

**PENGARUH KRIM EKSTRAK MENTIMUN (*Cucumis sativus*)
TERHADAP KADAR VEGF DAN IL-10
(Studi Eksperimental pada Tikus Betina Galur Wistar Model
Xerosis cutis Derajat II)**

Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister (S2)



Magister Ilmu Biomedik

Erica Lidya Yanti

MBK.24.23.010441

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG 2025**

TESIS
PENGARUH KRIM EKSTRAK MENTIMUN (*Cucumis sativus*)
TERHADAP KADAR VEGF DAN IL-10
(Studi Eksperimental pada Tikus Betina Galur Wistar Model
***Xerosis cutis* Derajat II)**

Disusun oleh

Erica Lidya Yanti

MBK.24.23.010441

Telah dipertahankan didepan Tim Penguji
Kamis, 07 Agustus 2025
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II



Dr. dr. Pasid Harlisa Sp.DVE., FINS DV, FAADV
NIK.8951110021

Prof. Dr. Siti Thomas Z, S.KM, M.Kes
NIK.210.109110

Mengetahui,

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



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

PERNYATAAN

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

Semarang, 07 Agustus 2025



Erica Lidya Yanti

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Erica Lidya Yanti
Tempat/tanggal lahir : Jakarta, 12-5-1989
Agama : Kristen
Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. TK : Lulus tahun 1994
2. SD Santo Yoseph : Lulus tahun 2000
3. SMPK 1 Harapan : Lulus tahun 2003
4. SMAN 5 Denpasar : Lulus tahun 2006
5. S1 FK Udayana : Lulus tahun 2014
6. S2 Biomedik FK UNISSULA : 2024 - Sekarang

C. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang Tua
Ayah : Alm. Pardamean N
Ibu : Rosti Nainggolan
2. Suami : Sandi Widiyanto Paulus, S.T
Anak : Giancarlo Maximilian Takasana

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul, “Pengaruh Krim Ekstrak Mentimun (*Cucumis sativus*) Terhadap Kadar VEGF dan IL-10 (Studi Eksperimental pada Tikus Betina Galur Wistar Model *Xerosis cutis* Derajat II”.

Laporan tesis Ini disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Magister Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, penulis ingin mengucapkan terimakasih, yakni kepada 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 penulis untuk menempuh dan menyelesaikan Pendidikan Magister Ilmu Biomedik.
2. Dr. dr. Setyo Trisnadi, S.H, Sp. F selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung 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 Biomedik yang memberi bimbingan masukan penulis selama penyusunan tesis ini.
4. Dr. dr. Pasid Harlisa, Sp. DVE, FINS DV FAADV selaku pembimbing I yang telah memberikan banyak waktu bimbingan, dorongan semangat bimbingan serta masukan dalam penulisan tesis ini.

memberikan dorongan semangat bimbingan serta masukan selama penyusunan tesis.

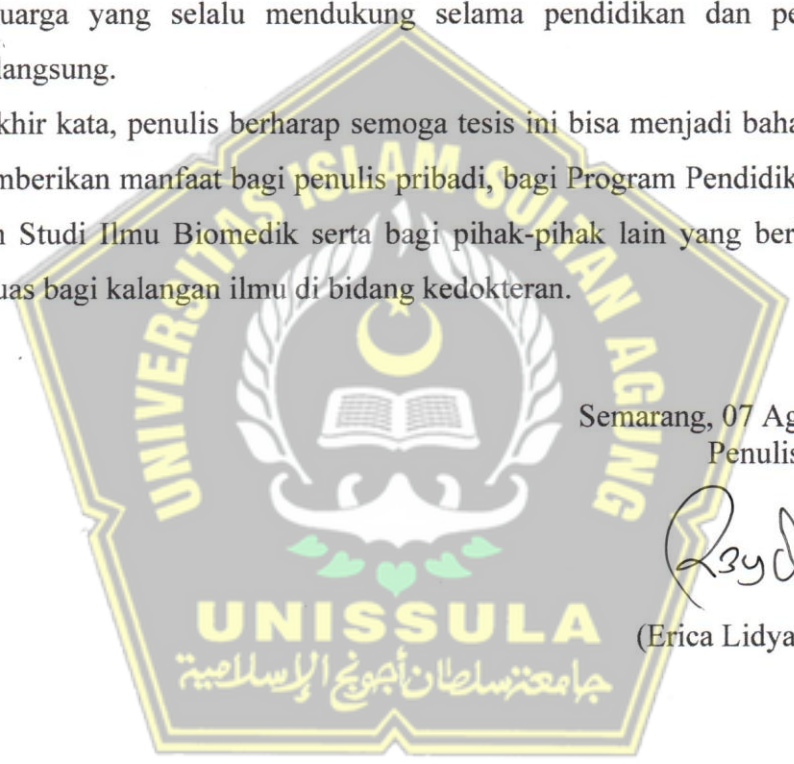
8. DR. dr. Hj. Chodidjah M. Kes, selaku penguji III yang juga telah meluangkan banyak waktu, memberikan dorongan semangat bimbingan serta masukan selama penyusunan tesis.
9. Dosen pengajar dan rekan-rekan staf Magister Ilmu Biomedik yang tidak dapat disebutkan satu-satu yang telah memberikan doa dan dorongan kepada penulis.
10. Keluarga yang selalu mendukung selama pendidikan dan penelitian ini berlangsung.

Akhir kata, penulis berharap semoga tesis ini bisa menjadi bahan informasi dan memberikan manfaat bagi penulis pribadi, bagi Program Pendidikan Magister Program Studi Ilmu Biomedik serta bagi pihak-pihak lain yang berkepentingan secara luas bagi kalangan ilmu di bidang kedokteran.

Semarang, 07 Agustus 2025
Penulis,



(Erica Lidya Yanti)



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR SINGKATAN	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
ABSTRAK.....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
1.5. Originalitas Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1. <i>Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)</i>	8
2.1.1. Definisi dan Lokasi.....	8
2.1.2. Struktur dan Fungsi.....	9
2.2. Interleukin-10 (IL-10)	10
2.2.1. Definisi dan Lokasi.....	10
2.2.2. Struktur dan Fungsi.....	11
2.3. <i>Xerosis cutis</i>	12

2.3.1. Definisi.....	12
2.3.2. Faktor Penyebab	12
2.3.3. Patofisiologi.....	14
2.3.4. Penilaian Derajat <i>Xerosis cutis</i>	17
2.3.5. Dampak <i>Xerosis cutis</i> Terhadap Kulit	18
2.4. Mentimun (<i>Cucumis sativus</i>)	19
2.4.1. Definisi dan Taksonomi	19
2.4.2. Fungsi.....	20
2.4.3. Mekanisme Kerja Ekstrak Mentimun pada <i>Xerosis cutis</i>	20
2.5. Sediaan Krim.....	22
2.5.1. Definisi.....	22
2.5.2. Komponen pada Sediaan Krim.....	22
2.6. Model Tikus Wistar.....	24
2.6.1. Definisi dan Karakteristik.....	24
2.6.2. Keunggulan Model Tikus pada <i>Xerosis cutis</i>	25
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS	26
3.1. Kerangka Teori.....	26
3.2. Kerangka Konsep.....	30
3.3. Hipotesis.....	30
BAB IV METODE PENELITIAN	31
4.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	31
4.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	32
4.2.1. Variabel Penelitian	32
4.2.2. Definisi Operasional	33
4.3. Sampel Penelitian.....	35
4.3.1. Subjek Penelitian	35
4.3.2. Sampel Penelitian	35
4.3.3. Cara Pengambilan Sampel.....	37
4.3.4. Besar Sampel	37
4.4. Alat dan Bahan Penelitian.....	38
4.4.1. Alat.....	38

4.4.2. Bahan	39
4.5. Cara Penelitian	40
4.5.1. Permohonan Uji Etik	40
4.5.2. Persiapan Sebelum Perlakuan.....	40
4.5.3. Pegujian Kadar Flavonoid pada Ekstrak Mentimun	41
4.5.4. Penetapan Dosis	42
4.5.5. Formulasi Sediaan Krim	43
4.5.6. Cara Pembuatan Krim Ekstrak Mentimun.....	43
4.5.7. Proses Perlakuan.....	45
4.5.8. Pemeriksaan Kadar VEGF dan IL-10	49
4.6. Alur Penelitian	52
4.7. Tempat dan Waktu Penelitian.....	53
4.8. Analisis Data	53
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	54
5.1. Hasil Penelitian	55
5.1.1. Hasil Uji Kandungan Flavonoid dan Asam Askorbat Ekstrak Mentimun.....	55
5.1.2. Validasi makroskopis Xerosis cutis derajat II dengan <i>skin</i> <i>analyzer</i>	56
5.1.3. Hasil Pengamatan Validasi Maksroskopis Jaringan Kulit Tikus Model Xerosis Cutis Derajat II.....	58
5.1.4. Hasil Analisis Kadar VEGF Dan IL-10 Jaringan Kulit Tikus Tiap Setiap Kelompok	60
5.1.5. Perbandingan Kadar VEGF Jaringan Kulit Antar pasangan Kelompok Perlakuan.....	63
5.1.6. Perbandingan Kadar IL-10 jaringan kulit antar dua kelompok perlakuan.....	65
5.2. Pembahasan.....	66
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	73
6.1. Kesimpulan	73
6.2. Saran.....	73

DAFTAR PUSTAKA	75
LAMPIRAN	82



DAFTAR SINGKATAN

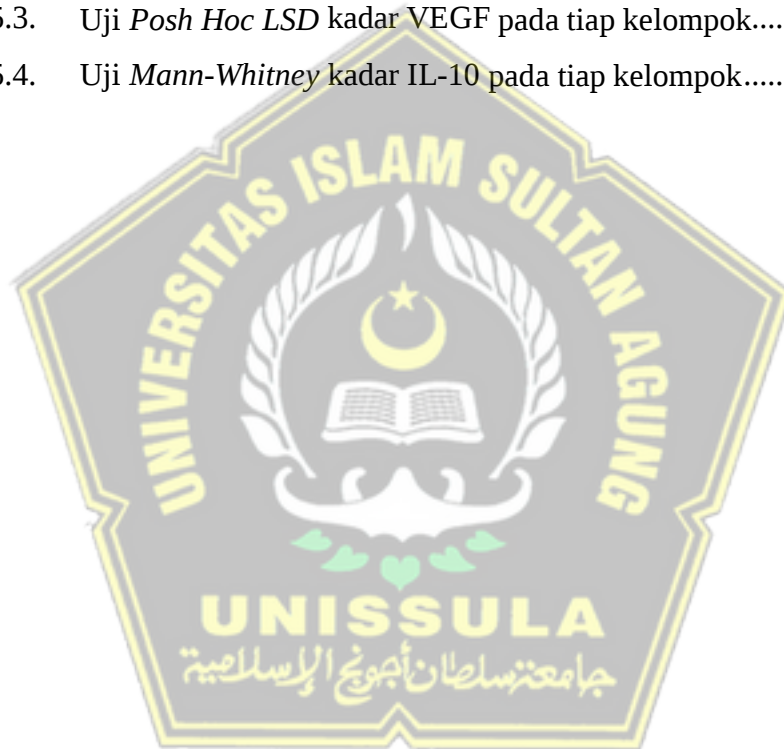
AlCl ₃	: Aluminium Chloride
ARG1	: Arginase 1
COL1A	: Collagen Type I Alpha
ECM	: Extracellular Matrix
ERK1/2	: Extracellular Signal-Regulated Kinases 1/2
FLT1	: Fms-Related Tyrosine Kinase 1
FOXP3	: Forkhead Box P3
GPX	: Glutathione Peroxidase
HPLC	: High-Performance Liquid Chromatography
HIF1 α	: Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha
IFN- γ	: Interferon-Gamma
IL-1	: Interleukin-1
IL-1 β	: Interleukin-1 Beta
IL-6	: Interleukin-6
IL-10	: Interleukin-10
JAK/STAT	: Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription
kDA	: kiloDalton
KDR	: Kinase Insert Domain Receptor
KRT10	: Keratin 10
KRT14	: Keratin 14
LPS	: Lipopolysaccharide
MMP-2	: Matrix Metalloproteinase-2
MMP-9	: Matrix Metalloproteinase-9
NF- κ B	: Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells
NMF	: Natural Moisturizing Factor
Nrf2	: Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2
O/W	: Oil-in-Water
ODS	: Overall Dry Skin Score

p38/MAPK	: p38 <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
PI3K/AKT	: <i>Phosphoinositide 3-Kinase/Protein Kinase B</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD1	: <i>Superoxide Dismutase 1</i>
TGFB1	: <i>Transforming Growth Factor Beta 1</i>
TEWL	: <i>Transepidermal Water Loss</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
Treg	: <i>Regulatory T Cells</i>
UV	: <i>UltraViolet</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible Spectroscopy</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGFR	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>
W/O	: <i>Water-in-Oil</i>



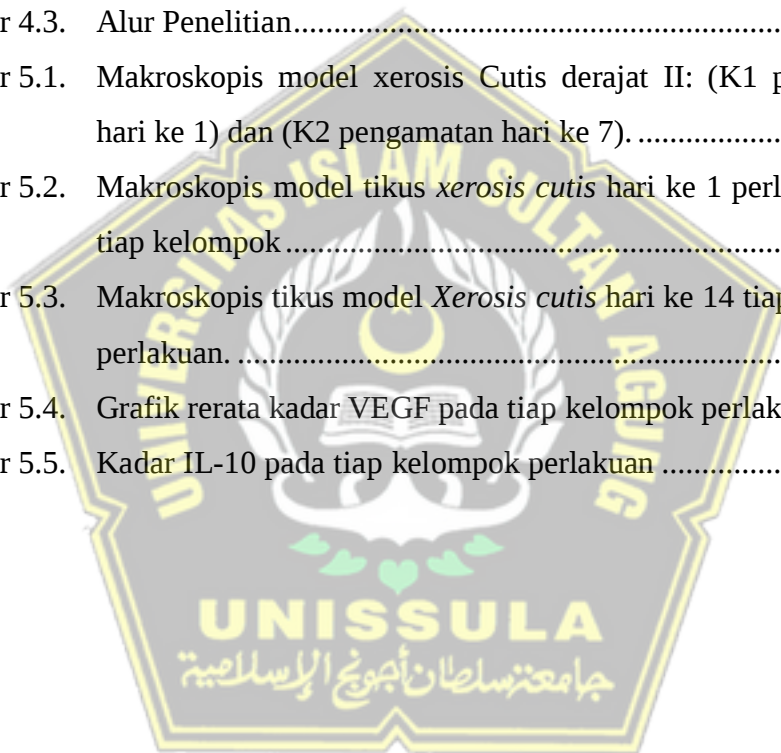
DAFTAR TABEL

Tabel 1.1.	Originalitas Penelitian.....	6
Tabel 4.1.	Formulasi Krim Ekstrak Mentimun.....	43
Tabel 5.1.	Hasil Pemeriksaan Kadar Flavonoid dan Asam Askorbat Ekstrak Mentimun.....	55
Tabel 5.2.	Hasil Uji normalitas, homogenitas, dan Analisis rerata kadar VEGF (ng/L) dan IL-10 (pg/mL).....	61
Tabel 5.3.	Uji <i>Posh Hoc LSD</i> kadar VEGF pada tiap kelompok.....	64
Tabel 5.4.	Uji <i>Mann-Whitney</i> kadar IL-10 pada tiap kelompok.....	65



