol, berperan dalam menarik dan mempertahankan kelembapan, sementara bahan oklusif, seperti dimethicone dan paraffin liquidum, membentuk lapisan pelindung untuk mengurangi TEWL. Selain itu, pengemulsi digunakan untuk menjaga stabilitas campuran antara fase air dan minyak agar tidak terjadi pemisahan selama penyimpanan.^{64,65}

Selain bahan dasar, formulasi krim juga mengandung antioksidan dan agen antiinflamasi, seperti vitamin E dan fitosterol, yang berperan dalam melindungi kulit dari stres oksidatif dan mengurangi inflamasi yang sering terjadi pada *xerosis cutis*. Dalam penelitian ini, Minyak jojoba dan minyak alpukat digunakan sebagai bahan aktif karena kandungan asam lemak esensial, fitosterol, dan antioksidan, yang dapat memperbaiki *skin barrier*, meningkatkan hidrasi kulit, serta mendukung regenerasi jaringan epidermis. Kombinasi bahan aktif ini diharapkan mampu memberikan efek terapeutik dalam mengatasi *xerosis cutis*, dengan mekanisme yang

mendukung hidrasi optimal, penguatan struktur lipid epidermal, serta perbaikan kulit yang lebih efektif.^{12,27}

2.8 Model Hewan Uji

2.8.1 Tikus Wistar

Model tikus Wistar memiliki beberapa keunggulan dalam penelitian kulit, terutama dalam studi penyembuhan luka. Tikus Wistar dipilih karena kemudahan dalam perawatan, ketersediaan yang luas, dan ukuran tubuhnya yang lebih besar dibandingkan tikus kecil lainnya seperti mencit, yang memungkinkan pembuatan luka dengan ukuran lebih proporsional untuk evaluasi penelitian. Kulit tikus Wistar memiliki ketebalan yang cukup dengan lapisan keratinosit yang lebih kompleks dibandingkan mencit, sehingga lebih mendekati karakteristik kulit manusia. Selain itu, luka pada tikus Wistar dapat dipantau selama periode yang lebih lama, sekitar 12-14 hari, dibandingkan mencit yang luka-lukanya sembuh dalam waktu singkat, sekitar 7 hari. Hal ini memungkinkan peneliti untuk mengevaluasi tahapan penyembuhan luka lebih mendetail, termasuk fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling.¹⁰

Keunggulan lainnya adalah kemampuan untuk membuat beberapa luka pada satu individu tikus Wistar, sehingga data yang diperoleh lebih konsisten tanpa memerlukan jumlah hewan yang berlebihan. Tikus Wistar juga sering digunakan dalam model luka eksisi dan insisi, yang dianggap menyerupai kondisi luka akut pada manusia, meskipun tetap ada perbedaan mekanisme penyembuhan akibat kontraksi luka yang lebih dominan pada hewan dibandingkan manusia.⁴⁴

Selain itu, dalam penelitian ini, penggunaan tikus betina memiliki keunggulan tersendiri dalam mengevaluasi efek krim kombinasi Minyak jojoba dan minyak alpukat terhadap kadar VEGF dan IL-10. Tikus betina umumnya memiliki respons imun yang lebih stabil dibandingkan jantan, karena kadar hormon androgen yang lebih rendah, sehingga mengurangi variabilitas dalam respons inflamasi dan regenerasi kulit. Hal ini penting dalam studi yang berfokus pada mekanisme penyembuhan luka dan hidrasi kulit, karena inflamasi yang lebih terkendali memungkinkan analisis yang lebih konsisten terhadap biomarker seperti VEGF dan IL-10.^{11,66}

Selain itu, ketebalan kulit tikus betina cenderung lebih tipis dibandingkan jantan, yang memudahkan penetrasi sediaan topikal dan memungkinkan penilaian efektivitas bahan aktif dengan lebih akurat. Faktor ini sangat relevan dalam penelitian ini, di mana formulasi krim diharapkan bekerja dengan meningkatkan hidrasi dan memperbaiki skin barrier melalui modulasi VEGF dan IL-10. Keunggulan lain adalah tingkat aktivitas fisik yang lebih rendah dibandingkan tikus jantan, yang membantu mengurangi kemungkinan gangguan mekanis pada area aplikasi krim, sehingga hasil penelitian lebih terstandarisasi. Dengan demikian, penggunaan tikus betina dalam penelitian ini memberikan konsistensi yang lebih baik dalam analisis efek krim terhadap penyembuhan luka dan regulasi inflamasi, menjadikannya model yang lebih sesuai untuk mengevaluasi efektivitas terapi topikal terhadap *xerosis cutis*.^{67,68}

2.8.2 Animal Model *Xerosis cutis* pada Tikus dengan SLS

Sodium Lauryl Sulfate (SLS) merupakan surfaktan anionik yang sering dipakai sebagai agen iritan untuk membentuk model hewan *xerosis cutis* maupun irritant contact dermatitis (ICD). Mekanismenya melalui kerusakan sawar kulit yang meningkatkan kehilangan *Transepidermal Water Loss* (TEWL) dan memicu pelepasan mediator inflamasi. Secara klinis, hal ini tampak sebagai eritema, skuama, penebalan kulit, gatal, dan nyeri yang menyerupai *xerosis cutis* pada manusia.⁶⁹

Pada hewan coba, aplikasi topikal SLS 5% dengan filter paper atau chamber ± 24 jam terbukti menimbulkan perubahan histologis dan klinis. Tampak eritema, skuama, peningkatan ketebalan kulit, alodinia, hiperalgesia, serta perubahan perilaku sensorik berupa respons wiping lebih dominan dibanding scratching. Respons terhadap pruritogen juga meningkat, ditunjukkan dengan lebih seringnya scratching setelah injeksi histamin, β -alanine, atau BAM8-22.⁶⁹

Model berbasis SLS ini menggambarkan disfungsi sawar kulit dan disregulasi sitokin. Peningkatan $\text{TNF-}\alpha$ mencerminkan aktivasi inflamasi, sementara $\text{TGF-}\beta$ dan VEGF berperan dalam regenerasi serta angiogenesis yang diharapkan dapat memperbaiki jaringan kulit. Sebaliknya, peningkatan IL-10 justru dianggap kurang menguntungkan karena meskipun bersifat antiinflamasi, kadar berlebih dapat menekan respon imun protektif dan menghambat mekanisme penyembuhan ideal.⁶⁹

Dengan demikian, model SLS relevan untuk mempelajari ketidakseimbangan antara inflamasi, regenerasi, dan vaskularisasi kulit,

meskipun tetap memiliki keterbatasan karena tidak sepenuhnya menimbulkan pruritus spontan sebagaimana pada manusia.



BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori

Paparan *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) 5% pada kulit tikus Wistar memicu gangguan lipid epidermis yang menyebabkan peningkatan *transepidermal water loss* (TEWL). Kehilangan air yang berlebihan ini memicu akumulasi *reactive oxygen species* (ROS) di lingkungan epidermis, yang kemudian mengaktifkan jalur transduksi sinyal nuklir NF- κ B dan STAT3. Aktivasi kedua jalur ini memicu ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. Selain itu, aktivasi jalur inflamasi turut meningkatkan ekspresi enzim proteolitik MMP-2 dan MMP-9 yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler serta merusak integritas jaringan kulit.^{3,69-71}

Peningkatan stres oksidatif akibat ROS juga mengaktifasi HIF-1 α selanjutnya menempel pada *Hypoxia Response Element* (HRE) di wilayah promotor gen VEGF-A. Hal ini mendorong aktivasi dan translasi VEGF-A, yang berujung pada peningkatan kadar VEGF dalam jaringan. Namun, dalam kondisi *xerosis cutis* berat, respons ini sering kali tidak cukup sehingga kadar VEGF tetap rendah dan memperlambat proses neovaskularisasi serta regenerasi jaringan.^{6,72}

Selain memicu kadar VEGF, aktivasi STAT3 juga mendorong transaktivasi IL-10, sebuah sitokin antiinflamasi yang memiliki peran penting dalam menekan efek sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6. Penurunan kadar IL-10 pada kondisi inflamasi kronik seperti *xerosis cutis* berat memperparah kerusakan jaringan karena proses penyembuhan tidak berjalan optimal.^{8,70}

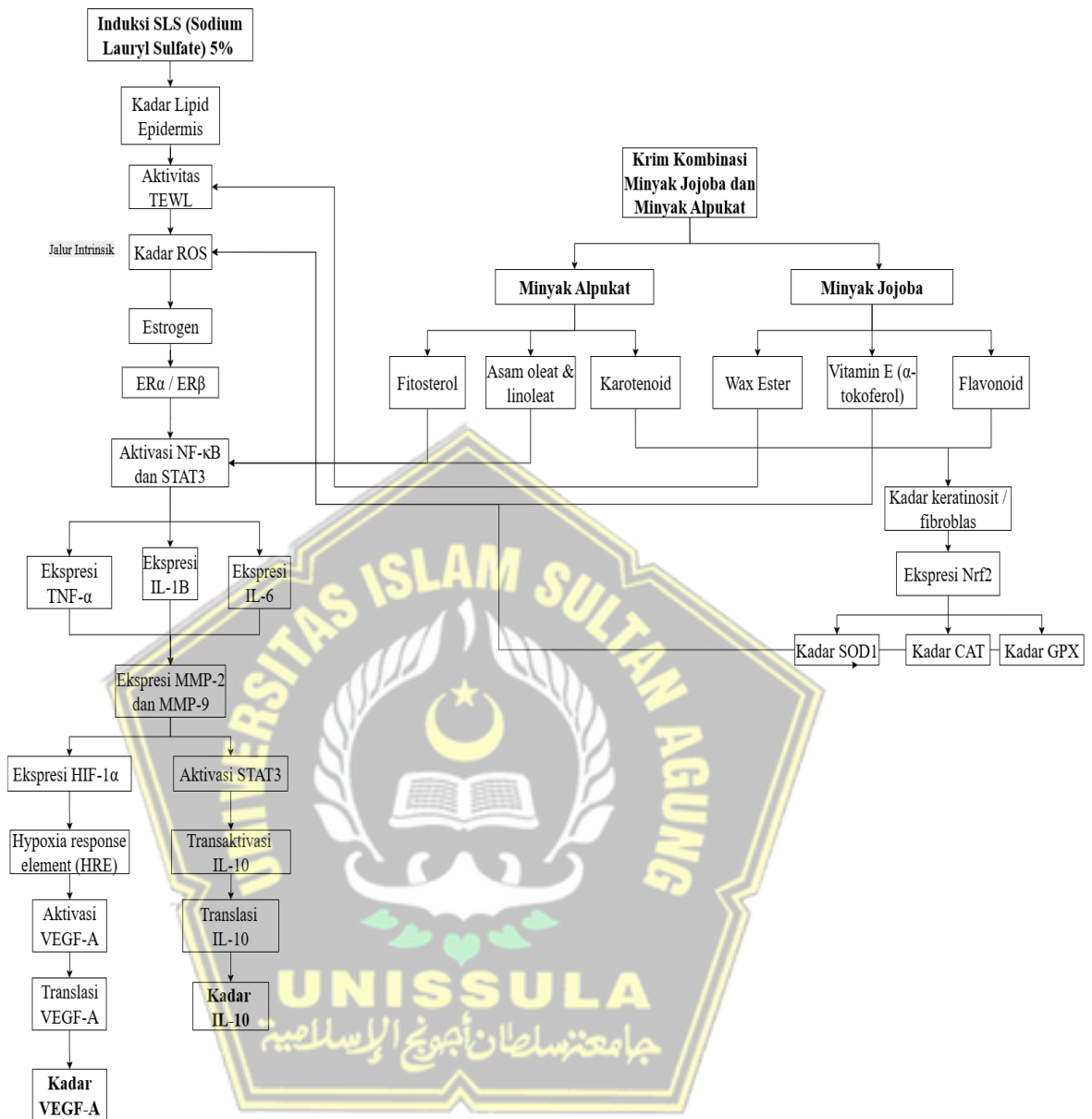
Minyak alpukat mengandung mengandung wax ester, α -tokoferol (vitamin E), dan flavonoid yang mampu meningkatkan ekspresi Nrf2. Aktivasi Nrf2 merangsang produksi enzim antioksidan seperti SOD1, CAT, dan GPX yang berperan menetralkan ROS serta melindungi sel keratinosit dan fibroblas dari kerusakan oksidatif yang telah terbukti mampu meningkatkan kadar VEGF. VEGF berperan dalam stimulasi angiogenesis, meningkatkan suplai oksigen dan nutrisi ke epidermis, serta menjaga hidrasi kulit melalui regulasi permeabilitas vaskular. Dalam kondisi *xerosis cutis* berat, kadar VEGF yang rendah menyebabkan gangguan mikrovaskularisasi, sehingga memperlambat regenerasi jaringan dan memperparah kehilangan air transepidermal. Dengan meningkatkan VEGF diharapkan proses regenerasi kulit dapat berjalan lebih optimal.^{6,73,74}

Sementara itu, Minyak jojoba kaya akan flavonoid dan fenolik diketahui memiliki efek antiinflamasi dengan cara meningkatkan kadar IL-10. IL-10 merupakan sitokin antiinflamasi yang berfungsi untuk menekan kadar sitokin proinflamasi, seperti TNF- α dan IL-6 berperan dalam patogenesis xerosis. Penurunan kadar IL-10 dalam kondisi xerosis menyebabkan inflamasi kronis dan gangguan regenerasi jaringan. Dengan meningkatkan kadar IL-10, krim

kombinasi Minyak jojoba dan minyak alpukat diharapkan dapat mengurangi inflamasi dan memperbaiki sawar kulit.^{2,8,14,75}

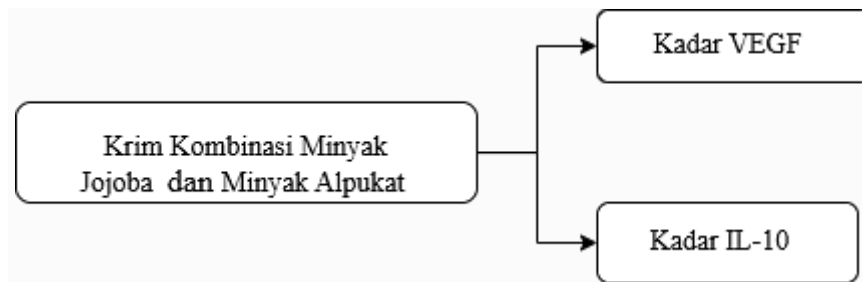
Penelitian ini menggunakan rancangan eksperimental dengan kelompok perlakuan, di mana setiap kelompok akan menerima perlakuan yang berbeda untuk mengevaluasi efek krim kombinasi terhadap VEGF dan IL-10. Analisis dilakukan dengan membandingkan kadar VEGF dan IL-10 antar kelompok perlakuan guna menentukan apakah kombinasi Minyak jojoba dan minyak alpukat mampu meningkatkan VEGF dan IL-10 secara signifikan dalam model tikus dengan *xerosis cutis* berat.⁷⁶

Kombinasi kedua minyak ini juga memberikan efek hormonal melalui kandungan fitosterol yang menyerupai estrogen. Estrogen berikatan dengan reseptor ER α /ER β pada kulit, yang kemudian meningkatkan ekspresi STAT3 dan transkripsi IL-10. Dengan meningkatnya kadar IL-10, inflamasi dapat ditekan, sementara peningkatan VEGF mendukung regenerasi dan angiogenesis di area kulit yang rusak.¹⁴ Dengan memahami hubungan antara pemberian krim kombinasi Minyak jojoba dan minyak alpukat, perubahan kadar VEGF dan IL-10, serta dampaknya terhadap regenerasi kulit dan inflamasi, penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan terapi topikal berbasis bahan alami untuk kondisi *xerosis cutis* berat.



Gambar 3.1 Kerangka Teori.

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka Konsep.

3.3 Hipotesis

Aplikasi krim kombinasi Minyak jojoba (*Simmondsia chinensis*) dan minyak alpukat (*Persea americana*) memiliki pengaruh terhadap kadar VEGF dan IL-10 pada tikus galur Wistar Betina dengan model *xerosis cutis* berat.



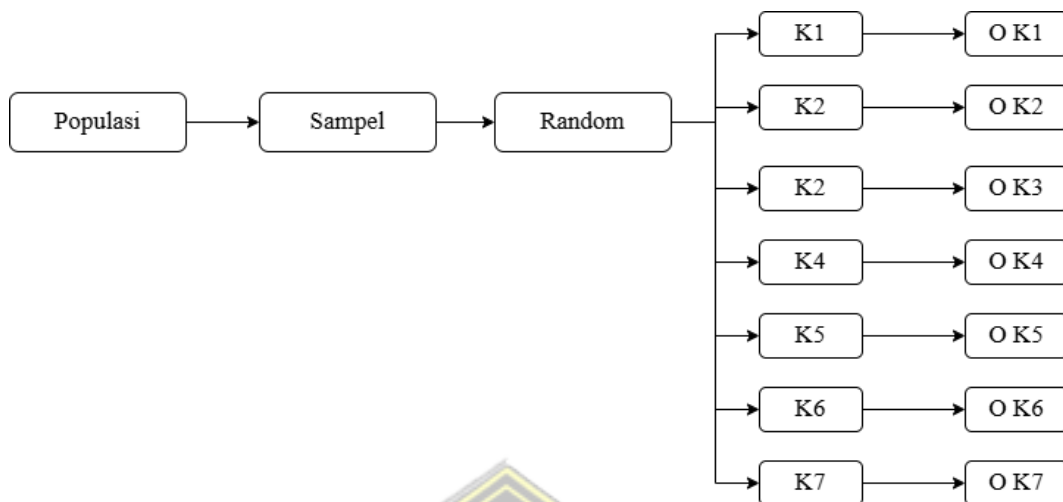
BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini menggunakan *post-test only control group design*, yang merupakan pendekatan yang umum digunakan dalam penelitian hewan model pada studi dermatologi dan inflamasi.⁷⁶ Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek krim kombinasi Minyak jojoba dan minyak alpukat terhadap kadar VEGF dan IL-10 pada kondisi *xerosis cutis* berat.

Dalam rancangan ini, tikus akan dikelompokkan ke dalam beberapa kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol normal, kelompok kontrol negatif (tanpa perlakuan), kelompok kontrol positif (diberikan perlakuan dengan krim standar), serta 4 kelompok perlakuan yang diberikan sediaan krim kombinasi dengan konsentrasi berbeda. Setelah perlakuan selesai, kadar VEGF dan IL-10 akan diukur untuk menilai perubahan yang terjadi akibat aplikasi krim terhadap faktor pertumbuhan dan mekanisme antiinflamasi pada kondisi *xerosis cutis* berat.⁷⁷



Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian.

Keterangan:

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

- g. K7 (perlakuan 4) : Tikus di induksi *xerosis cutis* krim dengan dosis 50% dari kelompok 6, yaitu minyak jojoba 3,75% dan minyak alpukat 10%.

Kelompok K1 berfungsi sebagai kontrol normal untuk mengevaluasi kondisi kulit tanpa induksi *xerosis cutis* atau perlakuan topikal, sebagai acuan dalam menilai pengaruh induksi *xerosis cutis* dan intervensi.^{10,11} Kelompok K2 bertindak sebagai kontrol positif dengan perlakuan krim urea 10% yang dikenal sebagai terapi standar *xerosis cutis*. Dasar penentuan dosis urea 10% berdasarkan penelitian sebelumnya yang menghasikan peningkatan kelembapan stratum korneum dan mempercepat regenerasi epidermis, serta terbukti meningkatkan elastisitas kulit dan mengurangi kekeringan.⁵ Kelompok K3, sebagai kontrol negatif, digunakan untuk mengamati perkembangan alami *xerosis* tanpa perlakuan, sehingga jika kondisinya tetap kering, perbaikan pada kelompok lain dapat dikaitkan dengan efektivitas terapi.^{10,11}

Kelompok K4 menerima krim minyak jojoba dengan kandungan 7,5% dan Kelompok K5 menerima krim minyak alpukat 20%. Kelompok K6 menerima perlakuan dengan krim kombinasi minyak alpukat 20% dan minyak jojoba 7,5% serta K7 menerima alpukat 10% dan minyak jojoba 3,75%. Kedua kelompok ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas kombinasi minyak dalam mengurangi

inflamasi dan meningkatkan hidrasi kulit.^{13,78} Dosis yang digunakan pada kelompok K4 hingga K7 ditetapkan berdasarkan referensi penelitian sebelumnya efektif dalam meningkatkan kelembapan kulit dan meredakan peradangan.^{13,78} Perbandingan antar kelompok akan menentukan formulasi optimal serta menilai pengaruh minyak jojoba dan alpukat dalam mengatasi *xerosis cutis* berat dibandingkan terapi urea 10%.

4.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.2.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian krim kombinasi Minyak jojoba dan minyak.

4.2.2 Variabel Terikat

- 1) Kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).
- 2) Kadar *Interleukin-10* (IL-10).

4.2.3 Variabel Prakondisi

Pemberian 5% *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) di kulit tikus wistar betina sebagai induksi *xerosis cutis* berat.

4.2.4 Definisi Operasional

- 1) *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)

Kadar VEGF diukur dalam jaringan kulit tikus Wistar setelah perlakuan dengan krim dosis tunggal dan kombinasi Minyak jojoba dan minyak alpukat. Pengukuran dilakukan menggunakan metode

ELISA di *Integrated Biomedical Laboratories* FK Universitas Islam Sultan Agung Semarang.⁷³

Satuan: ng/L

Skala: Rasio

2) *Interleukin-10* (IL-10)

Kadar IL-10 diukur dalam jaringan kulit tikus Wistar setelah perlakuan dengan krim dosis tunggal dan kombinasi Minyak jojoba dan minyak alpukat ... BAGAIMANA DENGAN KELOMPOK NORMAL

. Pengukuran dilakukan menggunakan metode ELISA di *Integrated Biomedical Laboratories* FK Universitas Islam Sultan Agung Semarang.⁷⁵

Satuan: ng/L

Skala: Rasio

3) Krim Kombinasi

Krim yang mengandung minyak alpukat dengan konsentrasi 17,5% dan 20%, serta Minyak jojoba sebanyak 6% hingga 7,5%, digunakan sebagai perlakuan dalam penelitian ini Dan ... dihapus diganti kata yang diaplikasikan pada kulit tikus model xerosis berat.^{13,78} Krim digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari PT Sinergi Multi Lestarindo Tbk dan diformulasikan menggunakan krim basis berbahan *raw material cosmetic grade* hingga mencapai 100%.