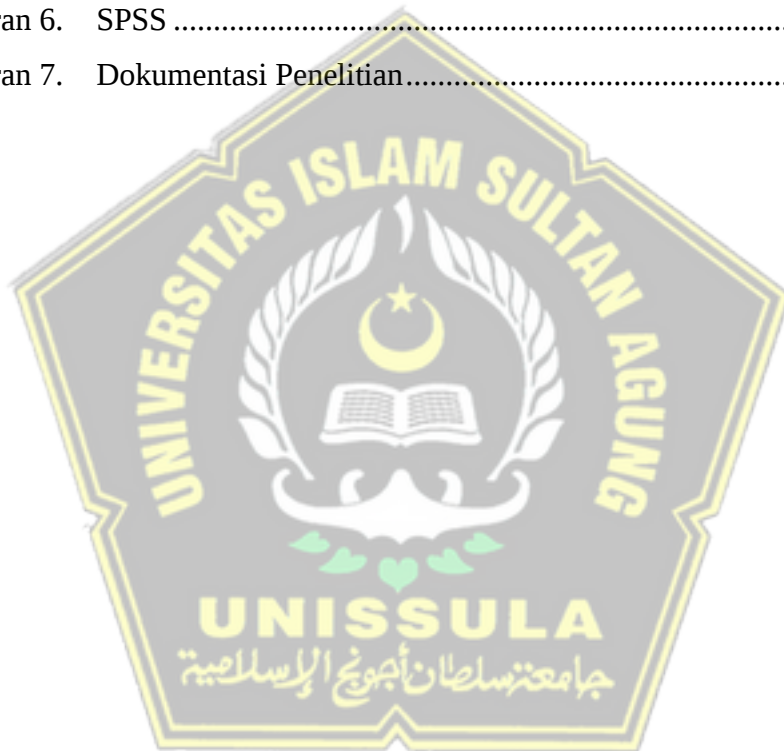
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Patofisiologi <i>Xerosis cutis</i> .	17
Gambar 2.2.	Tanaman Mentimun.....	20
Gambar 3.1.	Kerangka Teori	29
Gambar 3.2.	Kerangka Konsep	30
Gambar 4.1.	Skema Rancangan Penelitian	31
Gambar 4.2.	Penilaian Visual <i>Xerosis cutis</i>	47
Gambar 4.3.	Alur Penelitian.....	52
Gambar 5.1.	Makroskopis model xerosis Cutis derajat II: (K1 pengamatan hari ke 1) dan (K2 pengamatan hari ke 7).	57
Gambar 5.2.	Makroskopis model tikus <i>xerosis cutis</i> hari ke 1 perlakuan pada tiap kelompok	58
Gambar 5.3.	Makroskopis tikus model <i>Xerosis cutis</i> hari ke 14 tiap kelompok perlakuan.	59
Gambar 5.4.	Grafik rerata kadar VEGF pada tiap kelompok perlakuan.....	62
Gambar 5.5.	Kadar IL-10 pada tiap kelompok perlakuan	63



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Hasil Pengamatan Makroskopis Tikus Model Xerosis Cutis Derajat II.....	82
Lampiran 2.	Hasil Penelitian.....	83
Lampiran 3.	Hasil Pengukuran Kadar Vitamin C Ekstrak Mentimun	84
Lampiran 4.	Hasil Analisis Kadar IL-10 (ng/mL) dengan metode ELISA	85
Lampiran 5.	Surat izin etik penelitian (<i>Ethical clearance</i>)	86
Lampiran 6.	SPSS	87
Lampiran 7.	Dokumentasi Penelitian.....	97



ABSTRAK

Latar Belakang: Xerosis cutis merupakan kondisi kulit kering kronis yang diperburuk oleh gangguan sawar kulit dan peningkatan transepidermal water loss (TEWL). Penurunan kadar IL-10 dan VEGF menyebabkan inflamasi berkepanjangan dan terhambatnya regenerasi jaringan. Mentimun (*Cucumis sativus*) mengandung flavonoid dan vitamin C yang bersifat antiinflamasi dan angiogenik, sehingga berpotensi digunakan sebagai terapi topikal alami.

Tujuan: Mengetahui pengaruh krim ekstrak mentimun terhadap kadar IL-10 dan VEGF pada kulit tikus Wistar betina model xerosis cutis derajat II akibat induksi aseton dan etanol.

Metode: Penelitian eksperimental ini menggunakan rancangan post-test only control group. Sebanyak 25 tikus Wistar dibagi dalam 5 kelompok: kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif (krim ceramide 10%), serta dua kelompok perlakuan (krim ekstrak mentimun 3% dan 5%). Setelah induksi xerosis cutis, krim diberikan selama 14 hari. Kadar IL-10 dan VEGF jaringan kulit diukur menggunakan metode ELISA.

Hasil: Pemberian krim ekstrak mentimun 5% meningkatkan rerata kadar VEGF menjadi $553,08 \pm 14,12$ ng/L dan IL-10 menjadi $22,69 \pm 2,52$ pg/mL, yang berbeda signifikan dibanding kelompok kontrol ($p < 0,05$). Krim 3% juga meningkatkan kadar IL-10 dan VEGF, namun tidak sebesar konsentrasi 5%.

Kesimpulan: Krim ekstrak mentimun, terutama konsentrasi 5%, terbukti secara signifikan meningkatkan kadar IL-10 dan VEGF pada jaringan kulit tikus model xerosis cutis. Hasil ini menunjukkan potensi penggunaan krim mentimun sebagai terapi topikal alami yang efektif dalam mengurangi inflamasi dan mempercepat regenerasi kulit pada kondisi xerosis cutis akibat paparan bahan kimia.

Kata kunci: *Cucumis sativus* , IL-10, krim mentimun, VEGF, Xerosis cutis.

ABSTRACT

Background: Xerosis cutis is a chronic dry skin condition aggravated by impaired skin barrier function and increased transepidermal water loss (TEWL). Decreased levels of interleukin-10 (IL-10) and vascular endothelial growth factor (VEGF) contribute to prolonged inflammation and hindered tissue regeneration. Cucumber (*Cucumis sativus*) contains flavonoids and vitamin C, which have anti-inflammatory and angiogenic properties, making it a promising candidate for natural topical therapy.

Objective: To determine the effect of cucumber extract cream on IL-10 and VEGF levels in the skin of female Wistar rats with grade II xerosis cutis induced by acetone and ethanol.

Methods: This experimental study used a post-test only control group design. A total of 25 Wistar rats were divided into five groups: normal control, negative control, positive control (10% ceramide cream), and two treatment groups (cucumber extract cream at 3% and 5%). After xerosis induction, the cream was applied topically for 14 days. IL-10 and VEGF levels in skin tissue were measured using the ELISA method.

Results: Administration of 5% cucumber extract cream significantly increased the mean VEGF level to 553.08 ± 14.12 ng/L and IL-10 to 22.69 ± 2.52 pg/mL compared to the control groups ($p < 0.05$). The 3% cream also raised both biomarkers, though less effectively than the 5% concentration.

Conclusion: Cucumber extract cream, particularly at 5% concentration, significantly enhances IL-10 and VEGF levels in the skin of xerosis cutis model rats. These findings suggest its potential as an effective natural topical therapy for reducing inflammation and promoting skin regeneration in xerosis cutis caused by chemical exposure.

Keywords: Cucumber cream, *Cucumis sativus*, IL-10, VEGF, Xerosis cutis

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Xerosis cutis atau kulit kering kronis merupakan gangguan dermatologis yang sering terjadi akibat gangguan fungsi sawar kulit dan peningkatan *Transepidermal Water Loss* (TEWL).¹ Pendekatan penanganan *xerosis cutis* selama ini banyak menggunakan pelembap yang efektif meningkatkan hidrasi kulit, tetapi beberapa produk justru dapat menimbulkan iritasi atau kurang efektif memperbaiki fungsi sawar kulit.² Oleh karena itu, dibutuhkan alternatif terapi yang lebih aman, inovatif, dan berbasis molekuler, salah satunya dengan menggunakan bahan alami yang memiliki efek antiinflamasi dan regeneratif, seperti mentimun (*Cucumis sativus*). Mentimun dipilih karena kandungan vitamin C dan flavonoidnya yang berperan sebagai antioksidan, membantu sintesis kolagen, serta mempercepat regenerasi kulit. Selain itu, sifat antiinflamasi mentimun dapat menyeimbangkan pH kulit dan meredakan iritasi, serta aplikasinya secara topikal terbukti meningkatkan hidrasi dan memperbaiki fungsi sawar kulit.^{3,4}

Prevalensi *xerosis cutis* di Indonesia mencapai 50%-80%. Beberapa negara lain seperti Brasil, Australia, dan Turki mencatat prevalensi 35%-70%.⁵ Faktor ekstrinsik seperti paparan sinar UV, polusi, deterjen, dan bahan kimia iritan seperti aseton dan etanol dapat merusak lipid epidermal dan *natural moisturizing factor* (NMF). Faktor intrinsik berupa penuaan,

kelainan genetik, dan defisiensi lipid epidermal memperburuk kehilangan air dan menghambat regenerasi kulit. Klasifikasi *Overall Dry Skin Score* (ODS) oleh EEMCO mengkategorikan xerosis cutis dalam skala 0 hingga 4. Kondisi paling parah ditandai kulit sangat kering, bersisik, dan rentan retak.^{2,6}

Interleukin-10 (IL-10) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) berperan penting dalam inflamasi *xerosis cutis*. IL-10 berfungsi sebagai sitokin antiinflamasi yang menekan mediator proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6. VEGF meningkatkan angiogenesis serta suplai oksigen dan nutrisi yang mempercepat regenerasi kulit. Paparan bahan ekstrinsik yang merusak sawar kulit dapat menyebabkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berlebihan. ROS memicu stres oksidatif dan kerusakan sel, memperparah inflamasi serta menghambat regenerasi jaringan. Ketidakseimbangan IL-10 dan VEGF akibat peningkatan ROS mengakibatkan inflamasi tidak terkendali dan regenerasi kulit terganggu.⁷⁻⁹

Penelitian sebelumnya menunjukkan potensi ekstrak mentimun dalam menekan inflamasi dan meningkatkan kadar IL-10. Studi oleh Bernardini *et al*¹⁰ melaporkan bahwa ekstrak air/etanol mentimun dapat menghambat inflamasi yang diinduksi lipopolisakarida (LPS) pada sel endotelial, meningkatkan IL-10, serta mengurangi angiogenesis inflamasi. Namun, penelitian ini masih terbatas pada model seluler dan belum mengevaluasi efeknya pada gangguan sawar kulit seperti *xerosis cutis*. *Xerosis cutis* karena faktor ekstrinsik ditandai oleh gangguan homeostasis kulit,

peningkatan mediator inflamasi, serta ketidakseimbangan IL-10 dan VEGF. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi potensi ekstrak mentimun sebagai agen antiinflamasi dan imunomodulator dalam kondisi ini.¹⁰

Penelitian oleh Wise *et al*⁷ menemukan bahwa kombinasi VEGF-E dan IL-10 dari virus *Orf* mempercepat penyembuhan luka pada tikus Wistar betina. VEGF-E meningkatkan angiogenesis tanpa inflamasi berlebihan, sementara IL-10 virus (*ovIL-10*) menekan sitokin proinflamasi. Kedua protein ini diperoleh melalui teknik rekombinasi dalam sel HEK293-EBNA, dimurnikan, dan diaplikasikan secara subkutan. Kombinasi ini meningkatkan re-epitelialisasi, kepadatan sel endotelial, serta mengurangi fibrosis. Namun, penelitian ini masih terbatas pada protein rekombinan dan belum mengeksplorasi potensi bahan alami seperti mentimun.⁷

Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa ekstrak mentimun berpotensi dapat memodulasi IL-10 dan VEGF, yang berperan dalam inflamasi dan regenerasi kulit.^{7,10} Ketidakseimbangan keduanya pada *xerosis cutis* akibat factor ekstrinsik, seperti paparan alkohol, deterjen, dan polusi, dapat menghambat regenerasi kulit dan memperburuk inflamasi.¹¹ Namun, hingga kini, efektivitas ekstrak mentimun dalam memodulasi IL-10 dan VEGF pada *xerosis cutis* akibat faktor ekstrinsik masih terbatas. Apakah krim ekstrak mentimun dapat menjadi solusi efektif dalam menangani kondisi ini?

Penelitian ini bertujuan membuktikan pengaruh krim ekstrak mentimun terhadap kadar IL-10 dan VEGF pada model *xerosis cutis* derajat II yang diinduksi faktor ekstrinsik (aseton dan etanol).¹²⁻¹⁴ Hasilnya diharapkan berkontribusi dalam pengembangan terapi topikal berbasis bahan alami untuk mengurangi inflamasi dan memperbaiki sawar kulit akibat faktor lingkungan.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah krim ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) berpengaruh terhadap peningkatan kadar VEGF dan IL-10 pada tikus Wistar betina model *xerosis cutis* derajat II?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian krim ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) terhadap kadar VEGF dan IL-10 pada tikus Wistar betina model *xerosis cutis* derajat II.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Membuktikan pengaruh penggunaan krim ekstrak mentimun 3% dan 5% terhadap kadar VEGF pada kulit tikus Wistar betina model *xerosis cutis* derajat II.

2. Membuktikan pengaruh penggunaan krim ekstrak mentimun 3% dan 5% terhadap kadar IL-10 pada kulit tikus Wistar betina model *xerosis cutis* derajat II.
3. Menganalisis perbedaan pengaruh pemberian krim ekstrak mentimun 3% dan 5% pada tikus wistar betina model *xerosis cutis* derajat II.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai peran penggunaan krim ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) terhadap kadar VEGF dan IL-10, serta perannya dalam perbaikan inflamasi, vaskularisasi, dan regenerasi kulit pada tikus Wistar betina model *xerosis cutis* derajat II.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat mendukung pemanfaatan krim ekstrak mentimun sebagai alternatif terapi topikal untuk mengatasi *xerosis cutis* akibat faktor ekstrinsik, serta memberikan data ilmiah mengenai efektivitasnya dalam meningkatkan hidrasi kulit dan mengurangi inflamasi.

1.5. Originalitas Penelitian

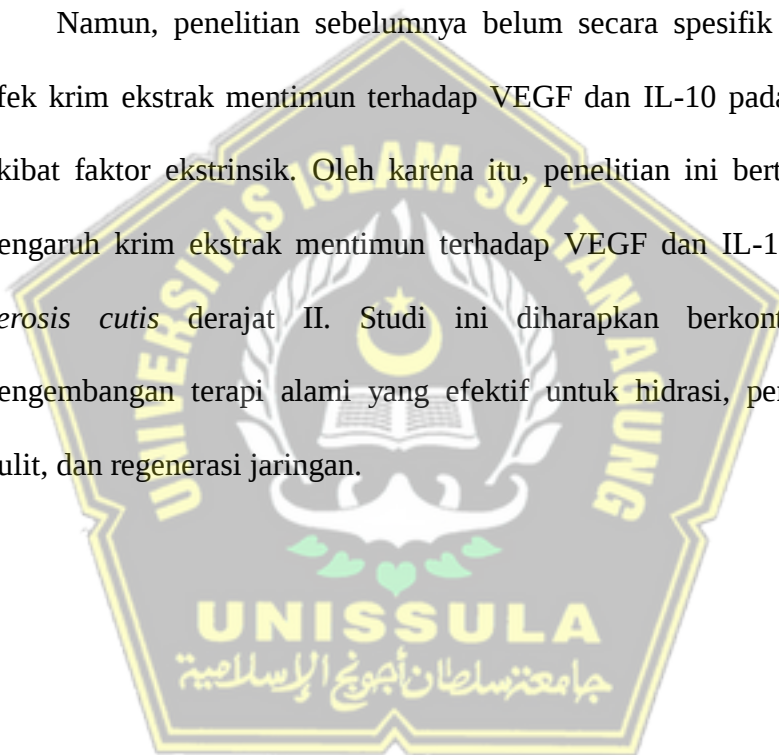
Tabel 1.1. Originalitas Penelitian

Peneliti	Judul	Metode	Hasil
Amani <i>et al.</i> , 2024 ¹⁵	Anti-inflammatory and Antioxidant Activity of <i>Cucumis sativus</i> and Citrus macroptera Herbal Formulation	<i>In Vitro</i>	Ekstrak mentimun dan jeruk memiliki aktivitas antioksidan dan anti-inflamasi setara dengan standar sintesis, sehingga berpotensi sebagai alternatif terapi alami.
Jadhav <i>et al.</i> , 2024. ¹⁶	Formulation And Evaluation Of Herbal Face Gel Using Cucumber Fruit Extract	<i>In Vivo</i>	Gel wajah herbal berbasis mentimun menunjukkan karakteristik stabil, pH sesuai dengan kulit, mudah diaplikasikan, serta tidak menyebabkan iritasi. Kandungan anti-inflamasi dalam ekstrak mentimun berpotensi mengurangi kemerahan, bengkak, dan peradangan kulit.
Wise <i>et al.</i> , 2020 ⁷	Orf Virus IL-10 and VEGF-E Act Synergistically to Enhance Healing of Cutaneous Wounds in Mice ⁷	<i>In Vivo</i>	Kombinasi VEGF-E dan IL-10 meningkatkan penyembuhan luka, re-epitelisasi, dan stabilisasi pembuluh darah secara sinergis dibandingkan protein individu.
Bernardi <i>et al.</i> , 2018 ¹⁰	Water/Ethanol Extract of <i>Cucumis sativus</i> Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response in Endothelial Cells	<i>In Vitro</i>	Ekstrak mentimun menekan inflamasi yang diinduksi LPS, meningkatkan kadar IL-10, dan menghambat angiogenesis pro-inflamasi.
Nugroho <i>et al.</i> , 2016 ¹⁷	Pengaruh Gel Ekstrak dan Serbuk Mentimun (<i>Cucumis sativus</i>) terhadap Angiogenesis pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat IIB pada Tikus Wistar	<i>In Vivo</i>	Gel ekstrak dan serbuk mentimun meningkatkan jumlah lumen pembuluh darah serta kadar <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (VEGF) secara signifikan, menunjukkan potensi sebagai agen angiogenik dalam terapi penyembuhan luka bakar derajat IIB.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, dan angiogenik yang

mendukung hidrasi kulit, fungsi sawar, serta penyembuhan luka. Amani *et al*¹⁵ menemukan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi ekstrak mentimun setara dengan standar sintesis, sementara Jadhav *et al* menunjukkan stabilitas formulasi gel wajah berbasis mentimun tanpa efek iritasi.¹⁶ Bernardini *et al* melaporkan bahwa ekstrak mentimun meningkatkan IL-10 dan menghambat angiogenesis proinflamasi.¹⁰