Aplikasi krim dilakukan dua kali sehari selama 14 hari berturut-turut.⁷¹

Satuan: mg (miligram)

Skala: Ordinal

4.3 Populasi dan Sampel

4.3.1 Populasi dan Sampel

Penelitian ini menggunakan populasi tikus Wistar betina (*Rattus norvegicus*) yang sehat, dengan berat badan antara 200–250 gram dan usia 10-12 minggu. Tikus yang digunakan merupakan individu tanpa kelainan kulit dan diperoleh dari fasilitas laboratorium hewan percobaan di *Integrated Biomedical Laboratories* FK Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Hewan uji diberi pakan berupa pelet standar bravo 512 dan aquades, serta dipelihara dalam kondisi lingkungan dengan suhu terkontrol antara 20°C hingga 26°C. Proses pemeliharaan dilakukan dengan memperhatikan aspek ventilasi dan pencahayaan guna memastikan kesehatan tikus tetap optimal. Sebelum diberikan perlakuan, tikus menjalani tahap adaptasi selama 7 hari untuk menstabilkan respons fisiologis sebelum intervensi dilakukan.^{10,11,79}

4.3.2 Besar Sampel

Ukuran sampel ditentukan menggunakan formula Federer yang dirancang untuk penelitian eksperimental.⁷⁷

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

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

$$6n-6 \geq 15$$

$$6n \geq 21$$

$$n \geq 3,5$$

$$n \geq 4$$

Keterangan:

- t = jumlah kelompok perlakuan sampel
- n = jumlah replikasi **per kelompok sampel**

Berdasarkan perhitungan, jumlah sampel minimum yang diperlukan adalah **28 ekor tikus Wistar DIBUAT PERKELOMPOK DLU**. Namun, untuk mengantisipasi kemungkinan kehilangan sampel selama penelitian, jumlah tikus pada setiap kelompok ditambah satu ekor. Jumlah sampel minimal yang digunakan dalam penelitian ini adalah 35 ekor tikus Wistar, dengan setiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Penentuan jumlah sampel ini bertujuan untuk memastikan keandalan hasil penelitian sesuai dengan standar eksperimen yang berlaku.⁷⁷

4.3.3 Cara Pengambilan Sampel

Sampel diambil menggunakan metode *simple random sampling*.

Hewan uji dipilih secara acak dari populasi yang memenuhi kriteria penelitian. Pendekatan ini memastikan setiap individu dalam populasi

memiliki kesempatan yang sama untuk terpilih sebagai sampel, sehingga dapat mengurangi potensi bias dalam proses penelitian.⁷⁷

4.3.4 Kriteria Inklusi

Tikus yang selesai beradaptasi di laboratorium selama 7 hari.

4.3.5 Kriteria Eksklusi

Tikus galur Wistar Betina yang tidak mengalami *xerosis cutis* setelah diinduksi 5% *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) selama 7 hari.

4.3.6 Drop out

- 1) Tikus sakit dalam masa penelitian
- 2) Tikus mati dalam masa penelitian

4.4 Alat dan Bahan

4.4.1 Alat

a. Alat Hewan Uji:

1. Area kulit hewan uji dibersihkan terlebih dahulu menggunakan alat cukur manual atau elektrik sebelum pemberian sediaan.
2. Kandang individu berbahan polikarbonat dengan ventilasi yang baik digunakan sebagai tempat pemeliharaan hewan uji.
3. Tempat makan dan minum berbahan stainless steel dipilih karena sifatnya yang tahan karat dan mudah dibersihkan.

b. Alat Aplikasi Topikal dan Pengambilan Sampel Jaringan

1. Spatula steril dipakai dalam pengaplikasian sediaan langsung ke permukaan kulit.

2. Pisau bedah digunakan dalam proses insisi dan pengambilan jaringan secara akurat.
3. Sampel jaringan ditempatkan dalam cryotube agar tetap stabil sebelum dianalisis.
4. Gunting bedah difungsikan dalam proses pemotongan jaringan sesuai kebutuhan.
5. Penyimpanan sampel dilakukan dalam freezer bersuhu rendah (-20°C hingga -80°C) demi menjaga integritas biologisnya.
6. Pinset anatomi difungsikan dalam memegang atau memindahkan jaringan selama prosedur.

c. Peralatan Homogenisasi dan Preparasi Sampel

1. *Homogenizer* difungsikan dalam proses penghancuran dan pencampuran jaringan hingga membentuk larutan yang seragam.
2. Proses pemisahan komponen dalam sampel jaringan dilakukan menggunakan alat centrifuge melalui teknik sentrifugasi.
3. Mikropipet berkapasitas 10–1000 μL beserta tip digunakan dalam pengambilan serta pemindahan larutan dengan tingkat akurasi tinggi.

d. Peralatan Elisa:

1. Peneliti menggunakan Kit ELISA merek BT Lab® dari distributor Indo Lab® untuk mengukur kadar VEGF dan IL-10 sesuai prosedur pabrikan.
2. Peneliti menggunakan pembaca mikrotiter ELISA Thermo Fisher Scientific Multiskan™ FC untuk mengukur absorbansi pada panjang gelombang 450 nm.
3. Peneliti menggunakan pencuci mikrotiter otomatis BioTek ELx50 untuk mencuci pelat selama proses ELISA.
4. Peneliti menggunakan mikropipet presisi Eppendorf Research® Plus untuk mengambil dan menambahkan reagen secara akurat.
5. Peneliti menggunakan inkubator khusus ELISA untuk menjaga kestabilan reaksi enzimatik pada suhu 37°C selama inkubasi.
6. Peneliti menggunakan vortex mixer untuk mencampur larutan reagen hingga homogen sebelum digunakan.
7. Peneliti menggunakan komputer dengan perangkat lunak analisis SoftMax® Pro, Gen5™, atau GraphPad Prism untuk mengolah dan menganalisis data absorbansi hasil pembacaan ELISA.

4.4.2 Bahan

a. Penelitian Hewan dan Formulasi

8. Tikus Wistar Betina dengan berat badan 200-250 gram.

9. 5% *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS)

10. Pakan standar Bravo merek 512.

b. Formulasi Krim:

1. Minyak jojoba 7,5%.
2. Minyak alpukat 20%.
3. Kombinasi minyak jojoba 7,5% dan minyak alpukat 20%.
4. Kombinasi minyak jojoba 3,5% dan minyak alpukat 10%.
5. Krim basis *Raw Material Cosmetics* diperoleh 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.

c. Bahan Analisis ELISA

1. Sampel jaringan kulit pascaperlakuan digunakan sebagai bahan uji.
2. Kit ELISA spesifik untuk VEGF dan IL-10 (BT Lab®, distributor Indo Lab®) digunakan untuk mengukur kadar sitokin sesuai prosedur pabrikan.
3. Komponen kit ELISA meliputi:

- a. Antibodi primer dan sekunder spesifik (tersedia dalam kit) untuk mengikat target VEGF dan IL-10.
 - b. Substrat TMB (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine) untuk menghasilkan warna pada reaksi enzimatik.
 - c. Larutan buffer PBS (Phosphate-Buffered Saline) untuk membilas dan menjaga kondisi larutan.
4. Aquadest steril digunakan sebagai pelarut dan media pendukung dalam proses ELISA.

4.5 Prosedur Penelitian

4.5.1 Persiapan

- a. Hewan uji yang memenuhi kriteria inklusi dipilih secara acak sederhana (simple random sampling) dengan jumlah total 35 ekor. Hewan ini dibagi menjadi 7 kelompok, masing-masing terdiri dari 5 ekor yang mencakup kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Sebelum perlakuan dimulai, hewan uji menjalani masa adaptasi selama 7 hari.
- b. Sebanyak 35 tikus betina Wistar ditempatkan untuk aklimatisasi di *Integrated Biomedical Laboratories* FK Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
- c. Selama penelitian, tikus-tikus diberikan pakan standar dengan kandungan nutrisi berupa protein 20-25%, pati 45-55%, lemak 10-12%, serat kasar 4%, serta diberi air putih dalam jumlah yang sama setiap harinya merek Bravo 512.

4.5.2 Formulasi Sediaan Krim

Tabel 4.1 Formulasi Krim.

Formula	Bahan	Jajoba Oil (g)	Avocado Oil (g)
F1	Krim Basis diperoleh dari <i>Raw Material Cosmetical Grade</i> add 100%.	7,5%. ⁷⁸	-
F2	Krim Basis diperoleh dari <i>Raw Material Cosmetical Grade</i> add 100%.	-	20%. ¹³
F3	Krim Basis diperoleh dari <i>Raw Material Cosmetical Grade</i> add 100%.	7,5%. ⁷⁸	20%. ¹³
F4	Krim Basis diperoleh dari <i>Raw Material Cosmetical Grade</i> add 100%.	3,75%. ⁷⁸	10%. ¹³

4.5.3 Pembuatan Sediaan Krim Kombinasi

1. Formulasi Krim Fase Minyak

Pencampuran bahan-bahan dalam fase minyak meliputi cetyl alcohol, stearyl alcohol, cetearyl alcohol, glyceryl stearate, paraffinum liquidum, dan butylene glycol. Campuran fase minyak ini dipanaskan hingga suhu 70°C untuk memastikan seluruh komponen meleleh dan tercampur secara homogen.

2. Formulasi Krim Fase Air

Bahan-bahan dalam fase air meliputi aqua, bisabolol, sodium lauryl sulfate, cetareth-20, tocopheryl acetate, citric acid, aloe barbadensis leaf juice, ethylhexylglycerin, sodium sulfite, allantoin, niacinamide, sodium cetearyl sulfate, dan sodium metabisulfite. Fase air ini dipanaskan pada suhu yang sama (70°C) hingga seluruh bahan larut.

3. Penggabungan Fase Minyak dan Fase Air

Setelah kedua fase mencapai homogenitas, fase air ditambahkan secara perlahan ke dalam fase minyak sambil diaduk dengan kecepatan sedang menggunakan mixer untuk membentuk emulsi yang stabil.

4. Penambahan Bahan Aktif

Pada tahap akhir, krim minyak jojoba 7,5% (untuk formula F1), minyak alpukat 20% (untuk formula F2), krim dengan komposisi minyak alpukat 20% dan Minyak jojoba 7,5% (untuk formula F3) atau minyak alpukat 10% dan Minyak jojoba 3,75% (untuk formula F4) dicampurkan ke dalam emulsi pada suhu di bawah 40°C untuk menjaga stabilitas bahan aktif. Campuran tersebut kemudian diaduk hingga mencapai homogenitas sempurna.^{13,78}

4.5.4 Proses Perlakuan dan Induksi *Xerosis cutis*

a. Persiapan Hewan Uji

Kulit punggung tikus dicukur tikus 2×2 cm (4 cm^2) menggunakan alat cukur elektrik, pastikan tidak terjadi luka pada kulit.⁶⁹

b. Induksi *Xerosis cutis*

1. Larutan *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) dengan konsentrasi 5% (w/v) dibuat menggunakan akuades steril.

2. Sebanyak 100 μ L larutan SLS 5% diaplikasikan secara merata pada area kulit punggung menggunakan mikropipet atau kapas steril.
3. Proses aplikasi dilakukan satu kali setiap hari pada waktu yang konsisten selama 7 hari berturut-turut.
4. Tikus pada kelompok K2 sampai K7 diinduksi hingga mencapai skor *xerosis cutis* derajat 3.⁶⁹

c. Observasi Perubahan Kulit Visual

Amati perubahan kulit tikus setiap hari untuk mengevaluasi tanda-tanda *xerosis cutis* dengan skoring berikut.^{75,80}

Tabel 4.2 Penilaian Skor ODS

Skor ODS	Keterangan
0	Tidak ada tanda-tanda kulit kering.
1	Terdapat sedikit sisik, permukaan kulit agak kasar, dan tampilan kulit terlihat kusam.
2	Sisik kecil terlihat bersama beberapa sisik besar, sedikit kasar, dan kulit tampak putih pucat.
3	Sisik kecil dan besar terdistribusi secara merata, kulit jelas kasar, mungkin terdapat kemerahan ringan, dan mungkin ada beberapa retakan superfisial.
4	Dominasi sisik besar, tingkat kekasaran yang lebih parah, terdapat kemerahan, perubahan eczematous, dan adanya retakan pada kulit.

Keterangan:

- 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.

d. Observasi Perubahan Kulit dengan *Skin Analyzer*

Pengukuran tingkat hidrasi kulit dilakukan dengan menggunakan perangkat *skin analyzer* sebagai metode non-invasif untuk mengukur tingkat kekeringan kulit secara kuantitatif. Alat ini bekerja berdasarkan prinsip pengukuran konduktansi atau kapasitansi listrik yang mencerminkan kandungan air di lapisan stratum korneum. Pengukuran dilakukan secara rutin setiap hari pada waktu yang sama untuk mengurangi pengaruh variasi lingkungan terhadap hasil.⁸¹

Prosedur pengukuran menggunakan *skin analyzer* meliputi:

1. Memastikan permukaan kulit punggung tikus dalam keadaan bersih dan kering sebelum pengukuran.
2. Melakukan kalibrasi perangkat *skin analyzer* sesuai dengan panduan dari pabrik.
3. Menempatkan *probe skin analyzer* secara tegak lurus dan perlahan pada area kulit punggung tikus yang telah dicukur dan mengalami induksi *xerosis cutis* berat.
4. Menahan *probe* tersebut selama beberapa detik hingga alat memberikan hasil pembacaan hidrasi kulit.

5. Melakukan penilaian kondisi kulit sebanyak dua kali, yaitu pada hari ke-8 dan hari ke-15.
6. Mengukur pada area yang sama setiap kali pengukuran untuk menjaga konsistensi data sepanjang waktu.⁶⁹

4.5.5 Prosedur Pengolesan Krim

1. Pengolesan krim dimulai setelah masa induksi *xerosis cutis* berat selesai pada hari ke-9.
2. Krim diaplikasikan mulai hari ke-9 hingga hari ke-22 selama 14 hari berturut-turut.
3. Area aplikasi adalah kulit punggung tikus yang telah dicukur dengan ukuran 2×2 cm (4 cm^2).
4. Krim diberikan pada kelompok sebagai berikut:
 - a. K2: Krim basis *placebo*
 - b. K3: Krim yang mengandung urea 10%
 - c. K4: Krim jojoba 7,5%
 - d. K5: Krim alpukat 20%
 - e. K6: Krim basis dengan minyak jojoba 7,5% dan minyak alpukat 20%
 - f. 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. Frekuensi pengolesan dilakukan dua kali sehari (pagi dan sore) dengan interval sekitar 12 jam.
7. Setelah 14 hari perlakuan, sampel jaringan kulit diambil pada hari ke-15 (hari ke-23) untuk analisis kadar VEGF dan IL-10.⁶⁹

4.5.6 Pengambilan Sampel

1. Pengambilan Jaringan Kulit pada Tikus

Jaringan kulit dieksisi menggunakan skalpel steril dengan ukuran standar 1 cm × 1 cm, mencakup lapisan epidermis dan dermis. Sampel jaringan kulit tikus diperoleh setelah dilakukan euthanasia menggunakan anestesi terminal dengan injeksi intramuskular xylazine dan ketamin, sesuai dengan prosedur dalam penelitian sebelumnya.⁸²

Setelah dipastikan tikus tidak memberikan respons terhadap rangsangan nyeri, area kulit yang akan diambil dicukur untuk menghilangkan bulu, kemudian dibersihkan dengan etanol 70% untuk mengurangi kemungkinan kontaminasi.⁸³

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°C untuk memperoleh supernatan yang mengandung protein larut.
- Supernatan ini digunakan untuk analisis ELISA VEGF dan IL-10.

73,75

4.5.7 Prosedur Pemeriksaan VEGF

1. Preparasi Sampel untuk Analisis VEGF

- Supernatan hasil ekstraksi jaringan kulit diencerkan dalam buffer ELISA agar sesuai dengan rentang deteksi kit ELISA yang digunakan.
- Sampel disimpan pada suhu 4°C selama 2 jam dengan agitasi ringan guna mempertahankan stabilitas protein.

2. Pelapisan *Plate* ELISA

- *Plate* ELISA dilapisi dengan antibodi primer spesifik terhadap VEGF dan diinkubasi sesuai dengan protokol kit ELISA.

3. Penambahan Sampel

- Supernatan jaringan dimasukkan ke dalam sumur *plate* ELISA, bersamaan dengan larutan standar VEGF untuk menyusun kurva standar.

4. Inkubasi

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

5. Reaksi Substrat

- Substrat enzim (TMB, 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine) ditambahkan untuk memulai reaksi warna.
- Intensitas warna yang terbentuk menunjukkan kadar VEGF 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 VEGF dalam jaringan kulit.⁷³

4.5.8 Prosedur Pemeriksaan IL-10

1. Preparasi Sampel untuk IL-10

- Supernatan hasil ekstraksi jaringan kulit diencerkan dalam buffer ELISA untuk menyesuaikan dengan rentang deteksi kit ELISA.
- Sampel diinkubasi pada suhu 4°C selama 2 jam dengan agitasi ringan untuk meningkatkan kestabilan protein.

2. Pelapisan *Plate* ELISA

- Sumur *plate* ELISA dilapisi dengan antibodi primer spesifik terhadap IL-10 dan diinkubasi sesuai dengan petunjuk kit ELISA yang digunakan.

3. Penambahan Sampel

- Supernatan jaringan ditambahkan ke dalam sumur *plate* ELISA bersama dengan larutan standar IL-10 untuk membuat kurva standar.
- Kontrol positif dan negatif disiapkan untuk memastikan validitas hasil analisis.

4. Inkubasi

- *Plate* diinkubasi pada suhu kamar atau 37°C selama waktu yang telah ditentukan dalam protokol kit, guna memastikan interaksi antigen-antibodi berlangsung optimal.

5. Reaksi Substrat

- Larutan substrat enzim (TMB, 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine) ditambahkan untuk memicu reaksi warna.
- Intensitas warna yang terbentuk mencerminkan konsentrasi IL-10 dalam sampel yang dianalisis.

6. Pembacaan Absorbansi

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

7. Analisis Data

- Hasil absorbansi dibandingkan dengan kurva standar untuk menentukan kadar IL-10 dalam jaringan kulit.⁷⁵

4.6 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian akan dilaksanakan di laboratorium hewan *Integrated Biomedical Laboratories* FK Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Kegiatan penelitian direncanakan berlangsung pada Mei 2025.

4.7 Analisis Data

Data yang diperoleh dari penelitian ini akan melalui proses pengolahan, penyuntingan, tabulasi, dan pembersihan sebelum dianalisis menggunakan perangkat lunak SPSS versi 26. Analisis diawali dengan statistik deskriptif untuk memberikan gambaran umum mengenai kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Interleukin-10* (IL-10) pada setiap kelompok perlakuan. Uji normalitas dilakukan menggunakan metode Shapiro-Wilk untuk menentukan apakah data berdistribusi normal, sedangkan uji homogenitas varians dengan Levene's Test digunakan untuk memastikan kesamaan varians antar kelompok perlakuan.⁷⁶

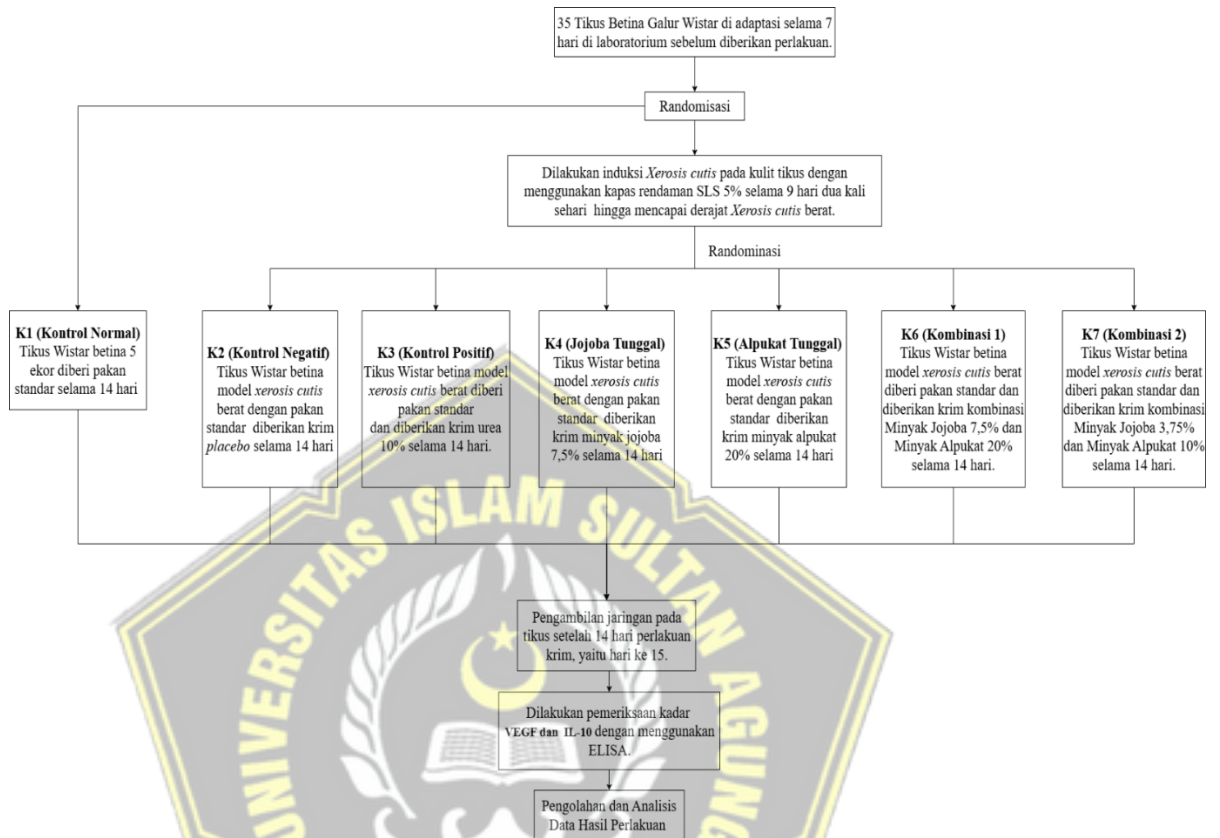
Jika data berdistribusi normal dan memiliki varians yang homogen, analisis dilanjutkan dengan One-Way ANOVA untuk mengetahui perbedaan kadar VEGF dan IL-10 antar kelompok perlakuan. Jika hasil ANOVA menunjukkan perbedaan yang signifikan, dilakukan Post-Hoc Tukey untuk membandingkan perbedaan antar kelompok secara lebih spesifik. Jika data berdistribusi normal tetapi variansnya tidak homogen,

digunakan One-Way ANOVA dengan uji lanjut Tamhane's T2. Namun, jika data tidak berdistribusi normal atau tidak homogen, maka analisis dilakukan menggunakan Kruskal-Wallis, dan jika hasilnya signifikan, dilanjutkan dengan Mann-Whitney U test untuk membandingkan setiap pasangan kelompok perlakuan. Penelitian ini bersifat *two-tailed* sehingga taraf signifikansi ditetapkan pada $p < 0,05$.