Namun, penelitian sebelumnya belum secara spesifik membuktikan efek krim ekstrak mentimun terhadap VEGF dan IL-10 pada *xerosis cutis* akibat faktor ekstrinsik. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan menilai pengaruh krim ekstrak mentimun terhadap VEGF dan IL-10 pada model *xerosis cutis* derajat II. Studi ini diharapkan berkontribusi dalam pengembangan terapi alami yang efektif untuk hidrasi, perbaikan sawar kulit, dan regenerasi jaringan.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)

2.1.1. Definisi dan Lokasi

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) adalah sebuah glikoprotein homodimerik yang berperan penting dalam proses angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru. Lokasi VEGF ditemukan dalam lima isoform berbeda yang dihasilkan dari proses splicing alternatif mRNA-nya dan di antara isoform tersebut, VEGF₁₆₅ adalah yang paling banyak diteliti. VEGF bekerja dengan cara menginduksi proliferasi dan migrasi sel endotel serta meningkatkan permeabilitas pembuluh darah.¹⁸

Pada jaringan kulit, VEGF secara dominan ditemukan pada lapisan dermis dan epidermis. VEGF dihasilkan oleh berbagai jenis sel, termasuk keratinosit, fibroblas, dan makrofag, terutama sebagai respons terhadap hipoksia atau luka. Lokasi utama VEGF dalam kulit memungkinkan protein ini untuk memainkan peran penting dalam penyembuhan luka dengan merangsang angiogenesis dan deposisi matriks granulasional sangat penting untuk regenerasi jaringan kulit.¹⁸

2.1.2. Struktur dan Fungsi

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) memiliki struktur kompleks dengan beberapa isoform, seperti VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, dan lain-lain. Isoform ini dibedakan berdasarkan interaksi mereka dengan reseptor spesifik, yaitu VEGFR-1, VEGFR-2, dan VEGFR-3. VEGF-A, sebagai isoform utama dan memainkan peran penting dalam proses angiogenesis melalui pengikatan pada reseptor VEGFR-2 yang menginduksi jalur sinyal molekuler seperti PI3K/AKT, p38/MAPK, dan ERK1/2. Jalur ini mengatur berbagai proses biologis, termasuk proliferasi, migrasi, dan kelangsungan hidup sel endotel vaskular.¹⁹

Secara fungsional, VEGF tidak hanya berperan pada sel endotel, tetapi juga memengaruhi berbagai jenis sel lain, seperti keratinosit dan makrofag. VEGF meningkatkan permeabilitas vaskular, berkontribusi pada penyembuhan luka, dan memediasi respons inflamasi. Dalam kondisi kulit kering, VEGF memicu proliferasi keratinosit dan angiogenesis abnormal, serta dapat memperburuk kondisi inflamasi. VEGF juga berperan dalam mengatur respons imun dengan memengaruhi aktivitas sel dendritik dan makrofag.¹⁹

Pada kondisi inflamasi, VEGF memainkan peran penting dalam mengatur keseimbangan antara mekanisme proangiogenik dan antiangiogenik. Ketidakseimbangan ini sering kali menyebabkan

pertumbuhan vaskular abnormal, yang merupakan karakteristik utama dari berbagai penyakit inflamasi dan degeneratif. Kombinasi struktur dan fungsinya menjadikan VEGF sebagai target utama dalam penelitian dan terapi untuk berbagai kondisi medis.¹⁹

2.2. Interleukin-10 (IL-10)

2.2.1. Definisi dan Lokasi

Interleukin-10 (IL-10) adalah sitokin antiinflamasi penting yang memainkan peran sentral dalam mengatur homeostasis sistem imun tubuh, terutama dalam mencegah respons inflamasi berlebihan yang dapat merusak jaringan. IL-10 pertama kali diidentifikasi sebagai faktor yang dapat menghambat produksi sitokin proinflamasi oleh sel T helper tipe 1 (Th1). Gen yang mengkode IL-10 terletak pada kromosom 1q31-32, dan protein ini memiliki berat molekul sekitar 35 kDa. IL-10 diproduksi oleh berbagai jenis sel imun, termasuk sel T regulator (Treg), makrofag, monosit, sel dendritik, sel B, dan neutrofil.²⁰

Pada jaringan kulit, IL-10 ditemukan di epidermis dan dermis. Di epidermis, IL-10 diproduksi oleh keratinosit dan sel dendritik, sedangkan di dermis, sitokin ini dihasilkan oleh fibroblas, makrofag, dan sel mast. Lokasi IL-10 di kulit memungkinkan perannya dalam mengontrol inflamasi lokal, memperbaiki kerusakan jaringan, dan mempertahankan fungsi skin barrier yang sehat.²⁰

2.2.2. Struktur dan Fungsi

IL-10 memiliki struktur homodimer dengan masing-masing monomer terdiri atas empat domain α -heliks. Ikatan antar monomer menciptakan struktur stabil yang memungkinkan interaksi dengan reseptornya, IL-10R. Reseptor IL-10R terdiri dari dua subunit utama, yaitu IL-10R α dan IL-10R β . Subunit IL-10R α berfungsi sebagai pengikat spesifik IL-10, sementara IL-10R β berperan dalam transduksi sinyal. Setelah IL-10 berikatan dengan reseptornya, aktivasi jalur pensinyalan Janus kinase (JAK) dan transduksi sinyal aktivator transkripsi (STAT), khususnya STAT3, terjadi. Aktivasi ini menghasilkan kadar gen antiinflamasi yang menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-8, TNF- α , dan interferon-gamma (IFN- γ).^{20,21}

Di kulit, fungsi utama IL-10 meliputi penghambatan migrasi dan aktivasi sel T proinflamasi, pengurangan kerusakan jaringan akibat stres oksidatif, serta stimulasi penyembuhan luka dengan meningkatkan proliferasi dan migrasi keratinosit. Selain itu, IL-10 mencegah fibrosis dengan menekan produksi berlebihan komponen matriks ekstraseluler seperti kolagen tipe I dan III oleh fibroblas dermal.²⁰

2.3. *Xerosis cutis*

2.3.1. Definisi

Xerosis cutis merupakan kondisi kulit yang ditandai dengan penurunan kadar hidrasi pada lapisan stratum korneum. Kondisi ini terjadi akibat terganggunya keseimbangan lipid dan faktor pelembap alami kulit, sehingga menyebabkan kulit menjadi kasar, bersisik, dan mudah retak. *Xerosis cutis* merupakan masalah umum yang sering dijumpai pada populasi lansia sebagai bagian dari proses penuaan alami kulit. Selain itu, *xerosis cutis* juga dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor eksternal maupun internal yang menyebabkan gangguan metabolisme air dan fungsi penghalang kulit, serta keratinisasi yang tidak normal.^{22,23}

2.3.2. Faktor Penyebab

Faktor penyebab *xerosis cutis* dapat diklasifikasikan menjadi faktor eksternal dan internal. Faktor eksternal meliputi paparan lingkungan yang merugikan, seperti suhu rendah, kelembapan rendah, serta paparan sinar ultraviolet (UV) yang dapat mempercepat kehilangan hidrasi kulit. Penggunaan produk perawatan kulit yang mengandung bahan iritan, seperti sabun keras atau deterjen, dan bahan kimia iritan seperti aseton dan etanol juga dapat merusak lapisan pelindung kulit. Selain itu, kebiasaan mandi dengan air panas yang berlebihan dapat memperburuk kekeringan kulit.^{14,22,23}

Sementara itu, faktor internal mencakup proses penuaan alami yang menyebabkan penurunan produksi lipid dan faktor pelembap alami kulit. Kondisi medis tertentu, seperti diabetes mellitus, hipotiroidisme, atau penyakit ginjal kronis, juga sering berkontribusi terhadap terjadinya *xerosis cutis*. Efek samping obat-obatan tertentu, seperti diuretik dan statin, serta kekurangan nutrisi penting seperti vitamin A, D, dan E, dapat memperburuk kondisi kulit. Dehidrasi sistemik yang disebabkan oleh asupan cairan yang tidak memadai juga dapat menjadi faktor pemicu. *Xerosis cutis* tidak hanya berdampak pada penurunan fungsi penghalang kulit tetapi juga meningkatkan risiko komplikasi dermatologis, seperti dermatitis atopik dan infeksi kulit.^{22,23}

Pada penelitian ini, paparan eksternal yang menjadi fokus utama adalah induksi *xerosis cutis* dengan aseton dan etanol telah terbukti menyebabkan disrupsi *skin barrier*, peningkatan TEWL (*Transepidermal Water Loss*), dan inflamasi kulit. Aplikasi aseton dan etanol pada kulit digunakan sebagai metode eksperimental untuk mensimulasikan gangguan *skin barrier* dan kondisi *xerosis cutis* yang lebih berat.¹² Gangguan *skin barrier* yang terjadi dalam kondisi *xerosis cutis* dapat mengaktifkan sistem imun bawaan ditandai dengan peningkatan pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β .²⁴ Kondisi inflamasi ini dapat merangsang angiogenesis yang berhubungan dengan peningkatan kadar *Vascular Endothelial*

Growth Factor (VEGF) sebagai mekanisme adaptasi terhadap stres oksidatif dan hipoksia yang terjadi selama inflamasi. VEGF berperan dalam pembentukan kapiler baru serta meningkatkan suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan kulit yang mengalami kerusakan, sehingga berperan penting dalam proses regenerasi jaringan.²⁵ Selain itu, IL-10 sebagai sitokin anti-inflamasi juga dapat mengalami peningkatan dalam kondisi inflamasi kronis, sebagai respons tubuh dalam mengendalikan peradangan yang berlebihan. IL-10 yang dilepaskan oleh mast cells dan makrofag memiliki peran dalam mengatur VEGF dan angiogenesis, sehingga kondisi inflamasi pada gangguan skin barrier dapat berkontribusi terhadap perubahan kadar kedua faktor ini. Maka, meskipun tidak ada bukti langsung bahwa VEGF dan IL-10 dipengaruhi oleh aseton dan etanol, kondisi inflamasi yang menyertai gangguan skin barrier dalam *xerosis cutis* dapat menyebabkan disregulasi kedua faktor ini sebagai bagian dari respons imun dan proses regenerasi jaringan.^{24,25}

2.3.3. Patofisiologi

Pada kondisi *xerosis cutis* atau kulit kering ditandai oleh penurunan hidrasi kulit dan gangguan fungsi sawar kulit. Kondisi ini sering kali disertai inflamasi kronis yang memengaruhi mekanisme regenerasi kulit. Pada patofisiologi *xerosis cutis*, *Interleukin-10* (IL-10) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) memainkan

peran kunci dalam menjaga keseimbangan inflamasi dan mendukung proses perbaikan jaringan.²⁶

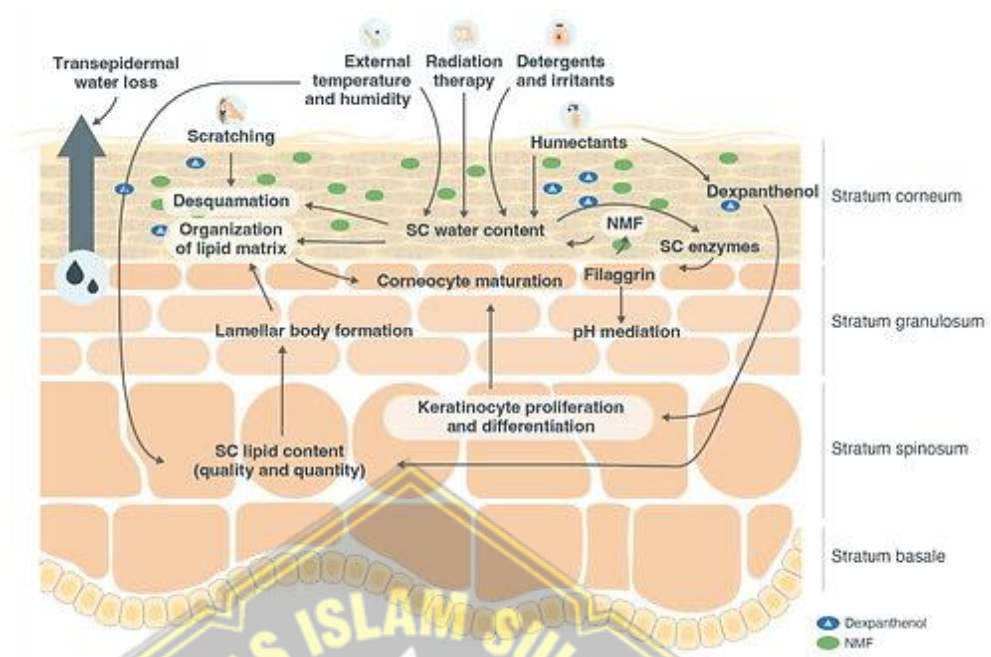
Paparan aseton dan etanol menyebabkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi dan penurunan IL-10 yang mengarah pada inflamasi berkepanjangan, memperlambat regenerasi epidermis, dan memperburuk kerusakan sawar kulit. Selain itu, induksi aseton dan etanol juga menurunkan kadar VEGF yang krusial dalam angiogenesis dan penyediaan suplai oksigen serta nutrisi ke jaringan kulit. Hipoksia jaringan akibat berkurangnya kapilarisasi semakin memperlambat regenerasi sel epitel, meningkatkan TEWL, dan membuat kulit lebih rentan terhadap iritasi serta infeksi, sehingga memperburuk kondisi *xerosis cutis* secara keseluruhan.^{14,27}

IL-10 adalah sitokin antiinflamasi yang diproduksi oleh berbagai sel imun, seperti makrofag, sel dendritik, dan limfosit T. Fungsi utama IL-10 adalah menekan aktivitas makrofag proinflamasi serta menghambat produksi sitokin seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. Pada kondisi *xerosis cutis*, kadar IL-10 yang rendah mengakibatkan peningkatan aktivitas inflamasi yang akan memperburuk kerusakan jaringan kulit dan menghambat proses perbaikan sawar kulit. Selain itu, IL-10 berperan dalam meningkatkan proliferasi dan migrasi keratinosit, yang penting untuk regenerasi epidermis. Defisiensi IL-10 pada kulit *xerosis cutis* menyebabkan regenerasi epidermis yang

terhambat, sehingga memperburuk kondisi kulit kering dan rusak.^{28,29}

VEGF merupakan faktor pertumbuhan yang berperan penting dalam angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru yang menyediakan suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan kulit. Penurunan kadar VEGF pada kulit *xerosis cutis* menghambat proses angiogenesis, sehingga suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan kulit menjadi terbatas. Hal ini menyebabkan hipoksia jaringan lokal, perlambatan regenerasi jaringan, dan peningkatan kerusakan kulit. Kekurangan VEGF juga berdampak negatif terhadap penyembuhan luka dan perbaikan fungsi sawar kulit, sehingga memperburuk kondisi *xerosis cutis* secara keseluruhan.²²

Kombinasi penurunan IL-10 dan VEGF pada *xerosis cutis* akibat induksi aseton dan etanol menciptakan lingkaran patologis, di mana inflamasi yang tidak terkendali semakin merusak sawar kulit, sementara penurunan VEGF memperlambat regenerasi jaringan dan menghambat penyembuhan kulit. Akibatnya, kerusakan kulit semakin meningkat, hidrasi kulit terus menurun, dan kulit menjadi lebih rentan terhadap iritasi serta infeksi. Oleh karena itu, meningkatkan kadar IL-10 dan VEGF menjadi strategi potensial untuk memulihkan fungsi sawar kulit dan mengurangi inflamasi, yang pada akhirnya dapat memperbaiki kondisi *xerosis cutis*.^{22,28,29}



Gambar 2.1. Patofisiologi *Xerosis cutis*.³⁰

2.3.4. Penilaian Derajat *Xerosis cutis*

Tingkat keparahan *xerosis cutis* dapat dievaluasi melalui berbagai metode, salah satunya adalah *Overall Dry Skin Score* (ODS) yang umum digunakan dalam penelitian dermatologi. ODS merupakan sistem penilaian berbasis observasi visual yang menilai derajat kekeringan kulit berdasarkan indikator klinis, seperti pengelupasan (*scaling*), kekasaran (*roughness*), retakan (*cracks*), dan perubahan warna kulit. Skala ini memungkinkan klasifikasi *xerosis cutis* dari kondisi kulit normal hingga tingkat paling parah yang ditandai dengan peradangan serta retakan yang jelas terlihat.³¹

Berikut adalah tabel penilaian ODS:

Tabel 2.1. Penilaian Derajat *Xerosis cutis*.

Skor ODS	Keterangan
0	Tidak terdapat tanda kulit kering (kulit normal).
1	Sedikit sisik, kulit agak kasar, dan tampak kusam.
2	Muncul sisik kecil dan beberapa sisik besar, tekstur sedikit kasar, dan kulit tampak putih pucat.
3	Sisik kecil dan besar tersebar merata, kulit terasa jelas kasar, mungkin ada kemerahan ringan, dan beberapa retakan superfisial.
4	Sisik besar mendominasi, kekasaran kulit lebih parah, terdapat kemerahan, perubahan eczematous, dan retakan pada kulit.

2.3.5. Dampak *Xerosis cutis* Terhadap Kulit

Dampak *xerosis cutis* terhadap kulit dapat memengaruhi kualitas fungsi *skin barrier*, hidrasi, dan kenyamanan pasien. *Xerosis cutis* sering dikaitkan dengan peningkatan risiko kerusakan kulit akibat hilangnya kelembapan, yang berujung pada rasa gatal, retakan kulit, hingga infeksi. Menurut Skayem *et al.*³¹ kondisi ini secara signifikan memengaruhi kualitas hidup pasien, terutama pada aspek tidur dan kenyamanan psikologis. *Xerosis cutis* yang parah dapat menyebabkan keluhan tidur pada lebih dari 70% pasien, dengan persentase tertinggi ditemukan pada kelompok lanjut usia atau pasien dengan penyakit kulit kronis seperti dermatitis atopik dan psoriasis. Penurunan kualitas tidur ini turut berdampak pada kesejahteraan fisik dan mental pasien.³¹

Studi ini juga menunjukkan bahwa *xerosis cutis* tanpa penyakit kulit lain cenderung lebih umum pada lansia, dengan prevalensi lebih dari 55%. Lansia melaporkan beban yang lebih berat

dibandingkan kelompok usia muda, baik dalam aspek fisik maupun mental. Hal ini menegaskan pentingnya pendekatan holistik dalam pengelolaan *xerosis cutis*, termasuk penggunaan produk perawatan kulit yang mendukung hidrasi dan fungsi *skin barrier* secara optimal.³¹

2.4. Mentimun (*Cucumis sativus*)

2.4.1. Definisi dan Taksonomi

Mentimun (*Cucumis sativus* L.) merupakan tanaman yang termasuk dalam famili *Cucurbitaceae*, subfamili *Cucurbitoideae*, tribus *Melothrieae*, dan subtribus *Cucumerinae*. Tanaman ini berasal dari India dan telah dibudidayakan selama lebih dari 3.000 tahun. Secara morfologis, mentimun merupakan tanaman merambat yang menghasilkan buah berbentuk silindris, yang umumnya digunakan sebagai sayuran. Mentimun mengandung 97% air, serta nutrisi penting seperti vitamin A, kalium, dan silika yang berkontribusi terhadap berbagai manfaat kesehatan, termasuk hidrasi dan pengobatan kondisi kulit tertentu. Selain itu, mentimun sering digunakan dalam produk kosmetik sebagai pelembap alami karena kandungan airnya yang tinggi. Dalam taksonomi, mentimun memiliki berbagai varietas, termasuk varietas "*slicing*," "*pickling*," dan "*burpless*," yang dikembangkan untuk memenuhi kebutuhan pasar global.³²



Gambar 2.2. Tanaman Mentimun.³³

2.4.2. Fungsi

Mentimun memiliki berbagai fungsi, terutama dalam bidang kesehatan dan kosmetik. Sebagai pelembap alami, mentimun mampu memberikan hidrasi kulit yang optimal. Kandungan antioksidan dan senyawa fitokimia pada mentimun membantu mengurangi stres oksidatif dan melindungi kulit dari kerusakan akibat radikal bebas. Selain itu, mentimun juga memiliki sifat antiinflamasi yang dapat membantu mengurangi iritasi kulit. Dalam bidang kesehatan, mentimun digunakan sebagai diuretik alami untuk membantu detoksifikasi tubuh. Kandungan air dan serat yang tinggi pada mentimun juga membantu meningkatkan hidrasi tubuh serta mendukung kesehatan pencernaan.³²

2.4.3. Mekanisme Kerja Ekstrak Mentimun pada *Xerosis cutis*

Mentimun (*Cucumis sativus*) memiliki berbagai komponen aktif yang berperan penting dalam mengatasi *xerosis cutis* atau kulit

kering. Salah satu mekanisme utama adalah melalui sifatnya sebagai agen hidrasi alami. Ekstrak mentimun mengandung senyawa seperti vitamin C dan flavonoid yang dapat meningkatkan kemampuan retensi air dalam kulit. Selain itu, mentimun juga mengandung antioksidan yang melindungi kulit dari stres oksidatif sering kali memperburuk kondisi *xerosis cutis*.¹⁶

Selain itu, komponen aktif mentimun juga mendukung regulasi sitokin antiinflamasi, seperti IL-10, dan faktor angiogenik, seperti VEGF, yang memiliki peran penting dalam memperbaiki kondisi *xerosis cutis*. Flavonoid dan antioksidan dalam mentimun meningkatkan produksi IL-10, yang berfungsi menghambat pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β , sehingga mengurangi inflamasi lokal dan mempercepat regenerasi epidermis. IL-10 juga memperbaiki integritas skin barrier dengan meningkatkan migrasi dan proliferasi keratinosit.^{3,15}

Sementara itu, kandungan vitamin C dan flavonoid dalam mentimun mendukung peningkatan aktivitas VEGF yang berperan dalam angiogenesis dan regenerasi jaringan kulit. VEGF memfasilitasi pembentukan pembuluh darah baru, sehingga meningkatkan suplai oksigen dan nutrisi ke area kulit yang rusak akibat *xerosis cutis*. Hal ini mempercepat penyembuhan kulit dan memperbaiki fungsi sawar kulit. Dengan mengintegrasikan peran IL-10 dan VEGF, mentimun tidak hanya memberikan efek hidrasi tetapi

juga membantu memperbaiki kerusakan kulit dan mengembalikan homeostasis kulit secara menyeluruh.^{16,34}

2.5. Sediaan Krim

2.5.1. Definisi

Krim adalah sediaan topikal semi-padat yang digunakan untuk aplikasi pada kulit baik untuk tujuan terapeutik maupun kosmetik. Secara teknis, krim merupakan emulsi yang terdiri dari dua fase yaitu fase minyak dan fase air yang distabilkan oleh bahan pengemulsi. Krim dirancang untuk memberikan efek perlindungan, pelembapan, dan pengobatan pada kulit. Sebagai salah satu sediaan topikal yang populer, krim memiliki tekstur yang ringan dan nyaman sehingga mudah diaplikasikan serta memberikan penyerapan yang baik tanpa meninggalkan residu berminyak.³⁵

2.5.2. Komponen pada Sediaan Krim

Komponen utama dalam formulasi krim meliputi air sebagai pelarut, minyak atau lilin untuk memberikan tekstur dan sifat pelumas serta emolien untuk melembutkan kulit. Humektan seperti gliserin atau propilen glikol ditambahkan untuk menarik dan menjaga kelembapan kulit. Pengemulsi digunakan untuk memastikan stabilitas antara fase minyak dan air sehingga mencegah pemisahan kedua fase. Pengawet seperti paraben atau fenoksietanol ditambahkan untuk mencegah pertumbuhan mikroba dan

memperpanjang masa simpan produk. Pewarna dan pewangi juga dapat ditambahkan untuk meningkatkan estetika dan pengalaman pengguna meskipun harus digunakan secara hati-hati untuk menghindari risiko iritasi.^{35,36}

Namun, formulasi krim dengan kandungan humektan, emolien, dan oklusif juga memiliki beberapa kelemahan. Humektan, seperti gliserin atau sorbitol, meskipun efektif menarik air ke lapisan kulit, dapat menyebabkan iritasi pada konsentrasi tinggi atau dalam kondisi lingkungan dengan kelembapan rendah, di mana humektan dapat menarik air dari lapisan kulit yang lebih dalam, sehingga meningkatkan risiko kekeringan kulit. Emolien seperti isopropyl myristate dapat memberikan sensasi lembut pada kulit tetapi pada beberapa individu dapat memicu komedo atau iritasi ringan. Oklusif seperti paraffin liquidum atau dimethicone efektif mengurangi kehilangan air transepidermal (TEWL), tetapi dapat terasa berat pada kulit dan terkadang memicu penyumbatan pori pada kulit berminyak atau rentan jerawat. Oleh karena itu, formulasi harus disesuaikan untuk meminimalkan efek samping ini sambil tetap menjaga efektivitasnya.^{37,38}

Ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) memiliki potensi untuk membantu hidrasi kulit karena mengandung senyawa bioaktif seperti vitamin C, flavonoid, dan polifenol yang memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, dan pelembap alami. Kandungan air yang tinggi pada

mentimun juga memberikan kontribusi terhadap hidrasi kulit.³ Basis krim yang digunakan dalam penelitian ini seperti *cetyl alcohol*, sorbitol, *paraffin liquidum*, dan dimethicone, yang berfungsi sebagai humektan, emolien, dan oklusif. Penambahan ekstrak mentimun ke dalam formulasi ini dapat memperkaya fungsi hidrasi dengan memberikan manfaat tambahan berupa aktivitas antioksidan dan pengurangan inflamasi, sehingga memperbaiki kondisi kulit kering seperti pada model *xerosis cutis* derajat II.³⁷

2.6. Model Tikus Wistar

2.6.1. Definisi dan Karakteristik

Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu hewan model yang sering digunakan dalam penelitian biomedis, terutama untuk studi penyakit kulit seperti *xerosis cutis*. Tikus Wistar memiliki keunggulan dalam hal fisiologi kulit yang mirip dengan manusia, termasuk lapisan epidermis, dermis, dan subkutis, sehingga cocok digunakan untuk mengevaluasi respons kulit terhadap terapi topikal. Karakteristik tikus ini mencakup tingkat sensitivitas yang tinggi terhadap perubahan lingkungan, manipulasi eksperimen yang mudah, serta siklus hidup yang relatif singkat.²⁷ Dalam penelitian dermatologi, tikus Wistar betina sering digunakan untuk mempelajari mekanisme inflamasi, kadar protein, dan efek bahan aktif terhadap perbaikan kondisi kulit, termasuk faktor-faktor seperti

VEGF dan IL-10 yang berperan penting dalam penyembuhan luka dan regulasi inflamasi.³⁹

2.6.2. Keunggulan Model Tikus pada *Xerosis cutis*

Keunggulan tikus Wistar betina sebagai model penelitian *xerosis cutis* terletak pada kemampuannya merepresentasikan karakteristik klinis kulit kering yang umum terjadi pada manusia. Model tikus ini memungkinkan evaluasi mendalam terhadap peran VEGF dan IL-10 dalam memperbaiki *xerosis cutis*. VEGF diketahui berperan dalam mendukung angiogenesis yang dapat meningkatkan suplai darah ke jaringan kulit, mempercepat perbaikan kerusakan, dan meningkatkan hidrasi kulit. Sementara itu, IL-10 bertindak sebagai sitokin antiinflamasi yang menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α , sehingga membantu mengurangi inflamasi kronis pada kulit *xerosis cutis*.^{19,40} Tikus Wistar betina juga memungkinkan pengamatan efek intervensi topikal terhadap regulasi kadar VEGF dan IL-10, memberikan data yang relevan untuk mendukung pengembangan produk dermatologis yang menargetkan perbaikan *xerosis cutis*.^{41,42}

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori

Xerosis cutis derajat II merupakan kondisi kulit kering kronis yang ditandai dengan gangguan sawar kulit akibat faktor ekstrinsik, seperti paparan bahan kimia aseton 70%, etanol deterjen, dan polusi. Gangguan ini menyebabkan peningkatan *transepidermal water loss* (TEWL), yang berujung pada penurunan hidrasi kulit, deskuamasi abnormal, serta peningkatan sensitivitas terhadap iritasi dan infeksi. Paparan faktor eksternal juga memicu aktivasi *reactive oxygen species* (ROS), yang berperan dalam regulasi NF- κ B. Aktivasi NF- κ B meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi, seperti TNF- α dan IL-6, yang selanjutnya menyebabkan inflamasi kronis dan memperburuk kerusakan kulit. Selain itu, hipoksia pada jaringan akibat gangguan sawar kulit menginduksi HIF-1 α , yang turut berperan dalam regulasi VEGF.^{6,43}

Penurunan kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) merupakan salah satu mekanisme yang memperburuk *xerosis cutis*, karena VEGF berperan dalam angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah yang mendukung suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan kulit. Ekspresi FLT1 dan KDR sebagai reseptor VEGF ikut menurun, yang menghambat proses regenerasi epidermis. Selain itu, ekspresi MMP2 dan MMP9 yang berperan dalam remodeling matriks ekstraseluler juga menurun, menghambat penyembuhan jaringan.^{44,45}

VEGF berperan penting dalam regenerasi kulit melalui stimulasi angiogenesis dan pengurangan inflamasi. Pada *xerosis cutis*, kadar VEGF menurun akibat gangguan sawar kulit, memperlambat penyembuhan. Kandungan antioksidan dalam mentimun, seperti flavonoid dan vitamin C, dapat meningkatkan aktivitas VEGF, sehingga krim mentimun berpotensi memperbaiki hidrasi dan struktur kulit yang rusak.

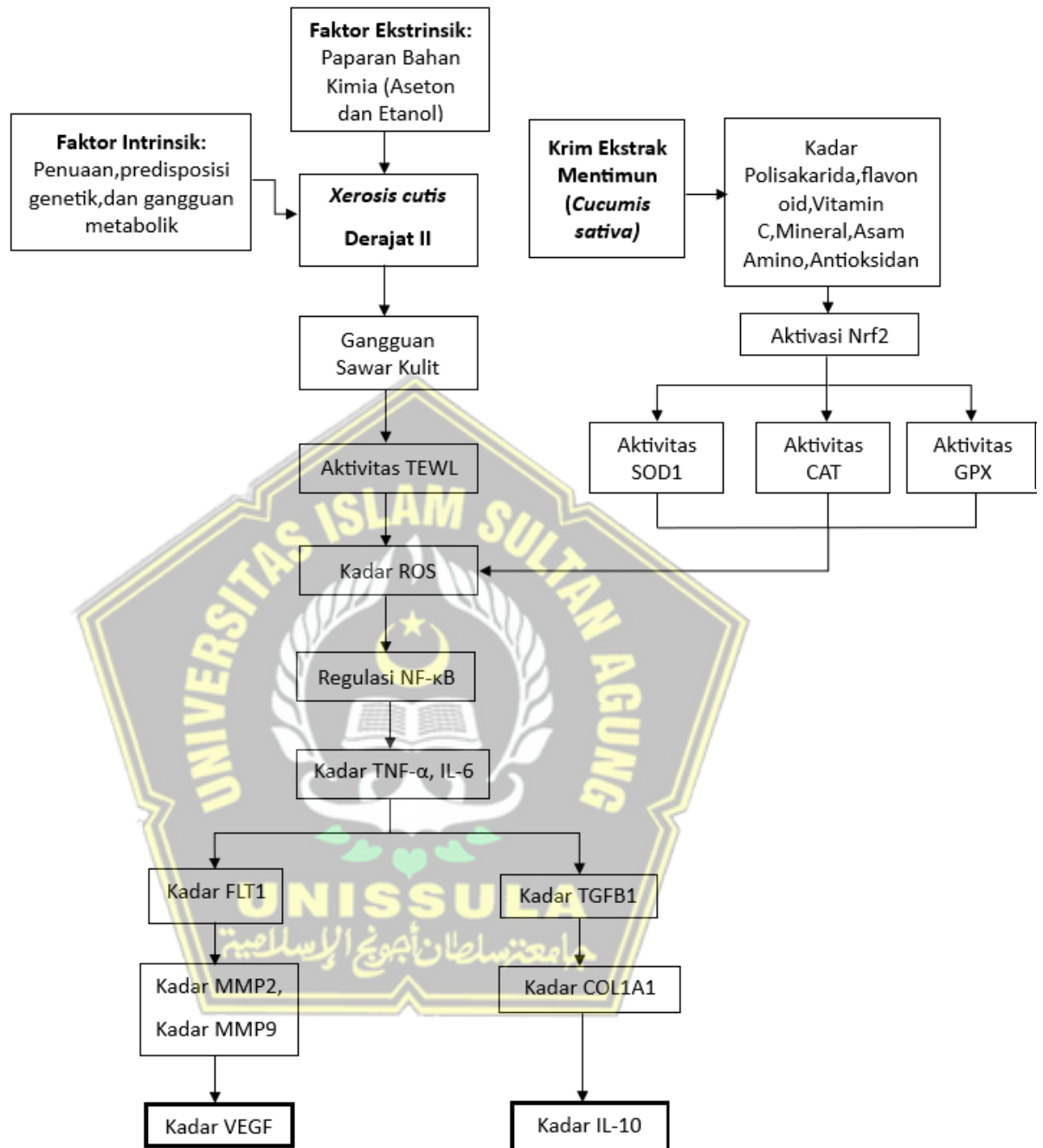
Penurunan kadar interleukin-10 (IL-10) memperparah inflamasi, karena IL-10 berfungsi sebagai sitokin antiinflamasi yang menghambat ekspresi TNF- α dan IL-6. Rendahnya ekspresi ARG1, FOXP3, dan TGFB1 sebagai regulator imun menyebabkan inflamasi yang tidak terkendali. Selain itu, ekspresi KRT14, KRT10, dan COL1A1 yang berperan dalam regenerasi epidermis dan sintesis kolagen juga mengalami penurunan, sehingga proses perbaikan jaringan kulit terhambat.^{46,47}