Hasil analisis akan disajikan dalam bentuk tabel, grafik, dan deskripsi naratif untuk memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai efek aplikasi krim kombinasi Minyak jojoba dan minyak alpukat terhadap regulasi VEGF dan IL-10 dalam kondisi *xerosis cutis* berat.⁷⁶



4.8 Alur Penelitian



Gambar 4.2 Alur Penelitian.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat terhadap kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Interleukin-10* (IL-10) pada jaringan kulit tikus Wistar dengan *xerosis cutis*. Studi ini berlangsung selama 31 hari menggunakan 35 ekor tikus betina galur Wistar. Sebelum perlakuan, seluruh hewan uji menjalani masa adaptasi selama 7 hari di laboratorium. Setelah itu, tikus dibagi secara acak menjadi tujuh kelompok perlakuan. Induksi *xerosis cutis* dilakukan menggunakan kapas yang telah direndam larutan SLS 5% dan diaplikasikan dua kali sehari selama 9 hari, hingga terbentuk kondisi *xerosis cutis* derajat berat. Validasi *xerosis cutis* menggunakan *skin analyzer* yang dilakukan pada hari ke-10 untuk memastikan induksi sesuai dengan kriteria penelitian.

Kelompok K1 (kontrol sehat) hanya diberi pakan standar tanpa induksi maupun perlakuan. Kelompok K2 (kontrol negatif) merupakan tikus model *xerosis cutis* yang diberi krim placebo selama 14 hari. Kelompok K3 (kontrol positif) mendapat krim urea 10% selama 14 hari. Kelompok K4 menerima krim minyak jojoba 7,5%, sedangkan K5 diberi krim minyak alpukat 20%. Kelompok K6 mendapat perlakuan krim kombinasi minyak jojoba 7,5% dan minyak alpukat 20%, sementara K7

diberi kombinasi dengan konsentrasi lebih rendah (minyak jojoba 3,75% dan minyak alpukat 10%). Setelah 14 hari pemberian krim, pada hari ke-15 dilakukan pengambilan jaringan kulit untuk pemeriksaan kadar VEGF dan IL-10 menggunakan metode ELISA. Data hasil penelitian kemudian dianalisis untuk menilai efektivitas krim kombinasi minyak jojoba dan alpukat dalam memperbaiki kondisi *xerosis cutis* melalui mekanisme regulasi VEGF dan IL-10.

5.1.1 Validasi *Xerosis cutis* pada Model Hewan

Validasi model *xerosis cutis* dalam penelitian ini dilakukan melalui observasi visual mikroskopik menggunakan *skin analyzer* pada empat kelompok tikus yang diuji, seperti yang terlihat pada Gambar 5.1. Pada Gambar 5.1 (a), kulit tikus yang sehat terlihat dalam kondisi normal, dengan permukaan yang halus, lembut, tanpa sisik, tidak kasar, dan tanpa eritema, menggambarkan kulit yang tidak mengalami gangguan atau peradangan. Gambar 5.1 (b) menunjukkan kulit tikus yang telah diinduksi dengan SLS pada hari ke-3. Pada gambar ini, kulit tikus mulai tampak berisik, dengan sisik kecil yang tersebar secara merata di permukaan kulit. Meskipun permukaan kulit mulai kasar, warna kulit belum menunjukkan perubahan yang signifikan, dan belum ada tanda-tanda peradangan yang jelas.

Pada Gambar 5.1 (c), yang menunjukkan kulit tikus pada hari ke-7 setelah induksi, sisik semakin meluas dan tekstur kulit semakin kasar. Perubahan warna kulit mulai terlihat, dengan warna yang lebih kusam. Gambar 5.1 (d) memperlihatkan kondisi kulit tikus pada hari ke-9

pasca-induksi pertama, di mana sisik telah lebih banyak, tekstur kulit menjadi lebih kasar, dan warna kulit yang kusam serta kemerahan pada beberapa bagian menjadi lebih jelas. Selain itu, terdapat juga retakan halus pada lapisan stratum korneum, menunjukkan kerusakan yang lebih lanjut pada sawar kulit.

Perubahan yang tercatat pada kulit tikus ini sesuai dengan klasifikasi *xerosis cutis*, di mana kondisi kulit mencerminkan derajat berat *xerosis cutis* yang ditandai dengan kerusakan pada sawar kulit, penurunan fungsi protektif, serta munculnya inflamasi. Induksi SLS ini berhasil menciptakan model *xerosis cutis* yang relevan, yang menunjukkan disregulasi mediator inflamasi seperti VEGF dan IL-10, yang berperan dalam patogenesis *xerosis cutis*.



(a). Kulit Tikus Sehat (Normal)
(Sebelum Induksi)



(b) Kulit Tikus Induksi Xerosis
(Hari Ke-3)



(c) Kulit Tikus Induksi Xerosis
(Hari Ke-7)



(d). Kulit Tikus *Xerosis cutis*
Berat (Hari Ke-9)

Gambar 5.1 Visualisasi Validasi Kondisi *Xerosis cutis*

5.1.2 Pemeriksaan Kadar VEGF

Hasil analisis ELISA dari supernatan jaringan kulit mencit menunjukkan bahwa rerata kadar VEGF tertinggi diperoleh pada kelompok K1 ($783,19 \pm 129,80$ ng/L), diikuti oleh K4 ($741,85 \pm 12,20$ ng/L), K6 ($729,88 \pm 71,70$ ng/L), K7 ($660,08 \pm 59,18$ ng/L), K3 ($649,65 \pm 104,16$ ng/L), K2 ($568,34 \pm 44,66$ ng/L), dan terendah pada K5 ($567,91 \pm 107,51$ ng/L) (Tabel 5.1).

Tabel 5.1 Hasil Pemeriksaan Kadar VEGF

Variabel	Kelompok							<i>p value</i>
	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	
	Rerata ±SD	Rerata ±SD	Rerata ±SD	Rerata ±SD	Rerata ±SD	Rerata ±SD	Rerata ±SD	
Kadar VEGF (ng/L)	783.19 ± 129.80	568.34 ± 44.66	649.65 ± 104.16	741.85 ± 12.20	567.91 ± 107.51	729.88 ± 71.70	660.08 ± 59.18	
<i>Shapiro-Wilk</i>	0.086	0.149	0.356	0.499	0.349	0.908	0.591	
<i>Levene's Test</i>								0.132
<i>One Way ANOVA</i>								0.007 *

*= berpengaruh signifikan

Hasil uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa data pada seluruh kelompok terdistribusi normal (K1: $p=0,086$; K2: $p=0,149$; K3: $p=0,356$; K4: $p=0,499$; K5: $p=0,349$; K6: $p=0,908$; K7: $p=0,591$) dengan nilai $p>0,05$. Hasil uji *Levene's Test* menunjukkan nilai $p=0,132$ ($p>0,05$), yang berarti varians antar kelompok homogen. Karena distribusi data normal dan varians homogen, analisis dilanjutkan menggunakan *One Way ANOVA* yang menunjukkan nilai $p=0,007$ ($p<0,05$), menandakan adanya perbedaan bermakna kadar VEGF antar kelompok.

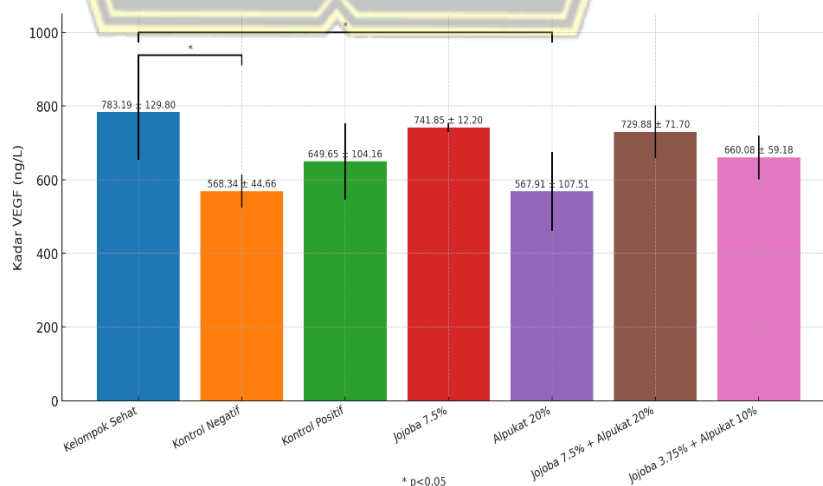
Tabel 5.2 menunjukkan hasil uji *Post Hoc Tukey* terhadap kadar VEGF, dimana terdapat perbedaan bermakna antara kelompok K1 (kelompok sehat) dengan K2 (kontrol negatif) dan K1 dengan K5 (kelompok alpukat 20%), dengan nilai $p<0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok K2 dan K5 memiliki kadar VEGF yang lebih rendah

secara signifikan dibandingkan dengan kelompok K1. Tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kombinasi kelompok lainnya ($p>0,05$), seperti K1–K3, K1–K4, dan K4–K6. Dengan demikian, beberapa kelompok, seperti kelompok krim urea 10% (K3), kelompok jojoba 7,5% (K4), kelompok kombinasi jojoba 7,5% dan alpukat 20% (K6), serta kelompok kombinasi jojoba 3,75% dan alpukat 10% (K7), menunjukkan peningkatan kadar VEGF yang setara dengan kelompok sehat.

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7
K1	-	0.023*	0.774	0.993	0.023*	0.974	0.432
K2		-	0.402	0.105	1.000	0.154	0.745
K3			-	0.986	0.399	0.997	0.997
K4				-	0.103	1.000	0.831
K5					-	0.152	0.741
K6						-	0.911
K7							-

Tabel 5.2 Perbedaan Rerata Kadar VEGF Post Hoc Tukey.

*: terdapat perbedaan bermakna



Gambar 5.2 Diagram Hasil Pemeriksaan Rerata Kadar VEGF

5.1.3 Pemeriksaan Kadar IL-10

Tabel 5.4 menunjukkan hasil analisis kadar IL-10, dimana rerata tertinggi diperoleh pada kelompok K6 ($211,52 \pm 49,97$ ng/L), diikuti oleh K7 ($203,07 \pm 11,93$ ng/L), K4 ($198,76 \pm 20,74$ ng/L), K3 ($185,88 \pm 76,17$ ng/L), K1 ($172,66 \pm 7,15$ ng/L), K5 ($166,43 \pm 16,34$ ng/L), dan terendah pada K2 ($129,01 \pm 67,13$ ng/L) (Gambar 5.3).

Tabel 5.3 Hasil Pemeriksaan Kadar IL-10

Variabel	Kelompok							<i>p value</i>
	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	
	Rerata $\pm$ SD	Rerata $\pm$ SD	Rerata $\pm$ SD	Rerata $\pm$ SD	Rerata $\pm$ SD	Rerata $\pm$ SD	Rerata $\pm$ SD	
Kadar IL-10 (ng/L)	172.66 $\pm$ 7.15	129.01 $\pm$ 67.13	185.88 $\pm$ 76.17	198.76 $\pm$ 20.74	166.43 $\pm$ 16.34	211.52 $\pm$ 49.97	203.07 $\pm$ 11.93	
<i>Shapiro-Wilk</i>	0.613	0.951	0.56	0.485	0.070	0.457	0.214	
<i>Levene's Test</i>								0.013
<i>Welch ANOVA</i>								0.11*

*: terdapat perbedaan bermakna

Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* menunjukkan nilai $p > 0,05$ pada seluruh kelompok (K1: $p=0,613$; K2: $p=0,951$; K3: $p=0,560$; K4: $p=0,485$; K5: $p=0,070$; K6: $p=0,457$; K7: $p=0,214$), yang berarti data pada seluruh kelompok berdistribusi normal. Uji homogenitas varians dengan *Levene's Test* menunjukkan $p=0,013$ ($p < 0,05$), yang berarti varians antar kelompok tidak homogen. Karena asumsi homogenitas tidak terpenuhi, analisis dilanjutkan menggunakan uji *Welch ANOVA*.