IL-10 yang berperan sebagai sitokin antiinflamasi yang menekan produksi TNF- α dan IL-1 β , serta mendukung regenerasi kulit. Pada *xerosis cutis*, kadar IL-10 menurun, menyebabkan inflamasi berkepanjangan dan kerusakan skin barrier. Kandungan flavonoid dan vitamin C dalam mentimun diketahui dapat meningkatkan kadar IL-10, sehingga krim mentimun berpotensi mengurangi inflamasi dan memperbaiki hidrasi serta struktur kulit. .^{16,34}

Krim ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) menawarkan solusi terapeutik untuk *xerosis cutis* melalui kandungan polisakarida, flavonoid, vitamin C, mineral, asam amino, dan antioksidan. Flavonoid dan vitamin C

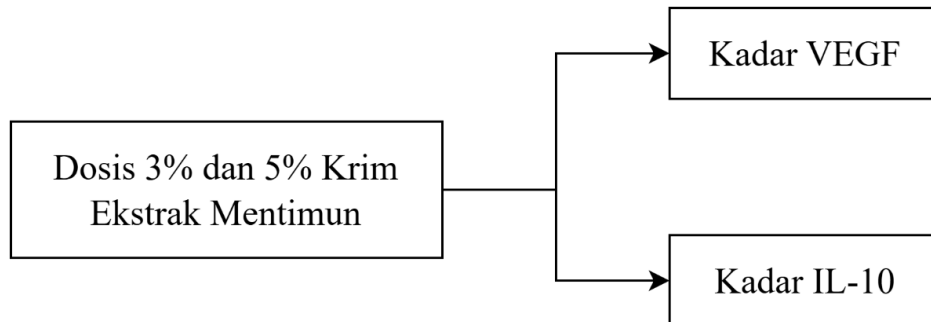
bertindak sebagai antioksidan yang menginduksi aktivasi Nrf2, yang selanjutnya meningkatkan ekspresi SOD1, CAT, dan GPX, sehingga mengurangi ROS dan menekan aktivasi NF- κ B.^{3,4} Penurunan aktivitas NF- κ B menyebabkan penurunan ekspresi TNF- α dan IL-6, yang membantu meredakan inflamasi. Di sisi lain, peningkatan ekspresi IL-10 melalui ARG1, FOXP3, dan TGFB1 membantu menghambat inflamasi dan mendukung keseimbangan imun. Sementara itu, peningkatan ekspresi VEGF melalui FLT1 merangsang angiogenesis, meningkatkan suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan, serta mendukung ekspresi MMP2 dan MMP9 dalam proses regenerasi kulit.^{48,49}

Melalui mekanisme ini, krim ekstrak mentimun berperan dalam meningkatkan hidrasi kulit, memperbaiki sawar kulit, menghambat inflamasi, serta mempercepat regenerasi epidermis. Dengan demikian, formulasi krim berbahan dasar mentimun diharapkan dapat menjadi alternatif terapi yang efektif dalam menangani *xerosis cutis* akibat faktor ekstrinsik serta membantu pemulihan fungsi sawar kulit.



Gambar 3.1. Kerangka Teori

3.2. Kerangka Konsep



Gambar 3.2. Kerangka Konsep

3.3. Hipotesis

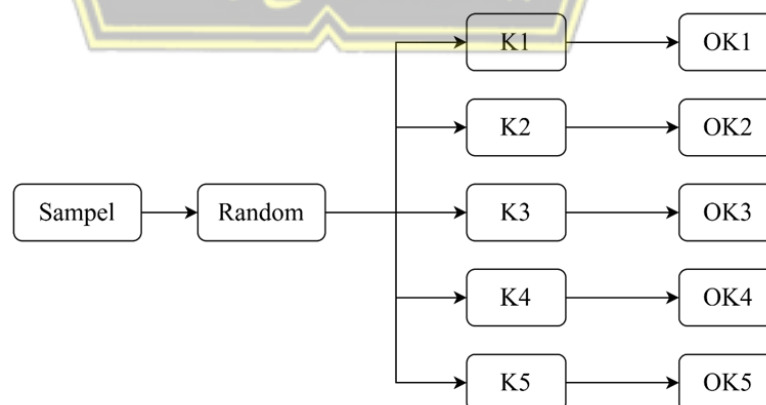
Terdapat pengaruh pemberian krim ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) dengan konsentrasi 3% dan 5% terhadap kadar VEGF dan IL-10 pada tikus Wistar betina model *xerosis cutis* derajat II.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan studi eksperimental *in vivo* yang menggunakan desain *Post Test Only Control Group Design* dengan tikus Wistar betina sebagai model hewan yang diinduksi mengalami *xerosis cutis* derajat II.⁵⁰ Rancangan penelitian disusun menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL), dengan pembagian ke dalam kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Kelompok perlakuan akan menerima aplikasi krim berbasis ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*), sementara kelompok kontrol tidak mendapatkan perlakuan sebagai pembanding. Setelah perlakuan, masing-masing kelompok akan diobservasi untuk mengukur kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Interleukin-10* (IL-10), yang digunakan sebagai indikator perbaikan hidrasi kulit, fungsi sawar kulit, serta respon inflamasi pada model *xerosis cutis* derajat II (sedang).



Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

1. **K1** : Tikus Wistar betina yang tidak diinduksi *xerosis cutis* (kulit normal).
2. **K2** : Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* derajat II dengan pakan standar tanpa pengolesan krim ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*).
3. **K3** : Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* derajat II dengan pakan standar diolesi basis krim dengan ceramide 10%.
4. **K4**: Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* derajat II dengan pakan standar diolesi krim ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) 3%.
5. **K5** : Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* derajat II dengan pakan standar diolesi krim ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) 5% .
6. **O** : Observasi

4.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.2.1. Variabel Penelitian

4.2.1.1. Variabel Bebas

Konsentrasi krim ekstrak mentimun ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) dengan dua formulasi konsentrasi yang berbeda:

- 1) F1: Krim ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) 3 %.
- 2) F2: Krim ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) 5 %.

4.2.1.2. Variabel Terikat

- 1) Kadar VEGF pada kulit yang diukur menggunakan metode ELISA, satuan: ng/L.
- 2) Kadar IL-10 pada kulit yang diukur menggunakan metode ELISA, satuan: pg/mL.

- 3) Penilaian secara visual dengan foto jaringan kulit tikus menggunakan *skin analyzer* merk (WSDCAM Mikroskop Digital WS1600 *Endoscope Magnifier* 1600x *Black*) pada tikus model *xerosis cutis* derajat II.

4.2.1.3. Variabel Pengganggu

Faktor lingkungan seperti kelembapan dan suhu ruangan di laboratorium yang dikontrol selama penelitian berlangsung.

4.2.2. Definisi Operasional

4.2.2.1. Kadar VEGF

Kadar VEGF yang diukur pada jaringan kulit tikus Wistar betina model *xerosis cutis* derajat II menggunakan metode ELISA yang diukur dihari ke-15.

Satuan : ng/L (nanogram/mL)

Skala : Rasio

4.2.2.2. Kadar IL-10

Tingkat kadar kadar IL-10 sebagai sitokin anti-inflamasi yang diukur pada jaringan kulit tikus Wistar betina model *xerosis cutis* derajat II menggunakan metode ELISA yang diukur dihari ke-15.

Satuan : pg/mL (pikogram/mL)

Skala : Rasio

4.2.2.3. Krim Ekstrak Mentimun

Sediaan topikal berbasis ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) konsentrasi 3% dan 5% (w/w).^{51,52} Komposisi meliputi basis krim yang di dapatkan dari *Raw Material Cosmetical Grade* PT. Derma Elok Farma dan ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*).

Satuan : mg (miligram)

Skala : Ordinal

4.2.2.4. Tikus model *Xerosis cutis* Derajat II

Tikus model *Xerosis cutis* Derajat II digunakan berdasarkan penelitian pendahuluan yang sudah dilakukan, Induksi aseton dengan konsentrasi 70% dan etanol 100% 1:1 paling ideal untuk Tikus model *Xerosis cutis* Derajat II,⁵³ dinilai dengan Skor *Overall Dry Skin* (ODS), berdasarkan tingkat keparahan kulit kering, bersisik, dan retak. Pengukuran dilakukan secara visual pada setiap kelompok perlakuan menggunakan *skin analyzer* merk (WSDCAM Mikroskop Digital WS1600 *Endoscope Magnifier 1600x Black*).

Satuan : 0-4

Skala : Ordinal

4.3. Sampel Penelitian

4.3.1. Subjek Penelitian

Subjek penelitian ini adalah tikus betina galur Wistar (*Rattus norvegicus*). Tikus betina dipilih untuk menjaga homogenitas penelitian, karena adanya perbedaan hormonal yang signifikan antara tikus jantan dan betina. Hormon seks, seperti testosteron pada jantan dan estrogen pada betina, dapat memengaruhi fisiologi kulit, termasuk hidrasi, regenerasi, dan respons inflamasi. Tikus betina cenderung memiliki respons hormonal yang lebih stabil terkait regenerasi kulit, sehingga lebih representatif untuk penelitian yang berkaitan dengan kondisi kulit seperti *xerosis cutis*.³⁹

Tikus-tikus tersebut memiliki berat badan antara 200–250 gram, dalam kondisi sehat, dan tidak memiliki kelainan kulit. Tikus-tikus ini diperoleh dari laboratorium hewan percobaan Indonesian Biological Laboratory (IBL) dan Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

4.3.2. Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah tikus betina galur Wistar berusia 10-12 minggu dengan berat badan berkisar antara 200-250 gram, yang diperoleh dari Laboratorium IBL Semarang. Tikus-tikus tersebut dipelihara dengan memberikan pakan berupa pelet standar dan air minum berupa air putih pada suhu ruangan. Kondisi pemeliharaan dilakukan pada suhu lingkungan antara 28°C hingga

32°C, dengan memastikan adanya ventilasi dan pencahayaan yang memadai. Sebelum memulai perlakuan, tikus-tikus terlebih dahulu diberikan waktu adaptasi selama 7 hari.

4.3.2.1. Kriteria Inklusi

1. Tikus betina galur Wistar (*Rattus norvegicus*) dengan berat badan 200–250 gram.
2. Tikus dengan xerosis cutis derajat II
3. Tikus yang memenuhi kriteria sampel penelitian dan telah menjalani masa adaptasi selama 7 hari.

4.3.2.2. Kriteria Eksklusi

1. Tikus yang mengalami gejala penyakit selama masa adaptasi.
2. Tikus yang menunjukkan tanda-tanda stres selama masa adaptasi.

4.3.2.3. Kriteria Dropout

1. Tikus yang mati selama periode penelitian.
2. yang mengalami gangguan kulit, seperti luka atau infeksi sekunder, yang dapat mengganggu proses evaluasi.
3. Tikus yang menunjukkan gejala sakit selama penelitian berlangsung.

4.3.3. Cara Pengambilan Sampel

Penelitian ini menggunakan metode *simple random sampling* dalam proses pengambilan sampel. Sebanyak 25 ekor tikus betina galur Wistar yang memenuhi kriteria inklusi dibagi secara acak ke dalam 5 kelompok. Setiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus, ditambah 1 ekor cadangan sehingga berjumlah 30 ekor tikus. Kelompok-kelompok ini mencakup 3 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan.⁵⁰

4.3.4. Besar Sampel

Jumlah sampel ditentukan menggunakan perhitungan berdasarkan rumus Federer untuk eksperimen.⁵⁰ Rumus tersebut adalah:

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

$$(n-1)(5-1) \geq 15$$

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

$$n = 5$$

Keterangan:

n = jumlah subjek per kelompok

t = jumlah kelompok perlakuan atau kategori yang dibandingkan

Dengan demikian, setiap kelompok terdiri dari 6 tikus, yang diambil secara acak. Total keseluruhan sampel adalah 30 ekor tikus, yang dibagi merata ke dalam 5 kelompok.

4.4. Alat dan Bahan Penelitian

4.4.1. Alat

1. Mikropipet (10–1000 μ L).
2. *Centrifuge*.
3. Spektrofotometer.
4. Inkubator CO₂ .
5. Mikroskop cahaya.
6. ELISA reader untuk analisis VEGF dan IL-10.
7. Kandang hewan laboratorium.
8. Hot plate stirrer.
9. Gelas ukur.
10. Spatula *stainless*.
11. *Beaker glass*.
12. Timbangan digital.
13. Mortar pestle
14. *Homogenizer*.
15. *Cryotube* untuk penyimpanan sampel jaringan.
16. *Laminar air flow cabinet* untuk proses steril.
17. *Freezer* dengan suhu -20°C atau -80°C untuk penyimpanan sampel.
18. WSDCAM Mikroskop Digital WS1600 Endoscope Magnifier 1600x Black

4.4.2. Bahan

1. Tikus betina galur Wistar dengan berat badan 200–250 gram.
2. Aseton 70% untuk induksi *xerosis cutis*.
3. Etanol untuk induksi *xerosis cutis*.
4. Krim ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) dengan konsentrasi 3% dan 5%.
5. Larutan buffer untuk preparasi ELISA (PBS atau buffer lain yang sesuai dengan protokol kit ELISA).
6. Basis krim: Aqua, Cetyl Alcohol, Stearyl Alcohol, Butylene Glycol, Glyceryl Stearate, Cetearyl Alcohol, Paraffinum Liquidum, Niacinamide, Sodium Lauryl Sulfate, Aloe Barbadensis Leaf Juice, Tocopheryl Acetate, Bisabolol, Phenoxyethanol, Cetareth-20, Sodium Cetearyl Sulfate, BHT, Sodium Sulfite, Citric Acid, Disodium Edta, Allantoin, Hydrolyzed Jojoba Esters, Ethylhexylglycerin, Sodium Metabisulfite yang diperoleh dari Raw Material Cosmetical Grade PT. Derma Elok Farma.
7. Antibodi primer dan sekunder spesifik untuk IL-10 dan VEGF (diperoleh dari kit ELISA).
8. Larutan TMB (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine) untuk reaksi substrat ELISA.
9. Aquadest steril untuk proses larutan dan mencuci plate ELISA.

10. Larutan *blocking* untuk mengurangi nonspesifik binding pada plate ELISA.

4.5. Cara Penelitian

4.5.1. Permohonan Uji Etik

Penelitian ini melibatkan hewan coba, sehingga pelaksanaannya mengikuti standar etika yang ketat. Sebelum penelitian dilaksanakan, protokol penelitian telah mendapatkan persetujuan dari komite etik hewan. Prosedur penanganan tikus dilakukan dengan memastikan kenyamanan dan kesejahteraan hewan tetap terjaga. Selain itu, analisis jaringan dilakukan setelah pemberian anestesi untuk memastikan hewan tidak mengalami rasa sakit selama proses tersebut. Permohonan persetujuan etik diajukan dan disetujui oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

4.5.2. Persiapan Sebelum Perlakuan

- a. Hewan uji yang memenuhi kriteria inklusi dipilih menggunakan metode *simple random sampling*, dengan total 30 ekor tikus betina galur Wistar yang dibagi secara acak ke dalam 5 kelompok. Setiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus, yang mencakup 3 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan. Sebelum diberikan perlakuan, tikus menjalani proses adaptasi selama 7 hari.

- b. Sebanyak 30 ekor tikus betina galur Wistar diaklimatisasi di Laboratorium Klinik IBL, Semarang.
- c. Tikus-tikus tersebut dipelihara dengan diberikan pakan standar yang mengandung 20-25% protein, 45-55% pati, 10-12% lemak, dan 4% serat kasar, serta diberi air putih dengan jumlah yang sama setiap hari.