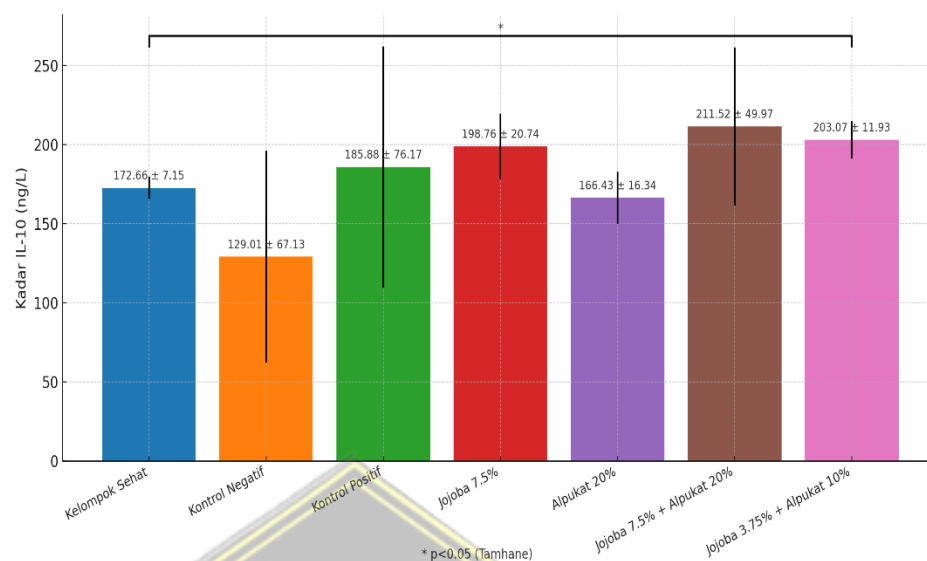
Hasil uji *Welch ANOVA* menunjukkan $p=0,011$ ($p<0,05$), maka dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tamhane*.

Tabel 5.4 menyajikan hasil analisis *Post Hoc Tamhane* terhadap perbedaan rerata kadar IL-10 antar kelompok perlakuan. Berdasarkan hasil uji, diperoleh bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kelompok K1 dan kelompok K7 dengan nilai $p=0,044$ ($p < 0,05$). Hal ini mengindikasikan bahwa perlakuan pada kelompok K7 berpengaruh signifikan terhadap kadar IL-10 bila dibandingkan dengan kelompok K1. Sebaliknya, perbandingan antar kelompok lainnya, seperti K1–K2 ($p = 0,995$), K1–K3 ($p = 1,000$), K2–K3 ($p = 0,997$), K2–K4 ($p = 0,826$), K4–K5 ($p = 0,435$), maupun K5–K6 ($p = 0,923$), menunjukkan nilai $p > 0,05$. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa sebagian besar kelompok tidak memiliki perbedaan kadar IL-10 yang signifikan secara statistik.

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7
K1	-	0.995	1.000	0.623	1.000	0.973	0.044*
K2		-	0.997	0.826	0.999	0.735	0.774
K3			-	1.000	1.000	1.000	1.000
K4				-	0.435	1.000	1.000
K5					-	0.923	0.089
K6						-	1.000
K7							-

Tabel 5.4 Perbedaan Rerata Kadar IL-10 *Post Hoc Tamhane*.

*: terdapat perbedaan bermakna



Gambar 5.3 Diagram Hasil Pemeriksaan Rerata Kadar IL-10

5.2 Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa induksi *xerosis cutis* pada tikus yang diinduksi dengan *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) berhasil, yang tercermin dari validasi visual pada Gambar 5.1 dan penurunan kadar VEGF dan IL-10. Penurunan kadar VEGF ini mengindikasikan adanya gangguan pada proses regenerasi kulit, yang disebabkan oleh kerusakan sawar epidermis akibat SLS. SLS merusak lapisan lipid pada sawar kulit, mengakibatkan peningkatan *transepidermal water loss* (TEWL), penurunan humektan alami, dan inflamasi kronis. Secara molekuler, kerusakan sawar kulit mengarah pada aktivasi jalur inflamasi melalui NF- κ B, yang pada gilirannya menurunkan produksi faktor pertumbuhan seperti VEGF. Penurunan kadar VEGF pada K2 ($568,34 \pm 44,66$ ng/L) dibandingkan dengan K1 (kontrol sehat, $783,19 \pm 129,80$ ng/L)

menunjukkan bahwa kerusakan sawar kulit akibat SLS berhasil menyebabkan gangguan angiogenesis dan regenerasi kulit.⁸⁴

Kelompok 3 (kontrol positif) yang diberi krim urea 10% menunjukkan adanya peningkatan rerata kadar VEGF ($649,65 \pm 104,16$ ng/L) dibandingkan dengan K2 ($568,34 \pm 44,66$ ng/L). Peningkatan ini menggambarkan bahwa urea memiliki kemampuan memperbaiki hidrasi kulit dan memperkuat sawar epidermis yang rusak akibat induksi SLS. Urea bekerja sebagai humektan, meningkatkan kelembapan kulit serta merangsang proses regenerasi. Namun, berdasarkan analisis *Post Hoc Tukey*, perbedaan kadar VEGF antara K3 dengan K2 maupun K1 tidak signifikan secara statistik ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa meskipun terdapat kecenderungan peningkatan, efek urea terhadap angiogenesis masih terbatas, sehingga tidak mampu menyamai kelompok kontrol sehat. Perbaikan angiogenesis kemungkinan memerlukan mekanisme yang lebih kompleks, seperti pada kombinasi jojoba dan alpukat.⁵⁸

Pada kelompok K4 (krim minyak jojoba 7,5%), terdapat peningkatan kadar VEGF dibandingkan dengan K2, meskipun rerata tetap lebih rendah dibandingkan dengan K1. Minyak jojoba memiliki sifat oklusif yang dapat mengurangi TEWL dan meningkatkan hidrasi kulit, serta merangsang jalur PPAR γ yang berperan dalam sintesis lipid sawar, yang pada gilirannya meningkatkan produksi VEGF.⁸⁶ Peningkatan kadar VEGF pada K4 ($741,85 \pm 12,20$ ng/L) menunjukkan bahwa jojoba efektif dalam memperbaiki hidrasi kulit dan mendukung proses regenerasi.

Berdasarkan uji *Post Hoc Tukey*, kadar VEGF pada K4 tidak berbeda signifikan dengan K1 ($p=0,993$), yang mengindikasikan bahwa pemberian jojoba mampu mempertahankan kadar VEGF mendekati kondisi kontrol sehat.⁸⁷

Kelompok 5 (krim minyak alpukat 20%) menunjukkan kadar VEGF yang lebih rendah dibandingkan dengan K2 ($567,91 \pm 107,51$ ng/L), yang mengindikasikan bahwa meskipun minyak alpukat mengandung asam lemak esensial dan fitosterol dengan efek antioksidan, kandungan asam oleat yang tinggi dapat bertindak sebagai *penetration enhancer* yang merusak struktur lamela lipid pada sawar kulit. Hal ini meningkatkan inflamasi dan menurunkan produksi VEGF, yang berkontribusi pada penurunan kadar VEGF pada K5.⁸⁸ Penelitian lain melaporkan bahwa penggunaan krim alpukat 20% mampu memperbaiki kondisi klinis kulit *xerosis cutis* di area tumit, namun penelitian tersebut tidak menilai kadar VEGF. Oleh karena itu, perbedaan hasil yang terlihat kemungkinan lebih berkaitan dengan perbedaan parameter yang diukur, di mana penelitian sebelumnya menilai perbaikan kelembapan kulit secara klinis, sedangkan penelitian ini mengevaluasi mekanisme molekuler melalui kadar VEGF.²⁷

Kelompok 6 (krim kombinasi jojoba 7,5% dan alpukat 20%) menunjukkan rerata kadar VEGF sebesar $729,88 \pm 71,70$ ng/L. Berdasarkan hasil uji *Post Hoc Tukey*, kadar VEGF pada K6 tidak berbeda signifikan dengan K1 ($p=0,974$), yang mengindikasikan bahwa kombinasi

jojoba dan alpukat pada konsentrasi ini mampu mempertahankan kadar VEGF mendekati kondisi fisiologis kontrol sehat. Efek ini diduga terkait dengan sifat jojoba yang meningkatkan hidrasi kulit melalui jalur PPAR γ serta kandungan asam lemak esensial pada alpukat yang memperbaiki struktur lamela lipid dan menurunkan inflamasi, sehingga keduanya bekerja sinergis dalam mendukung angiogenesis dan regenerasi kulit. Pada kelompok 7 (krim kombinasi jojoba 3,75% dan alpukat 10%), rerata kadar VEGF tercatat $660,08 \pm 59,18$ ng/L. Analisis *Post Hoc Tukey* menunjukkan bahwa K7 juga tidak berbeda signifikan dengan K1 ($p=0,432$). Hal ini menunjukkan bahwa meskipun konsentrasi bahan aktif lebih rendah dibandingkan K6, kombinasi jojoba dan alpukat tetap efektif dalam mempertahankan kadar VEGF setara dengan kontrol sehat, sehingga berpotensi mendukung perbaikan sawar kulit pada kondisi *xerosis cutis*.^{12,45,89}

Selain VEGF yang merepresentasikan angiogenesis, parameter lain yang penting untuk pemulihan sawar kulit adalah IL-10 sebagai mediator antiinflamasi. IL-10 merupakan sitokin antiinflamasi yang berperan penting dalam mengendalikan respon inflamasi akibat kerusakan sawar kulit. Mekanisme kerja IL-10 melibatkan penghambatan jalur NF- κ B serta penekanan produksi sitokin proinflamasi, sehingga inflamasi yang berlebihan dapat dicegah dan proses regenerasi jaringan menjadi lebih optimal. Dengan demikian, keberadaan IL-10 berhubungan erat dengan percepatan fase penyembuhan kulit. Hasil analisis pada penelitian ini

menunjukkan bahwa induksi SLS berhasil memicu inflamasi, dan kadar IL-10 antar kelompok perlakuan berbeda signifikan berdasarkan uji *Welch ANOVA* ($p=0,011$). Analisis lanjut dengan *Post Hoc Tamhane* memperlihatkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok K1 dan K7 ($p=0,044$). Hal ini menunjukkan bahwa perlakuan pada kelompok K7 mampu meningkatkan kadar IL-10 secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol K1, sehingga dapat berkontribusi terhadap proses perbaikan sawar kulit melalui regulasi antiinflamasi yang lebih baik. Perbedaan tersebut kemungkinan berkaitan dengan karakteristik intervensi pada kelompok K7 yang memberikan stimulasi lebih efektif terhadap mekanisme imun adaptif. Walaupun durasi perlakuan relatif singkat (14 hari), kelompok K7 sudah menunjukkan kecenderungan peningkatan IL-10. Mengingat modulasi penuh IL-10 terhadap sistem imun adaptif, termasuk aktivasi limfosit T regulator (Treg), umumnya memerlukan waktu sekitar 3–4 minggu untuk mencapai efek optimal, maka dengan periode terapi yang lebih panjang, kadar IL-10 berpotensi meningkat lebih signifikan. Kondisi ini diharapkan dapat mempercepat resolusi inflamasi sekaligus mendukung pemulihan sawar kulit secara lebih optimal.⁸⁵

Pada kelompok 3 (krim urea 10%), meskipun ada sedikit peningkatan IL-10 ($185,88 \pm 76,17$ ng/L), peningkatan ini tidak signifikan secara statistik ($p>0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa meskipun urea memperbaiki hidrasi kulit, efek antiinflamasi dari urea dalam meningkatkan IL-10 masih terbatas dan tidak cukup untuk menunjukkan

perubahan yang signifikan dalam respons inflamasi. Perbaikan hidrasi yang ditimbulkan oleh urea mungkin tidak cukup kuat untuk memodulasi sistem imun adaptif secara signifikan dalam durasi yang singkat.⁹¹

Pada kelompok 4 (krim minyak jojoba 7,5%), meskipun terdapat sedikit peningkatan IL-10 ($198,76 \pm 20,74$ ng/L), hasil ini tidak signifikan secara statistik. Peningkatan yang tidak signifikan ini mengindikasikan bahwa meskipun jojoba dapat membantu meningkatkan hidrasi kulit dan merangsang produksi VEGF, efek antiinflamasi pada IL-10 mungkin membutuhkan waktu yang lebih panjang untuk terlihat. Hal ini sesuai dengan temuan dalam literatur yang menunjukkan bahwa perubahan pada IL-10 memerlukan waktu lebih lama untuk terwujud.^{85,92}

Kelompok 5 (krim minyak alpukat 20%) menunjukkan peningkatan IL-10 yang rendah ($166,43 \pm 16,34$ ng/L) yang tidak signifikan dibandingkan K2. Meskipun minyak alpukat memiliki sifat antioksidan, kandungan asam oleat yang tinggi yang dapat menjadi *penetration enhancer* dalam dosis ini dapat meningkatkan inflamasi, yang pada gilirannya mengurangi potensi efek antiinflamasi IL-10.⁸⁸

Peningkatan kadar IL-10 juga teramati pada kelompok K6 ($211,52 \pm 49,97$ ng/L) dan K7 ($203,07 \pm 11,93$ ng/L). Temuan ini mendukung interpretasi bahwa kombinasi jojoba dan alpukat memiliki potensi sebagai agen imunomodulator melalui penguatan mekanisme antiinflamasi. Meskipun analisis *Post Hoc Tamhane* menunjukkan perbedaan bermakna hanya antara kelompok K1 dan K7, tren peningkatan pada kelompok K6

tetap penting secara biologis karena mengindikasikan adanya kontribusi sinergis dari kedua intervensi tersebut dalam mendukung penyembuhan sawar kulit.^{85,90}

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan dalam interpretasi hasil. Pertama, durasi perlakuan yang relatif singkat (14 hari) kemungkinan belum cukup untuk memperlihatkan modulasi penuh IL-10, mengingat sitokin ini berperan dalam regulasi sistem imun adaptif yang umumnya membutuhkan waktu lebih panjang, sekitar 3–4 minggu, untuk mencapai respons yang stabil. Kedua, ukuran sampel dan variabilitas biologis antar hewan uji dapat memengaruhi konsistensi hasil, khususnya pada parameter IL-10 yang tidak menunjukkan perbedaan signifikan pada sebagian besar kelompok. Selain itu, pengukuran pada penelitian ini hanya terbatas pada kadar serum, sehingga belum dapat menggambarkan ekspresi lokal VEGF dan IL-10 secara langsung pada jaringan kulit. Oleh karena itu, penelitian lanjutan dengan durasi perlakuan lebih panjang, jumlah sampel yang lebih besar, serta pendekatan komplementer seperti analisis histopatologi dan imunohistokimia juga dapat dilakukan guna membantu mengidentifikasi perubahan morfologi yang terjadi akibat perlakuan. Hal ini diharapkan dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai efek kombinasi minyak jojoba dan alpukat terhadap mekanisme perbaikan sawar kulit serta modulasi inflamasi pada tingkat molekuler maupun histologis.^{93,94}

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

1. Rerata kadar VEGF jaringan kulit tikus galur Wistar betina tertinggi ditemukan pada kelompok kontrol sehat (K1: $783,19 \pm 129,80$) dan terendah pada kelompok minyak alpukat tunggal 20% (K5: $567,91 \pm 107,51$). Uji statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar kelompok ($p=0,007$).
2. Rerata kadar IL-10 jaringan kulit bervariasi antar kelompok, dengan nilai tertinggi pada kombinasi minyak jojoba 7,5% + alpukat 20% (K6: $211,52 \pm 49,97$) dan terendah pada kontrol negatif (K2: $129,01 \pm 67,13$). Uji statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar kelompok ($p=0,011$).
3. Analisis perbandingan kadar VEGF dengan uji Post Hoc Tukey menunjukkan perbedaan signifikan antara kontrol sehat (K1) dengan kontrol negatif (K2) ($p<0,05$) serta dengan kelompok minyak alpukat 20% (K5) ($p<0,05$). Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kontrol sehat (K1) dengan kelompok urea 10% (K3), minyak jojoba 7,5% (K4), maupun kombinasi jojoba–alpukat (K6 dan K7) ($p>0,05$).
4. Analisis perbandingan kadar IL-10 dengan uji Post Hoc Tamhane menunjukkan perbedaan signifikan hanya antara kelompok kontrol sehat (K1: $176,54 \pm 48,14$) dan kombinasi jojoba 3,75% + alpukat 10% (K7: $203,07 \pm 11,93$) ($p=0,044$). Perbandingan antara K1 dengan

kelompok lain (K2: $129,01 \pm 67,13$; K3: $185,88 \pm 76,17$; K4: $198,76 \pm 20,74$; K5: $166,43 \pm 16,34$; K6: $211,52 \pm 49,97$) tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p > 0,05$).

5. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa kelompok minyak alpukat 20% (K5) memiliki kadar VEGF yang berbeda signifikan dibandingkan kontrol sehat (K1) ($p < 0,05$). Sebaliknya, kelompok urea 10% (K3), minyak jojoba 7,5% (K4), dan kombinasi jojoba–alpukat (K6 dan K7) tidak berbeda signifikan dengan kontrol sehat ($p > 0,05$). Pada parameter IL-10, perbedaan signifikan hanya ditemukan antara kontrol sehat (K1) dan kelompok kombinasi jojoba 3,75% + alpukat 10% (K7) ($p = 0,044$), sedangkan kelompok lainnya tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p > 0,05$).

6.2 Saran

1. Modulasi IL-10 umumnya memerlukan waktu sekitar 3–4 minggu untuk mencapai respons yang stabil, sehingga penelitian lanjutan sebaiknya menggunakan durasi perlakuan lebih dari 14 hari agar efek imunomodulator kombinasi minyak jojoba dan alpukat dapat teramati secara lebih optimal.
2. Untuk memperkuat temuan biokimia, pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia (IHC) perlu dilakukan guna mengevaluasi ekspresi VEGF dan IL-10 secara lokal pada jaringan kulit, sehingga mekanisme perbaikan sawar kulit dapat dipahami lebih komprehensif.

3. Penelitian selanjutnya juga disarankan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar agar hasil lebih konsisten dan reliabel.



DAFTAR PUSTAKA

1. Henning SM, Guzman JB, Thames G, et al. Avocado Consumption Increased Skin Elasticity and Firmness in Women - A Pilot Study. *J Cosmet Dermatol* 2022; 21: 4028–4034.
2. 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.
3. 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.
4. Kusumaningrum AA, Widayati RI. EFEKTIVITAS MACADAMIA OIL 10% DALAM PELEMBAB PADA KULIT KERING. *Ayu Anggraini Kusumaningrum* 2017; 6: 347–356.
5. 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.
6. Chen Y, Tai Z, Zhu C, et al. Vascular Endothelial Growth Factor A VEGFA Inhibition: An Effective Treatment Strategy for Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*; 25. Epub ahead of print 1 January 2024. DOI: 10.3390/ijms25010059.
7. Siahaan AP, Rohaeti E, Muddathir AM, et al. Antioxidant Activity of Jojoba (*Simmondsia chinensis*) Seed Residue Extract. *Biosaintifika* 2020; 12: 350–355.
8. Ouyang W, O'Garra A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from Basic Science to Clinical Translation. *Immunity* 2019; 50: 871–891.
9. Rajan P, Suresh T, Rajashekar T. Expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density in psoriatic skin lesions. *Indian Dermatol Online J* 2018; 9: 418.
10. 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.
11. Owolabi JO, Fabiyi OS, Adelakin LA, et al. Effects of skin lightening cream agents - hydroquinone and kojic acid, on the skin of adult female experimental rats. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2020; 13: 283–289.

12. 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 (2015).
13. 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.
14. Turchin I, Bourcier M. The Role of Interleukins in the Pathogenesis of Dermatological Immune-Mediated Diseases. *Advances in Therapy* 2022; 39: 4474–4508.
15. Cubero DIG, Abdalla BMZ, Schoueri J, et al. Cutaneous side effects of molecularly targeted therapies for the treatment of solid tumors. *Drugs in Context*; 7. Epub ahead of print 17 July 2018. DOI: 10.7573/dic.212516.
16. Lin TK, Zhong L, Santiago JL. Anti-inflammatory and skin barrier repair effects of topical application of some plant oils. *International Journal of Molecular Sciences*; 19. Epub ahead of print 1 January 2018. DOI: 10.3390/ijms19010070.
17. Stanca Melincovici C, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol* 2018; 59: 455–467.
18. Johnson KE, Wilgus TA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2014; 3: 647–661.
19. Ye X, Gaucher JF, Vidal M, et al. A structural overview of vascular endothelial growth factors pharmacological ligands: From macromolecules to designed peptidomimetics. *Molecules*; 26. Epub ahead of print 1 November 2021. DOI: 10.3390/molecules26226759.
20. Wang X, Bove AM, Simone G, et al. Molecular Bases of VEGFR-2-Mediated Physiological Function and Pathological Role. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*; 8. Epub ahead of print 16 November 2020. DOI: 10.3389/fcell.2020.599281.
21. Shah AA, Kamal MA, Akhtar S. Tumor Angiogenesis and VEGFR-2: Mechanism, Pathways and Current Biological Therapeutic Interventions. *Curr Drug Metab* 2021; 22: 50–59.
22. Li YL, Zhao H, Ren XB. Relationship of VEGF/VEGFR with immune and cancer cells: staggering or forward? *Cancer Biology and Medicine* 2016; 13: 206–214.

23. Patel SA, Nilsson MB, Le X, et al. Molecular Mechanisms and Future Implications of VEGF/VEGFR in Cancer Therapy. *Clinical Cancer Research* 2023; 29: 30–39.
24. Wise LM, Stuart GS, Jones NC, et al. Orf virus IL-10 and VEGF-E act synergistically to enhance healing of cutaneous wounds in mice. *J Clin Med*; 9. Epub ahead of print 1 April 2020. DOI: 10.3390/jcm9041085.
25. Patil D, Sumathy TK, Shyamprasad AL. Relevance of Serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Serum Interleukin-10 in the Severity of Psoriasis in South Indian Patients: A Case–Control Study. *Turkish Journal of Dermatology* 2023; 17: 6–10.
26. Gimenez-Arnau AM. Xerosis Means “Dry Skin”: Mechanisms, Skin Conditions, and Its Management. In: *Filaggrin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014, pp. 235–249.
27. 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.
28. Lacy F, Ziemer C. Xerosis Cutis in the Aging Population: an Approach to Diagnosis and Treatment. *Curr Geriatr Rep* 2020; 9: 206–209.
29. Saraiva M, Vieira P, O’Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *Journal of Experimental Medicine*; 217. Epub ahead of print 6 January 2020. DOI: 10.1084/jem.20190418.
30. Zhu L, Shi T, Zhong C, et al. IL-10 and IL-10 Receptor Mutations in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Res* 2017; 10: 65–69.
31. Wu X, Hsu DK, Wang K-H, et al. IL-10 is overexpressed in human cutaneous T-cell lymphoma and is required for maximal tumor growth in a mouse model. *Leuk Lymphoma* 2019; 60: 1244–1252.
32. Wei H, Li B, Sun A, et al. Interleukin-10 Family Cytokines Immunobiology and Structure. 2019, pp. 79–96.
33. Antiga E, Quaglino P, Pierini I, et al. Regulatory T cells as well as IL-10 are reduced in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. *J Dermatol Sci* 2015; 77: 54–62.
34. Sziksz E, Pap D, Lippai R, et al. Fibrosis Related Inflammatory Mediators: Role of the IL-10 Cytokine Family. *Mediators of Inflammation*; 2015. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1155/2015/764641.