4.5.3. Pegujian Kadar Flavonoid pada Ekstrak Mentimun

Penentuan kadar flavonoid, khususnya fisetin, pada ekstrak mentimun dimulai dengan menggunakan ekstrak mentimun yang sudah tersedia. Untuk analisis kuantitatif, metode spektrofotometri UV-Vis atau HPLC dapat diterapkan. Jika menggunakan spektrofotometri UV-Vis, ekstrak dilarutkan dalam pelarut metanol, kemudian direaksikan dengan larutan *Aluminium Chloride* (AlCl_3) untuk membentuk kompleks berwarna yang memiliki puncak serapan khas pada panjang gelombang sekitar 430 nm.^{54,55} Nilai absorbansi yang diukur dibandingkan dengan kurva standar fisetin untuk menghitung konsentrasi flavonoid dalam ekstrak. Alternatifnya, metode HPLC digunakan untuk analisis yang lebih presisi. Dalam metode ini, larutan ekstrak disuntikkan ke dalam kolom fase terbalik (C18) dengan fase gerak berupa gradien air (dengan asam format) dan metanol atau asetonitril. Waktu retensi fisetin dibandingkan dengan standar fisetin yang telah diketahui, dan kadar dihitung berdasarkan kurva kalibrasi standar. Hasilnya

dinyatakan dalam konsentrasi flavonoid, seperti mg fisetin per gram ekstrak kering.⁵⁶

4.5.4. Penetapan Dosis

Sebelum penelitian dilakukan, dosis ekstrak mentimun dalam formulasi krim ditentukan berdasarkan penelitian sebelumnya yang menunjukkan efektivitasnya dalam menjaga hidrasi kulit dan stabilitas formulasi. Penelitian terdahulu menggunakan ekstrak mentimun dengan dosis 3%⁵¹ dan 5%⁵² dalam aplikasi topikal yang terbukti memiliki pH fisiologis (4,5–6,5) serta daya lekat yang baik, memungkinkan krim bertahan lebih lama di kulit dan mendukung regenerasi epidermis.^{51,52}

Dosis ceramide 10% digunakan sebagai kontrol positif berdasarkan penelitian sebelumnya yang menunjukkan efektivitasnya dalam meningkatkan hidrasi kulit, memperbaiki sawar kulit, dan mengurangi TEWL. Ceramide berperan dalam menjaga integritas skin barrier dengan mengisi celah antar korneosit, sehingga membantu mempertahankan kelembapan kulit. Dosis ini dipilih untuk membandingkan efektivitas krim ekstrak mentimun dalam modulasi VEGF dan IL-10 terhadap terapi standar dermatologi.⁵⁷

4.5.5. Formulasi Sediaan Krim

Aqua, Cetyl Alcohol, Stearyl Alcohol, Butylene Glycol, Glyceryl Stearate, Cetearyl Alcohol, Paraffinum Liquidum, Niacinamide, Sodium Lauryl Sulfate, Aloe Barbadensis Leaf Juice, Tocopheryl Acetate, Bisabolol, Phenoxyethanol, Cetareth-20, Sodium Cetearyl Sulfate, BHT, Sodium Sulfite, Citric Acid, Disodium Edta, Allantoin, Hydrolyzed Jojoba Esters, Ethylhexylglycerin, Sodium Metabisulfite yang di dapatkan dari *Raw Material Cosmetical Grade* PT. Derma Elok Farma⁵⁸ dan ditambahkan ekstrak mentimun yang diperoleh dari PT. Menjangan Sakti (Mensa Group)⁵⁹ dengan presentase 3% dan 5%.^{51,52}

Tabel 4.1. Formulasi Krim Ekstrak Mentimun

Bahan	F1	F2
Basis Krim yang diperoleh dari <i>Raw Material Cosmetical Grade</i> PT. Derma Elok Farma terdiri dari Aqua, Cetyl Alcohol, Stearyl Alcohol, Butylene Glycol, Glyceryl Stearate, Cetearyl Alcohol, Paraffinum Liquidum, Niacinamide, Sodium Lauryl Sulfate, Aloe Barbadensis Leaf Juice, Tocopheryl Acetate, Bisabolol, Phenoxyethanol, Cetareth-20, Sodium Cetearyl Sulfate, BHT, Sodium Sulfite, Citric Acid, Disodium Edta, Allantoin, Hydrolyzed Jojoba Esters, Ethylhexylglycerin, Sodium Metabisulfite	194 mg	190 mg
Ekstrak Mentimun yang didapatkan dari distributor PT. Menjangan Sakti (Mensa Group)	6 mg	10 mg

4.5.6. Cara Pembuatan Krim Ekstrak Mentimun

Proses pembuatan krim ekstrak mentimun dimulai dengan menyiapkan semua bahan sesuai formulasi, yaitu basis krim yang

sudah jadi dengan komposisi Aqua, Cetyl Alcohol, Stearyl Alcohol, Butylene Glycol, Glyceryl Stearate, Cetearyl Alcohol, Paraffinum Liquidum, Niacinamide, Sodium Lauryl Sulfate, Aloe Barbadensis Leaf Juice, Tocopheryl Acetate, Bisabolol, Phenoxyethanol, Cetareth-20, Sodium Cetearyl Sulfate, BHT, Sodium Sulfite, Citric Acid, Disodium Edta, Allantoin, Hydrolyzed Jojoba Esters, Ethylhexylglycerin, Sodium Metabisulfite, serta ekstrak mentimun dengan konsentrasi 3% dan 5% dari total berat krim. Basis krim diperoleh dari *Raw Material Cosmetical Grade* PT. Derma Elok Farma dan ekstrak mentimun dari PT. Menjangan Sakti (Mensa Group).^{58,59}

Proses dimulai dengan menimbang basis krim dan ekstrak mentimun menggunakan timbangan digital. Basis krim kemudian ditempatkan dalam *beaker glass* dan, jika diperlukan, dipanaskan ringan menggunakan *hot plate stirrer* pada suhu sekitar 40–50°C untuk mempermudah pencampuran. Ekstrak mentimun ditambahkan secara perlahan ke dalam basis krim sambil diaduk menggunakan *stirrer* dengan kecepatan sedang hingga tercampur homogen. Setelah homogen, campuran dibiarkan mendingin hingga mencapai suhu ruang. Selanjutnya, krim dipindahkan ke dalam wadah steril, seperti jar atau tube kosmetik, menggunakan *spatula stainless*. Krim yang telah selesai dibuat disimpan di tempat sejuk dan kering, jauh dari paparan sinar matahari langsung.^{60–62}

Formula akhir krim diuji secara fisik untuk memastikan parameter seperti homogenitas, viskositas, pH (5,5–7,0), daya sebar, daya lekat, dan stabilitas.^{60–62} Dengan komposisi yang telah disesuaikan, krim ekstrak mentimun ini diharapkan memberikan manfaat optimal bagi kulit *xerosis cutis* derajat II, meningkatkan hidrasi kulit, mendukung kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), serta menyeimbangkan kadar *Interleukin-10* (IL-10) untuk memperbaiki fungsi sawar kulit dan mengurangi inflamasi.

4.5.7. Proses Perlakuan

4.5.7.1. Persiapan Hewan Uji

1. Pilih tikus betina galur Wistar dengan berat badan antara 200–250 gram.
2. Berikan waktu adaptasi selama 7 hari di lingkungan laboratorium dengan kondisi terkontrol (suhu 22–25°C dan kelembapan 50–60%).
3. Cukur area kulit punggung tikus menggunakan alat cukur elektrik, pastikan proses pencukuran tidak menyebabkan luka pada kulit.

4.5.7.2. Pembuatan Model Hewan Uji *Xerosis cutis* Derajat II

1. Rendam kapas steril ke dalam larutan aseton dengan konsentrasi 70% dan etanol 1:1.⁵³

2. Oleskan kapas yang telah direndam larutan aseton dan etanol ke area kulit punggung tikus yang sudah dicukur merata sebanyak 3x hingga meresap dipermukaan kulit.
3. Lakukan aplikasi dua kali sehari, yaitu pada pagi dan sore hari, selama 7 hari secara berturut-turut.
4. Induksi dilakukan hingga kulit tikus menunjukkan skor *xerosis cutis* 2, yang ditandai dengan adanya sisik kecil hingga besar, tekstur kulit yang agak kasar, serta warna kulit yang tampak putih pucat.

4.5.7.3. Observasi Perubahan Kulit

Amati perubahan kulit tikus setiap hari untuk mengevaluasi tanda-tanda *xerosis cutis* dengan skoring berikut:

Derajat <i>Xerosis cutis</i> (Skor ODS)	Keterangan
0	Tidak terdapat tanda kulit kering (kulit normal).
1	Sedikit sisik, kulit agak kasar, dan tampak kusam.
2	Muncul sisik kecil dan beberapa sisik besar, tekstur sedikit kasar, dan kulit tampak putih pucat.
3	Sisik kecil dan besar tersebar merata, kulit terasa jelas kasar, mungkin ada kemerahan ringan, dan beberapa retakan superfisial.
4	Sisik besar mendominasi, kekasaran kulit lebih parah, terdapat kemerahan, perubahan eczematous, dan 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

	0 (none)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)	4 (very severe)
Scaling					
Fissures/ rhagades					
Erythema					

Gambar 4.2. Penilaian Visual *Xerosis cutis*²

4.5.7.4. Pemberian Krim Ekstrak Mentimun

1. Pembagian Kelompok

Tikus dibagi ke dalam 5 kelompok perlakuan:

- **K1** : Tikus Wistar betina yang tidak diinduksi *xerosis cutis* (kulit normal).
- **K2** : Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* derajat II dengan pakan standar tanpa pengolesan krim ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*).
- **K3** : Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* derajat II dengan pakan standar diolesi basis krim dengan ceramide 10%.

- **K4:** Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* derajat II dengan pakan standar diolesi krim ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) 3%.
- **K5 :** Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* derajat II dengan pakan standar diolesi krim ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) 5%.

2. Pemberian Perlakuan Krim

Setelah tikus mencapai kondisi *xerosis cutis* selesai (setelah 7 hari aplikasi aseton dan etanol), setiap kelompok perlakuan (K3, K4, K5) diberikan perlakuan krim sesuai komposisinya.⁶³

4.5.7.5. Pemantauan Hasil

Selama periode perlakuan, pemantauan visual kulit tikus dilakukan menggunakan mikroskop digital untuk menilai perubahan permukaan kulit. Mikroskop dikalibrasi terlebih dahulu guna memastikan pencahayaan, fokus, dan pembesaran optimal, dengan pembesaran berkisar antara 50x hingga 200x sesuai kebutuhan. Jarak antara lensa dan kulit dijaga tetap menggunakan spacer atau penyangga standar alat. Gambar diambil dari area dorsum punggung yang telah dicukur, dengan titik pengamatan acak namun terdistribusi merata untuk menghindari bias lokasi. Setiap titik diamati dan difoto dalam pencahayaan konstan tanpa

gangguan bayangan atau pantulan cahaya. Seluruh citra disimpan dalam resolusi tinggi (JPEG/PNG) dan diberi kode identitas sesuai kelompok untuk mendukung dokumentasi dan analisis data secara sistematis.

4.5.8. Pemeriksaan Kadar VEGF dan IL-10

Pemeriksaan kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan Interleukin-10 (IL-10) dilakukan menggunakan metode ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Metode ini bertujuan untuk mendeteksi kadar VEGF dan IL-10 dalam jaringan kulit tikus Wistar betina yang telah diinduksi *xerosis cutis* derajat II serta diberi perlakuan dengan krim ekstrak mentimun. Berikut prosedur langkah-langkahnya:⁶⁴

1. Homogenisasi Jaringan Kulit

Sampel jaringan kulit diambil dari tikus yang telah menjalani perlakuan sesuai rancangan penelitian. Jaringan kulit dihomogenisasi menggunakan homogenizer dalam buffer lisis yang mengandung Phosphate Buffered Saline (PBS) dan protease inhibitor untuk menjaga stabilitas protein VEGF dan IL-10.

2. Sentrifugasi

Homogenat jaringan disentrifugasi pada kecepatan $10.000 \times g$ selama 15–20 menit pada suhu 4°C. Proses ini memisahkan

supernatan yang mengandung protein larut. Supernatan ini digunakan untuk analisis ELISA.

3. Pelapisan Plate ELISA

Plate ELISA dilapisi dengan antibodi primer spesifik untuk VEGF dan IL-10, kemudian diinkubasi sesuai dengan protokol kit ELISA yang digunakan.

4. Penambahan Sampel

Supernatan hasil ekstraksi bubur jaringan kulit ditambahkan ke dalam plate ELISA bersama larutan standar VEGF dan IL-10 untuk pembuatan kurva standar.

5. Inkubasi

Plate diinkubasi pada suhu kamar atau 37°C sesuai protokol kit untuk memastikan interaksi optimal antara antibodi dan protein target (VEGF atau IL-10).

6. Reaksi Substrat

Substrat enzim, seperti TMB (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine), ditambahkan ke dalam plate untuk memulai reaksi warna. Intensitas warna yang dihasilkan berbanding lurus dengan konsentrasi VEGF dan IL-10 dalam sampel.

7. Pembacaan Absorbansi

Warna yang terbentuk diukur menggunakan microplate reader pada panjang gelombang 450 nm. Nilai absorbansi

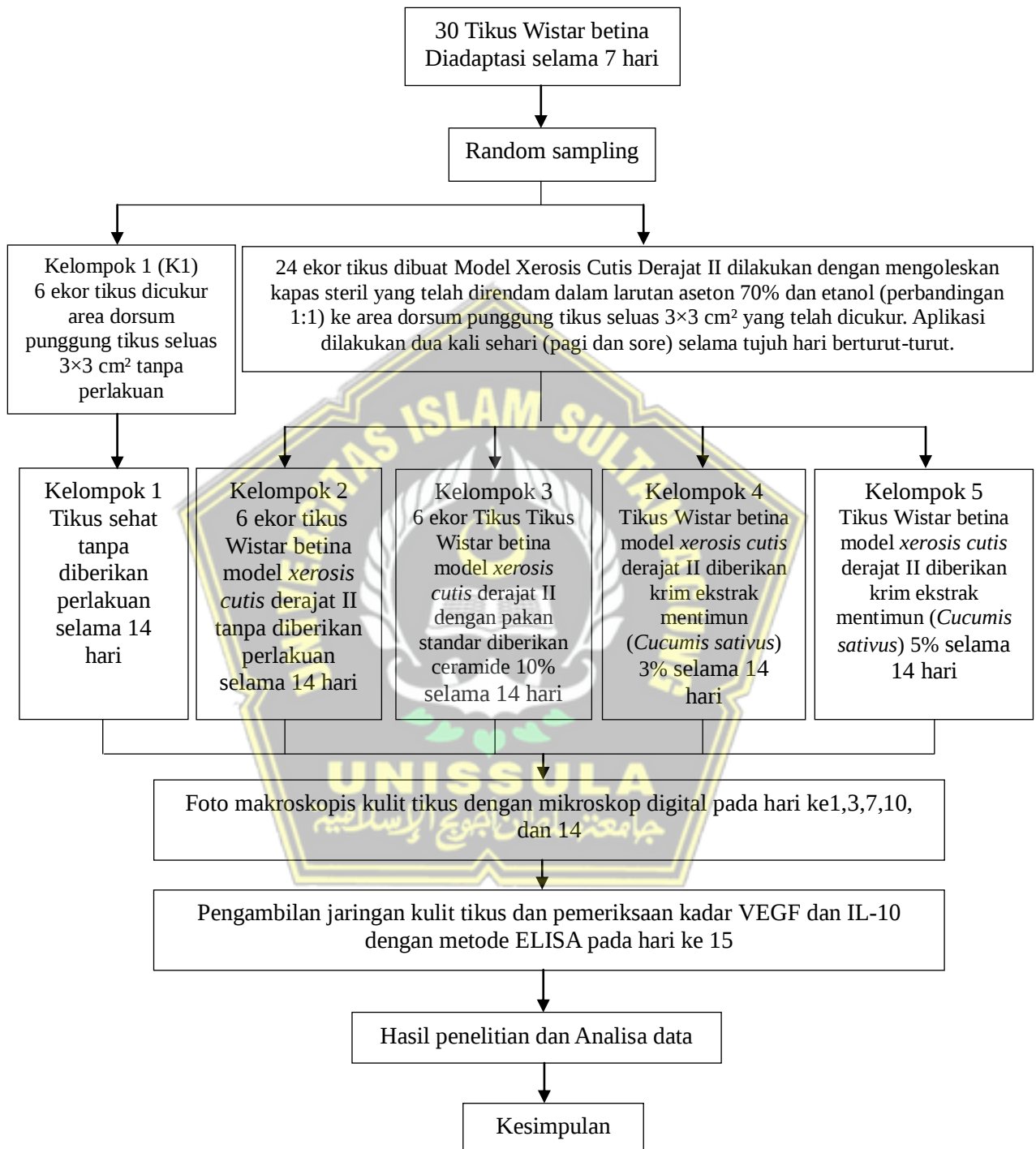
mencerminkan jumlah VEGF dan IL-10 yang terdeteksi dalam sampel.

8. Analisis Data

Nilai absorbansi dibandingkan dengan kurva standar untuk menghitung konsentrasi VEGF dan IL-10. Hasil konsentrasi VEGF dan IL-10 dianalisis untuk mengevaluasi efek krim ekstrak mentimun terhadap pemulihan kulit *xerosis cutis* derajat II, terutama dalam mendukung angiogenesis dan menekan inflamasi.



4.6. Alur Penelitian



Gambar 4.3. Alur Penelitian

4.7. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Klinik IBL, Semarang. Penelitian berlangsung pada bulan Mei- Juli 2025.

4.8. Analisis Data

Data hasil penelitian dilakuakn proses pengolahan, penyuntingan, dan tabulasi, sebelum dianalisis. Uji normalitas dilakukan menggunakan *Shapiro-Wilk*, sedangkan uji homogenitas varians menggunakan *Levene Test* untuk memastikan asumsi statistik terpenuhi. Prosedur analisis data dilakukan berdasarkan hasil uji normalitas dan homogenitas sebagai berikut:

1. Hasil analisis data kadar VEGF terdistribusi normal dan homogen, sehingga analisis dilakukan menggunakan *One-Way ANOVA* untuk melihat perbedaan antar semua kelompok perlakuan dan dilanjutkan dengan *Post-Hoc LSD* untuk melihat perbedaan antar pasangan kelompok.
2. Hasil analisis data kadar IL-10 tidak terdistribusi normal dan homogen, sehingga analisis dilakukan menggunakan *Kruskal-Wallis* untuk melihat perbedaan antar semua kelompok perlakuan dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk analisis perbandingan antar pasangan kelompok.

BAB V

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian eksperimental *in vivo* yang bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh aplikasi topikal krim ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) terhadap kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Interleukin-10* (IL-10) pada model hewan xerosis cutis derajat II. Model tersebut diinduksi secara eksogen melalui paparan kombinasi aseton dan etanol pada tikus Wistar betina. Penelitian menggunakan rancangan *post-test only control group design* dengan lima kelompok perlakuan, yakni: kelompok kontrol normal (K1), kelompok model xerosis cutis tanpa intervensi (K2), kelompok kontrol positif dengan aplikasi krim ceramide 10% (K3), serta dua kelompok perlakuan yang masing-masing menerima krim ekstrak mentimun konsentrasi 3% (K4) dan 5% (K5). Seluruh kelompok perlakuan diobservasi secara makroskopis dengan alat *skin analyzer*, serta dianalisis secara molekuler untuk mengukur kadar VEGF dan IL-10 dalam jaringan kulit menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).

Data hasil pengamatan dan pengukuran disajikan dalam bentuk tabel dan grafik untuk memvisualisasikan rerata, simpangan baku, serta distribusi nilai antar kelompok. Selanjutnya, dilakukan analisis statistik untuk menentukan signifikansi perbedaan antar perlakuan, sebagai dasar dalam pengujian hipotesis yang telah ditetapkan. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan terapi topikal berbasis bahan alam, khususnya krim

ekstrak mentimun, sebagai alternatif yang aman dan efektif untuk mengatasi xerosis cutis akibat faktor ekstrinsik.

5.1. Hasil Penelitian

5.1.1. Hasil Uji Kandungan Flavonoid dan Asam Askorbat Ekstrak Mentimun

Pemeriksaan kandungan senyawa bioaktif pada ekstrak mentimun dilakukan untuk mengetahui potensi antioksidan yang dimilikinya, khususnya kandungan flavonoid total dan asam askorbat (vitamin C). Flavonoid merupakan kelompok senyawa fenolik yang diketahui memiliki aktivitas antioksidan tinggi, sedangkan vitamin C merupakan antioksidan larut air yang berperan penting dalam menetralkan radikal bebas. Analisis kuantitatif dilakukan menggunakan metode spektrofotometri, dan hasil pengukuran disajikan pada Tabel 5.1 berikut.

Tabel 5.1. Hasil Pemeriksaan Kadar Flavonoid dan Asam Askorbat Ekstrak Mentimun

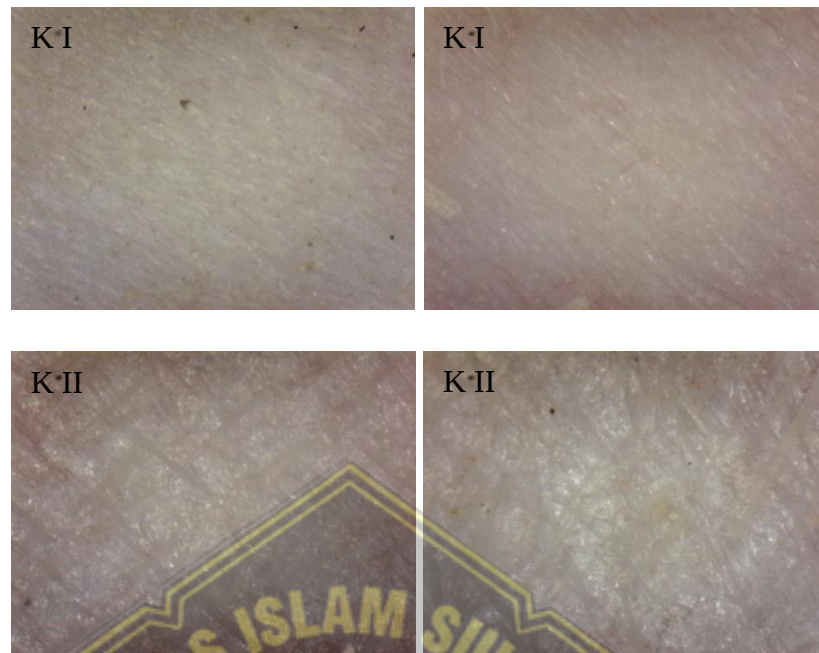
No	Parameter yang Diukur	Hasil
1	Kadar flavonoid	20,9 mg/L (setara 0,0021 mg QE/g ekstrak)
2	Kadar vitamin C	95,88% (setelah pengenceran 1000× dari 9,588 ppm)

Pengukuran kadar flavonoid total menunjukkan korelasi yang sangat kuat antara konsentrasi quercetin dan nilai absorbansi. Absorbansi ekstrak mentimun diukur sebanyak tiga kali pada konsentrasi 10.000 ppm, yaitu 0,331; 0,346; dan 0,326, dengan rata-rata absorbansi sebesar 0,334. Berdasarkan persamaan kurva,

diperoleh kadar flavonoid total dalam ekstrak sebesar 20,9 mg/L atau setara dengan 0,0021 mg QE/g ekstrak. Sedangkan kadar vitamin C pada ekstrak mentimun diketahui sebesar 9,588 ppm. Setelah dilakukan pengenceran sebanyak 1000 kali, diperoleh kadar vitamin C dalam sampel asli sebesar 95,88%. Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak mentimun mengandung vitamin C dalam jumlah yang tinggi, yang berpotensi berperan sebagai antioksidan kuat. (Lampiran halaman 80-81)

5.1.2. Validasi makroskopis Xerosis cutis derajat II dengan *skin analyzer*

Validasi induksi model hewan xerosis cutis derajat II dilakukan melalui pengamatan makroskopis permukaan kulit tikus Wistar betina secara visual menggunakan mikroskop digital. Evaluasi dilakukan pada hari ke-1 (sebelum induksi) dan hari ke-7 setelah induksi aseton-etanol. Gambar 5.1 menunjukkan perbandingan kondisi kulit antara kelompok kontrol sehat (K1) dan kelompok model xerosis cutis (K2) setelah periode induksi.



Gambar 5.1. Makroskopis model xerosis Cutis derajat II: (K1 pengamatan hari ke 1) dan (K2 pengamatan hari ke 7).

Hasil makroskopis kelompok K1 menggambarkan kondisi kulit normal dengan permukaan kulit halus, lembap, dan tidak menunjukkan adanya sisik atau perubahan warna, sedangkan kelompok K2 menunjukkan perubahan makroskopis yang jelas berupa kekasaran, sisik halus hingga sedang, serta warna kulit yang tampak lebih pucat. Gambaran mikroskop digital memperlihatkan struktur kulit yang lebih tidak rata dan kering. Perbedaan tampilan visual ini mengonfirmasi bahwa induksi topikal dengan aseton-etanol selama tujuh hari efektif menghasilkan model kulit xerosis cutis derajat II, sehingga dapat dilakukan tahap uji terapi topikal.

5.1.3. Hasil Pengamatan Validasi Maksroskopis Jaringan Kulit Tikus Model Xerosis Cutis Derajat II

Hasil pengamatan pada kelompok K2 yang telah melalui induksi topikal aseton 70% dan etanol (1:1) selama tujuh hari, tampak perubahan morfologi kulit secara signifikan. Permukaan kulit menunjukkan adanya sisik kecil hingga sedang, dengan tekstur yang tampak kasar dan warna kulit berubah menjadi putih pucat. Karakteristik tersebut sesuai dengan skor ODS kategori 2, yang menandakan kondisi *xerosis cutis* derajat sedang. Kondisi patologis ini selanjutnya digunakan sebagai dasar untuk mengevaluasi efektivitas krim ekstrak mentimun dalam memperbaiki parameter klinis dan molekuler pada kulit.



Gambar 5.2. Makroskopis model tikus *xerosis cutis* hari ke 1 perlakuan pada tiap kelompok

Hasil pengamatan pada kelompok kontrol sehat di hari pertama perlakuan menunjukkan permukaan kulit yang halus, lembap, dan tidak menunjukkan adanya kelainan makroskopis yang

mencerminkan kulit normal, Sedangkan pada kelompok perlakuan K2, K3, K4, dan K5 menunjukkan perubahan visual yang konsisten dengan karakteristik xerosis cutis derajat II. Permukaan kulit pada kelompok ini tampak mengalami kekasaran, disertai sisik halus hingga sedang, serta perubahan warna kulit menjadi lebih kusam atau putih pucat. Perbedaan antara kelompok K1 dengan kelompok lain mengonfirmasi keberhasilan awal dari prosedur induksi dalam menghasilkan model *xerosis cutis* yang sesuai untuk pengujian terapi topikal pada kelompok perlakuan K2, K3, K4, dan K5.



Gambar 5.3. Makroskopis tikus model *Xerosis cutis* hari ke 14 tiap kelompok perlakuan.

Seluruh kelompok perlakuan menunjukkan derajat perbaikan yang bervariasi dibandingkan kondisi awal. Pada kelompok K1 (kontrol sehat), kulit tampak tetap dalam kondisi fisiologis normal, kelompok K2 (tanpa perlakuan) masih menunjukkan tampilan kulit yang sedikit kasar dengan warna yang tampak agak pucat, kelompok yang mendapat perlakuan topikal menunjukkan tanda-tanda

perbaiki struktur permukaan kulit. Khususnya pada kelompok K3 (krim ceramide 10%) dan K5 (krim ekstrak mentimun 5%), tampak bahwa permukaan kulit mengalami pemulihan yang lebih baik. Kedua kelompok ini secara visual memperlihatkan tekstur kulit yang lebih halus, serta hilangnya sisik, sehingga mendekati kondisi kulit normal seperti yang terlihat pada kelompok K1.

Kelompok K4 (krim mentimun 3%) juga menunjukkan perbaikan yang cukup jelas, meskipun belum seoptimal K3 dan K5. Hal ini menunjukkan adanya efek terapeutik dari ekstrak mentimun, yang tampaknya bersifat konsentrasi-responsif. Hasil pengamatan hari ke-14 ini menunjukkan bahwa pemberian krim, terutama krim ekstrak mentimun 5%, berkontribusi terhadap pemulihan kondisi kulit dan berpotensi menyamai efektivitas terapi topikal berbasis ceramide.

5.1.4. Hasil Analisis Kadar VEGF Dan IL-10 Jaringan Kulit Tikus Tiap Setiap Kelompok

Hasil rerata kadar VEGF dan IL-10 jaringan kulit pada tiap kelompok dengan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) disajikan pada seperti pada gambar 5.1.

Tabel 5.2. Hasil Uji normalitas, homogenitas, dan Analisis rerata kadar VEGF (ng/L) dan IL-10 (pg/mL).

Variabel	Kelompok					p
	K1 Rerata ±SD	K2 Rerata ±SD	K3 Rerata±SD	K4 Rerata±SD	K5 Rerata±SD	
Kadar VEGF (ng/L)	515,42 ± 116,72	494,29 ± 95,05	694,87 ± 180,52	522,96 ± 115,48	715,75 ± 152,65	
<i>Saphiro wilk</i>	0,314*	0,275*	0,621*	0,894*	0,994*	
<i>Levene's Test</i>						0,456*
<i>One Way Anova</i>						0,016*
Kadar IL-10 (pg/mL)	115,45 ± 26,77	120,62 ± 22,11	140,85 ± 32,42	197,86 ± 31,32	200,35 ± 43,49	
<i>Saphiro wilk</i>	0,197*	0,991*	0,888*	0,623*	0,031	
<i>Levene's Test</i>						0,668*
<i>Kruskal Wallis</i>						0,001*

Keterangan:

- **Uji Saphiro Wilk* ($p > 0,05$ = normal)
- **Levene's Test* ($p > 0,05$ = homogen)
- **One Way Anova* ($p < 0,05$) = perbedaan signifikan)
- **Kruskal Wallis* ($p < 0,05$) = perbedaan signifikan)

Hasil analisis rerata kadar VEGF lebih tinggi ditemukan pada kelompok perlakuan krim ekstrak mentimun 5% sebesar $715,75 \pm 152,65$ ng/L, diikuti oleh kelompok krim ceramide 10% sebesar $694,87 \pm 180,52$ ng/L, kemudian kelompok krim mentimun 3% sebesar $522,96 \pm 115,48$ pg/mL. Kelompok kontrol normal menunjukkan rerata kadar VEGF sebesar $515,42 \pm 116,72$ ng/L, sedangkan kelompok model xerosis cutis tanpa perlakuan memiliki kadar lebih rendah yaitu $494,29 \pm 95,05$ ng/L. Uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk* menunjukkan nilai $p > 0,05$ pada seluruh kelompok ($p = 0,314$ hingga $0,994$), menandakan distribusi data normal. Uji homogenitas *Levene's Test* juga menunjukkan nilai $p > 0,05$ ($p = 0,456$), sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *One way anova*, yang menunjukkan hasil signifikan ($p = 0,016$), artinya terdapat perbedaan

yang signifikan terhadap kadar VEGF pada semua kelompok perlakuan.



Gambar 5.4. Grafik rerata kadar VEGF pada tiap kelompok perlakuan

Pengukuran kadar IL-10, rerata lebih tinggi pada kelompok perlakuan krim ekstrak mentimun 5% sebesar $200,35 \pm 43,49$ pg/mL, kelompok perlakuan krim ekstrak mentimun 3% sebesar $197,86 \pm 31,32$ pg/mL), kelompok krim ceramide 10% sebesar $140,85 \pm 32,42$ pg/mL, kelompok model *xerosis cutis* tanpa perlakuan sebesar $120,62 \pm 22,11$ pg/mL), dan kelompok kontrol normal sebesar $115,45 \pm 26,77$ pg/mL. Data hasil uji normalitas menunjukkan kelompok perlakuan krim ekstrak mentimun 5% memiliki nilai $p = 0,031$, menandakan tidak terdistribusi normal. Analisis dilanjutkan dengan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*, yang menghasilkan nilai $p = 0,001$, menunjukkan terdapat perbedaan yang

signifikan secara statistik terhadap kadar IL-10 antar semua kelompok perlakuan.



Gambar 5.5. Kadar IL-10 pada tiap kelompok perlakuan

5.1.5. Perbandingan Kadar VEGF Jaringan Kulit Antar pasangan Kelompok Perlakuan

Grafik 5.3 memperlihatkan adanya variasi yang jelas dalam kadar VEGF antar kelompok, yang mencerminkan perbedaan respon biologis terhadap perlakuan yang diberikan. Hasil uji lanjut *Post Hoc* LSD (Tabel 5.2) menunjukkan adanya perbedaan kadar VEGF yang signifikan antara pasangan kelompok perlakuan. Perbedaan bermakna ditemukan antara kelompok K1 tikus sehat dengan K5 krim mentimun 5% ($p = 0,017$), pemberian krim mentimun 5% signifikan menyebabkan kadar VEGF lebih tinggi bahkan melampaui kadar pada kulit normal. Kelompok K2 tanpa perlakuan

juga menunjukkan perbedaan signifikan dibandingkan K3 krim ceramide 10% ($p = 0,017$) dan K5 ($p = 0,009$), kedua intervensi tersebut efektif memperbaiki defisiensi VEGF akibat induksi xerosis cutis.