35. Ouyang W, O'Garra A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from Basic Science to Clinical Translation. *Immunity* 2019; 50: 871–891.
36. Torshina IE. Xerosis: from pathogenesis to solving practical problems. *Vestn Dermatol Venerol* 2024; 100: 81–91.
37. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, et al. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines*; 8. Epub ahead of print 1 May 2020. DOI: 10.3390/BIOMEDICINES8050101.
38. Ritter CG. Xerosis. In: *Dermatology in Public Health Environments*. Cham: Springer International Publishing, 2023, pp. 1827–1838.
39. Zhu J, Wang YF, Song SS, et al. Alleviating Skin Barrier Disruption, Skin Inflammation, and Pruritus: A Moisturizing Spray Containing β -Glucan and Panthenol. *Int J Dermatol Venereol* 2023; 6: 1–8.
40. Board of Trustees of the Royal Botanic Gardens K. *Simmondsia chinensis*. *Board of Trustees of the Royal Botanic Gardens, Kew*, <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:236600-2> (2023, accessed 13 December 2024).
41. Agarwal S, Kumari S, Khan S. Jojoba (*Simmondsia chinensis*). In: *Neglected and Underutilized Crops*. Elsevier, 2023, pp. 757–779.
42. Da Costa AJS, Hidayat R, Santoso J. Morfologi dan Anatomi Bibit Alpukat Sambungan pada Stadia tumbuh Entres dan Metode Sambung Pucuk. *Agrotechnology Research Journal* 2022; 6: 127–133.
43. Mazero Agrifood. Hass Avocado Farming: A Step by Step Manual On How To Plant And Care For Your Hass Avocado Trees. *Mazero Agrifood*, <https://mazeros.com/hass-avocado-farming-a-step-by-step-manual-on-how-to-plant-and-care-for-your-hass-avocado-trees/> (2024, accessed 13 December 2024).
44. Lin TK, Zhong L, Santiago JL. Anti-inflammatory and skin barrier repair effects of topical application of some plant oils. *International Journal of Molecular Sciences*; 19. Epub ahead of print 1 January 2018. DOI: 10.3390/ijms19010070.
45. 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.
46. Mihyung N-Y, Kim SJ. The Beneficial Effect of Avocado on Skin Inflammation in a Mouse Model of AD-like Skin Lesions. *Korean J Plant Res.*

47. Lister INE, Amiruddin HL, Fachrial E, et al. Anti-Aging Effectiveness of Avocado Peel Extract Ointment (*Persea americana* Mill.) against Hydration, Collagen, and Elasticity Levels in Wistar Rat. *J Pharm Res Int* 2021; 173–184.
48. Marra A, Manousakis V, Zervas GP, et al. Avocado and Its By-Products as Natural Sources of Valuable Anti-Inflammatory and Antioxidant Bioactives for Functional Foods and Cosmetics with Health-Promoting Properties. *Applied Sciences* 2024; 14: 5978.
49. Jackson JB, Chaney MT. Xerosis with Pruritis. In: *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. Elsevier, 2007, pp. 1–5.
50. Moniaga CS, Tominaga M, Takamori K. Mechanisms and management of itch in dry skin. *Acta Dermato-Venereologica* 2020; 100: 10–21.
51. Rawlings AV, Matts PJ, Anderson CD, et al. Skin biology, xerosis, barrier repair and measurement. *Drug Discov Today Dis Mech* 2008; 5: e127–e136.
52. Friedman AJ, Von Grote EC, Meckfessel MH. *Urea: A Clinically Oriented Overview from Bench to Bedside*. 2016.
53. Celleno L. Topical urea in skincare: A review. *Dermatologic Therapy*; 31. Epub ahead of print 1 November 2018. DOI: 10.1111/dth.12690.
54. 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.
55. Danby SG, Brown K, Higgs-Bayliss T, et al. The effect of an emollient containing urea, Ceramide NP, and lactate on skin barrier structure and function in older people with dry skin. *Skin Pharmacol Physiol* 2016; 29: 135–147.
56. 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.
57. Adeyomoye O, Akintayo C, Omotuyi K, et al. The biological roles of urea: A review of preclinical studies. *Indian Journal of Nephrology* 2022; 32: 539–545.
58. Albanova VI, Kalinina O V., Petrova SY. The use of urea for skin barrier correction. *Vestn Dermatol Venerol* 2022; 98: 67–75.

59. Cobos-Moreno P, Astasio-Picado Á, Martínez-Nova A, et al. Influence of creams with different urea concentrations on plantar skin hydration. *J Tissue Viability* 2021; 30: 608–611.
60. Chauhan L, Gupta S. Creams: A Review on Classification, Preparation Methods, Evaluation and its Applications. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 2020; 10: 281–289.
61. Mardikasari SA, Akib N, Suryani S. FORMULASI DAN UJI STABILITAS KRIM ASAM KOJAT DALAM PEMBAWA VESIKEL ETOSOM. *Majalah Farmasi dan Farmakologi* 2020; 24: 49–53.
62. Hagavane S, Sonawane S, Katkale A, et al. *Review on cream as topical drug delivery system*, www.pharmacyjournal.in (2022).
63. Rumayar RC, Yamlean PVY, Siampa P. FORMULASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIJAMUR SEDIAAN KRIM EKSTRAK METANOL KETEPENG CINA (*Cassia alata* L.) TERHADAP JAMUR *Candida albicans*. *PHARMACON*; 9.
64. Tari M, Indriani O, Studi PS, et al. FORMULASI DAN UJI STABILITAS FISIK SEDIAAN KRIM EKSTRAK SEMBUNG RAMBAT (*Mikania micrantha* Kunth). 2023; 15: 126.
65. Azkiya Z, Ariyani H, Setia Nugraha T. EVALUASI SIFAT FISIK KRIM EKSTRAK JAHE MERAH (*Zingiber officinale* Rosc. var. *rubrum*) SEBAGAI ANTI NYERI. *Journal of Current Pharmaceutica Sciences* 2017; 1: 2598–2095.
66. 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.
67. Chen JC, Ko JC, Taso YC, et al. Downregulation of Xeroderma Pigmentosum Complementation Group C Expression by 17-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin Enhances Bevacizumab-Induced Cytotoxicity in Human Lung Cancer Cells. *Pharmacology* 2021; 106: 154–168.
68. Chen Y, Tai Z, Zhu C, et al. Vascular Endothelial Growth Factor A VEGFA Inhibition: An Effective Treatment Strategy for Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*; 25. Epub ahead of print 1 January 2024. DOI: 10.3390/ijms25010059.
69. 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.

70. Huynh T, Reed C, Blackwell Z, et al. Local IL-10 delivery modulates the immune response and enhances repair of volumetric muscle loss muscle injury. *Sci Rep*; 13. Epub ahead of print 1 December 2023. DOI: 10.1038/s41598-023-27981-x.
71. 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.
72. Sungkar A, Widyatmoko D, Yarso KY, et al. The effect of duration of wound skin tissue on mda, tnf- α , il-6, caspase 3, vegf levels, and granulation tissue thickness in the white rat (*Rattus novergicus*). *Bali Medical Journal* 2020; 9: 918–923.
73. Putra A, Hutagalung A, Hasanah IH, et al. Peran Induksi TNF- α Serial Doses dalam Peningkatan VEGF dan PDGF Mesenchymal Stem Cells. *Majalah Kedokteran Bandung* 2018; 50: 67–73.
74. 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.
75. Sari SDP, Listiyaningsih E, Mawanti WT, et al. Anti-Inflammatory Cytokine (IL-10) Profiles and Ratio of IL-6/IL-10 in Covid-19 Patients. *Muhammadiyah Medical Journal* 2024; 5: 1.
76. Adiputra IMS, Asnawati Munthe S, Ari Tania PO, et al. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Denpasar: Yayasan Kita Menulis, 2021.
77. Dewanti D, Suparti D, Si M, et al. *Metode Statistika Populer untuk Penelitian*, www.exsight.id (2023).
78. Zięba M, Małyś 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 (2015).
79. 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).
80. 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.

81. 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.
82. Cahya RW, Yudaniayanti 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.
83. Dayanti EW, Arimbi A, Yunita MN, et al. Efektivitas Kitosan Dari Limbah Kulit Udag Terhadap Angiogenesis dalam Penyembuhan Luka Eksisi pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan. *Media Kedokteran Hewan* 2021; 32: 60.
84. 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.
85. Huynh T, Reed C, Blackwell Z, et al. Local IL-10 delivery modulates the immune response and enhances repair of volumetric muscle loss muscle injury. *Sci Rep*; 13. Epub ahead of print 1 December 2023. DOI: 10.1038/s41598-023-27981-x.
86. Ramot Y, Mastrofrancesco A, Camera E, et al. The role of PPAR γ -mediated signalling in skin biology and pathology: new targets and opportunities for clinical dermatology. *Exp Dermatol* 2015; 24: 245–251.
87. Tietel Z, Melamed S, Ogen-Shtern N, et al. Topical application of jojoba (*Simmondsia chinensis* L.) wax enhances the synthesis of pro-collagen III and hyaluronic acid and reduces inflammation in the ex-vivo human skin organ culture model. *Front Pharmacol*; 15. Epub ahead of print 2024. DOI: 10.3389/fphar.2024.1333085.
88. Nining N, Amalia A, Maharani N, et al. Effect of Isopropyl Myristate and Oleic Acid as the Penetration Enhancer on Transdermal Patch Loaded Meloxicam Solid Dispersion: Characteristics and In-Vitro Diffusion. *Egypt J Chem* 2023; 66: 251–259.
89. Begum F, Kotian PJ, Hiremath S, et al. Jojoba Oil Hastens Dexamethasone Induced Delayed Wound Healing: A Preclinical Study. *Pharmaceutical Sciences* 2024; 30: 332–338.

90. Bubic BN, Kang S, Chien A. 683 Xerosis cutis and its association with chronic inflammatory illnesses. *Journal of Investigative Dermatology* 2021; 141: S119.
91. Prakoeswa CRS, Huda BKN, Indrawati D, et al. Effectiveness and Tolerability of an Emollient “Plus” Compared to Urea 10% in Patients With Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis. *J Cosmet Dermatol*; 24. Epub ahead of print 1 February 2025. DOI: 10.1111/jocd.70051.
92. Su Y, Wang Q, Yang B, et al. Withasteroid B from *D. metel* L. regulates immune responses by modulating the JAK/STAT pathway and the IL-17+ROR γ t+/IL-10+FoxP3+ ratio. *Clin Exp Immunol* 2017; 190: 40–53.
93. Samochocki Z, Bogaczewicz J, Sysa-Jędrzejowska A, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and other cytokines in atopic dermatitis, and correlation with clinical features. *Int J Dermatol*; 55. Epub ahead of print 13 March 2016. DOI: 10.1111/ijd.13132.
94. Wu XX, Siu WS, Wat CL, et al. Effects of topical application of a tri-herb formula on inflammatory dry-skin condition in mice with oxazolone-induced atopic dermatitis. *Phytomedicine*; 91. Epub ahead of print 1 October 2021. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153691.