Tabel 5.3. Uji *Post Hoc* LSD kadar VEGF pada tiap kelompok

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5
K1		0,789	0,031*	0,924	0,017*
K2	0,789		0,017*	0,717	0,009*
K3	0,031*	0,017*		0,038*	0,792
K4	0,924	0,717	0,038*		0,021*
K5	0,017*	0,009*	0,792	0,021*	

Keterangan: *berbeda signifikan ($p < 0,05$)

Perbedaan yang signifikan antara K3 dengan K1 ($p = 0,031$) dan K4 (krim mentimun 3%) ($p = 0,038$), serta antara K4 dan K5 ($p = 0,021$), krim ekstrak mentimun 5%, memiliki efektivitas yang signifikan lebih tinggi terhadap kadar VEGF dibandingkan kelompok kontrol sehat maupun kelompok tanpa perlakuan. Efektivitas krim mentimun 5% melebihi efek dari krim ceramide 10% sebagai terapi standar. Data grafik maupun analisis statistik secara keseluruhan mendukung hipotesis bahwa aplikasi topikal krim ekstrak mentimun, terutama pada konsentrasi tertinggi, berpotensi memperbaiki proses angiogenesis dan regenerasi kulit pada kondisi xerosis cutis derajat II.

5.1.6. Perbandingan Kadar IL-10 jaringan kulit antar dua kelompok perlakuan

Hasil analisis menggunakan uji *Mann-Whitney* (tabel 5.3) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan kadar IL-10 antar beberapa pasangan kelompok perlakuan. Perbandingan antara K1 (tikus sehat) dengan K4 (krim mentimun 3%) ($p = 0,006$) dan K5 (krim mentimun 5%) ($p = 0,004$) menunjukkan adanya peningkatan IL-10 yang signifikan setelah pemberian krim ekstrak mentimun. Demikian pula, kelompok K2 (tanpa perlakuan) menunjukkan perbedaan signifikan dengan K4 ($p = 0,004$) dan K5 ($p = 0,004$), yang mengindikasikan bahwa intervensi dengan krim mentimun pada kedua konsentrasi mampu meningkatkan ekspresi IL-10 dibandingkan kondisi patologis tanpa terapi.

Tabel 5.4. Uji *Mann-Whitney* kadar IL-10 pada tiap kelompok

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5
K1		0,522	0,109	0,006*	0,004*
K2	0,522		0,262	0,004*	0,004*
K3	0,109	0,262		0,020*	0,025*
K4	0,006*	0,004*	0,020*		0,873
K5	0,004*	0,004*	0,025*	0,873	

Keterangan: *berbeda signifikan ($p < 0,05$)

Kelompok K3 (krim ceramide 10%) juga memiliki perbedaan signifikan terhadap K4 ($p = 0,020$) dan K5 ($p = 0,025$), menunjukkan bahwa krim ekstrak mentimun konsentrasi 3% dan 5% memberikan pengaruh terhadap kadar IL-10 lebih tinggi dibandingkan krim ceramide. Hasil ini membuktikan krim ekstrak mentimun

mempengaruhi kadar IL-10 lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol sehat, kelompok tanpa perlakuan, dan bahkan dibandingkan dengan terapi konvensional berbasis ceramide. kadar IL-10 lebih tinggi menunjukkan peran potensial ekstrak mentimun sebagai agen imunomodulator topikal dalam kondisi xerosis cutis derajat II.

5.2. Pembahasan

Hasil penelitian yang tidak berbeda bermakna antara kelompok kontrol sehat dan model xerosis cutis tanpa perlakuan terhadap kadar VEGF dan IL-10, merupakan respon alami kulit dan mekanisme adaptif awal terhadap gangguan sawar. Dalam fase awal atau subakut dari xerosis cutis, tubuh dapat mempertahankan homeostasis sitokin melalui regulasi negatif pada jalur inflamasi dan angiogenik, sehingga kadar VEGF dan IL-10 belum mengalami fluktuasi ekstrem meskipun terjadi kerusakan permukaan kulit.⁶⁵ Pemeriksaan yang dilakukan pada hari ke-15 pasca induksi \memengaruhi hasil, mengingat pada periode tersebut proses inflamasi akut telah mereda dan respons kompensasi jaringan mulai mendominasi. Hal ini sejalan dengan teori bahwa pada fase penyembuhan awal kulit, terutama dalam 1-2 minggu pertama, terjadi penurunan aktivitas inflamasi pro-angiogenik seperti VEGF, disertai kestabilan relatif sitokin anti-inflamasi seperti IL-10, sebagai bagian dari upaya mencegah inflamasi kronis dan mendukung regenerasi jaringan. Mekanisme ini memungkinkan jaringan

mempertahankan keseimbangan antara perbaikan struktur kulit dan pencegahan kerusakan lebih lanjut akibat inflamasi berlebihan.⁶⁶

Penelitian menunjukkan bahwa pada gangguan sawar kulit non-infeksius, seperti xerosis derajat ringan hingga sedang, ekspresi VEGF dan IL-10 dapat bersifat fluktuatif dan adaptif, tidak langsung menurun secara drastis kecuali terjadi inflamasi sistemik atau kerusakan epidermal yang lebih luas. Ini dapat menjelaskan mengapa kelompok K2, meskipun mengalami induksi xerosis cutis, tetap menunjukkan kadar VEGF dan IL-10 yang tidak berbeda bermakna dibandingkan kulit sehat (K1).⁶⁷ Secara klinis kelompok model xerosis cutis tanpa perlakuan dibandingkan kelompok kontrol sehat menyebabkan kadar VEGF lebih rendah. VEGF merupakan faktor pertumbuhan yang memicu angiogenesis dan peningkatan permeabilitas vaskular. Pada xerosis cutis, kerusakan sawar kulit memicu respon inflamasi awal yang biasanya meningkatkan VEGF. Namun, pada fase subakut (sekitar hari ke-15 pasca induksi), respon angiogenik dapat menurun karena stimulasi awal telah mereda dan proses perbaikan jaringan masuk ke fase maturasi, sehingga ekspresi VEGF turun.⁶⁶ Penurunan ini juga bisa disebabkan oleh berkurangnya stimulus hipoksia lokal karena perbaikan parsial mikrovaskulature, serta adanya mekanisme penghambatan oleh sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 yang mengurangi sinyal pro-angiogenik.⁶⁸ Perbandingan kelompok model xerosis cutis tanpa perlakuan dibandingkan kelompok kontrol sehat menyebabkan kadar lebih tinggi secara klinis. IL-10 adalah sitokin anti-inflamasi yang berperan

mengendalikan respon imun berlebihan dan melindungi jaringan dari kerusakan inflamasi. Pada xerosis cutis, meskipun tidak ada perlakuan, aktivasi keratinosit dan sel imun dermal dapat memicu peningkatan IL-10 sebagai mekanisme kompensasi untuk menekan inflamasi kronis. Kadar IL-10 yang lebih tinggi dibanding kontrol sehat mencerminkan adaptasi jaringan dalam mempertahankan homeostasis sitokin, khususnya pada fase peralihan dari inflamasi akut menuju fase resolusi, guna mencegah kerusakan lanjutan pada stratum korneum yang sudah rapuh.⁶⁹

Pada model hewan, faktor variabilitas biologis antar individu dan durasi induksi yang masih dalam rentang 7-14 hari dapat menyebabkan respons sitokin yang belum sepenuhnya menurun secara tajam. Studi lain juga menekankan bahwa pada kulit yang mengalami stres lingkungan (seperti paparan kimiawi ringan), sel keratinosit dapat tetap mempertahankan ekspresi sitokin antiinflamasi sebagai mekanisme pertahanan awal.⁷⁰

Hasil penelitian dengan krim ekstrak mentimun konsentrasi 5%, memiliki efektivitas yang sebanding bahkan cenderung lebih unggul dibandingkan krim ceramide 10%, baik dalam meningkatkan kadar VEGF maupun IL-10. VEGF merupakan faktor utama dalam proses angiogenesis dan pemulihan struktur vaskular pada kulit yang mengalami kerusakan. Pada kondisi xerosis cutis, defisiensi VEGF terjadi akibat gangguan sawar kulit dan stres oksidatif, yang menyebabkan hambatan dalam proses regenerasi jaringan. Kelompok model xerosis tanpa perlakuan menunjukkan

kadar VEGF terendah, sedangkan kelompok krim mentimun 5% memiliki kadar VEGF tertinggi bahkan melebihi kelompok krim ceramide 10%. Peningkatan kadar VEGF oleh kandungan flavonoid, vitamin C, dan asam caffeic dalam mentimun yang diketahui menstimulasi ekspresi HIF-1 α dan jalur PI3K/Akt, yang meningkatkan transkripsi gen VEGF.^{71,72} Penelitian menunjukkan bahwa senyawa antioksidan dalam mentimun mampu mengurangi ROS, sehingga mencegah inhibisi sintesis VEGF yang biasa terjadi dalam kondisi stres oksidatif kronis.⁷³

Kelompok krim ekstrak mentimun 3% (K4) menyebabkan kadar IL-10 lebih tinggi dibandingkan kontrol negatif dapat dikaitkan dengan kandungan vitamin C dan flavonoid yang, meskipun dalam konsentrasi rendah, mampu mengaktivasi jalur Nrf2–HO-1 secara terbatas. Aktivasi jalur ini berperan dalam menurunkan stres oksidatif dan merangsang produksi IL-10 secara moderat. Sejalan dengan temuan sebelumnya, dosis rendah antioksidan dapat memberikan efek protektif terhadap sel keratinosit melalui penghambatan jalur NF- κ B, sehingga mengurangi inflamasi dan memungkinkan terjadinya peningkatan IL-10.⁶⁸ Namun, karena konsentrasi bioaktif yang digunakan belum mencapai tingkat optimal, aktivasi ini tidak berlangsung maksimal, sehingga peningkatan IL-10 yang dihasilkan relatif terbatas. Pada krim ekstrak mentimun 3% (K4), meskipun mengandung antioksidan seperti vitamin C, flavonoid, dan asam kafeat, jumlahnya kemungkinan belum mencapai ambang biologis yang diperlukan untuk mengaktivasi jalur HIF-1 α dan PI3K/Akt secara optimal dua jalur utama

yang berperan dalam meningkatkan transkripsi gen VEGF. Kondisi ini menyebabkan stimulasi VEGF pada K4 lebih rendah dibandingkan kelompok krim ceramide 10% (K3). Dosis bioaktif yang suboptimal membuat kapasitas stimulasi angiogenesis menjadi terbatas, mekanisme kerja K4 cenderung berfokus pada efek antiinflamasi ringan melalui peningkatan IL-10, dibandingkan pada pemulihan struktur vaskular kulit dan terdapat kemungkinan antagonistic effect pada dosis rendah, di mana antioksidan menekan kadar ROS terlalu cepat sehingga melemahkan sinyal hipoksia yang diperlukan untuk menginduksi VEGF, sesuai dengan konsep *ROS as signaling molecules*.⁷⁴ Kombinasi faktor-faktor tersebut membuat K4 kurang efektif dalam meningkatkan VEGF dibandingkan K3, meskipun memiliki potensi modulasi inflamasi yang lebih baik.

Ceramide berperan dalam memperbaiki hidrasi dan fungsi sawar kulit, mekanismenya lebih bersifat struktural dan tidak secara langsung menstimulasi jalur angiogenik.⁷⁵ Hal ini menjelaskan mengapa peningkatan VEGF pada kelompok K3 masih berada di bawah kelompok K5. Krim mentimun tidak hanya memperbaiki sawar kulit, tetapi juga memberikan stimulasi biologis yang lebih dalam melalui jalur molekuler.¹⁷

Hasil penelitian pada krim mentimun 5% juga menunjukkan peningkatan kadar IL-10 lebih tinggi dari kelompok ceramide. Flavonoid dan vitamin C dalam mentimun diketahui mengaktivasi jalur Nrf2–ARE yang berperan dalam menurunkan stres oksidatif dan inflamasi melalui penghambatan aktivasi NF- κ B, serta meningkatkan ekspresi IL-10 secara

langsung.⁷⁶⁻⁷⁹ Mekanisme ini tidak dimiliki oleh ceramide, sehingga menjelaskan perbedaan signifikan kadar IL-10 antara kedua kelompok tersebut.

Secara makroskopis, perbaikan permukaan kulit pada kelompok K5 setara dengan kelompok K3. Mikroskop digital menunjukkan permukaan kulit yang lebih rata, lembap, dan bebas sisik pada kedua kelompok tersebut. Namun, hanya kelompok K5 yang menunjukkan perbaikan molekuler yang signifikan secara paralel, memperkuat klaim bahwa krim mentimun 5% memberikan efek terapeutik yang menyeluruh, baik secara klinis maupun molekuler. Berdasarkan data klinis, dan molekuler, krim ekstrak mentimun 5% terbukti memiliki potensi terapeutik yang setara bahkan lebih baik dibandingkan krim ceramide 10% dalam penanganan xerosis cutis derajat II. Keunggulan ini didukung oleh aktivitas biologis mentimun yang mencakup efek antioksidan, antiinflamasi, dan proangiogenik melalui jalur HIF-1 α dan Nrf2, yang tidak ditemukan dalam mekanisme kerja ceramide.^{78,79}

Temuan ini sejalan dengan laporan bahwa vitamin C dan flavonoid mampu menginduksi ekspresi VEGF melalui peningkatan stabilitas HIF-1 α pada sel keratinosit yang terpapar stres oksidatif,⁸⁰ serta aktivasi jalur Nrf2–HO-1 oleh senyawa fenolik dapat menekan inflamasi dan meningkatkan produksi IL-10 pada model kulit kering.⁸¹ Kombinasi efek proangiogenik dan antiinflamasi ini menjadikan krim mentimun 5% memiliki profil kerja yang lebih komprehensif dibandingkan ceramide, yang mekanismenya

terbatas pada perbaikan fungsi sawar kulit tanpa stimulasi signifikan pada regenerasi vaskular atau modulasi sitokin antiinflamasi.

Terdapat beberapa keterbatasan pada penelitian ini dimana rentang waktu induksi xerosis cutis selama 7 hari, serta durasi pemberian krim selama 14 hari, belum cukup untuk menciptakan perbedaan yang tajam dan progresif dalam kadar VEGF dan IL-10, terutama pada kelompok kontrol sehat (K1) dan kelompok tanpa perlakuan (K2). Durasi pemberian dan pemeriksaan kurang dari 14 hari dapat dilakukan dengan harapan kadar VEGF dan IL-10 memiliki perbedaan nilai yang tajam dan signifikan. Induksi model xerosis cutis derajat II menghasilkan kerusakan sawar kulit yang bersifat sedang (subakut), tanpa adanya infeksi atau kerusakan dermis mendalam. Pada kondisi seperti ini, perbedaan ekspresi VEGF dan IL-10 mungkin tidak cukup ekstrem antar kelompok. Hal ini menjadi alasan mengapa kelompok K1 dan K2 tidak menunjukkan perbedaan signifikan, padahal secara visual terdapat perubahan morfologi kulit. Keterbatasan data klinis *in vivo* terhadap aplikasi manusia, walaupun model tikus digunakan secara luas sebagai pendekatan awal, hasil ini belum dapat langsung diterapkan pada manusia karena perbedaan ketebalan kulit, komposisi lipid, dan respons imun antar spesies.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa:

- a. Pemberian krim ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) berpengaruh terhadap peningkatan kadar VEGF dan IL-10 pada tikus Wistar betina model xerosis cutis derajat II akibat induksi aseton dan etanol.
- b. Pemberian krim ekstrak mentimun 3% (K4) dan 5% (K5) meningkatkan kadar VEGF dibandingkan kelompok kontrol (K2), dengan peningkatan paling signifikan pada kelompok K5 (rerata 715,75 pg/mL; $p = 0,009$ terhadap K2). Kadar VEGF pada K5 lebih tinggi dari kelompok ceramide 10% (K3).
- c. Pemberian krim ekstrak mentimun pada konsentrasi 3% dan 5% lebih tinggi terhadap kadar IL-10 secara signifikan, dengan rerata tertinggi pada kelompok K5 (200,35 pg/mL; $p < 0,05$ dibandingkan K2 dan K3).
- d. Pemberian krim ekstrak mentimun pada konsentrasi 3% dan 5% lebih tinggi terhadap kadar IL-10 secara signifikan, dengan rerata tertinggi pada kelompok K5 (200,35 pg/mL; $p < 0,05$ dibandingkan K2 dan K3).

6.2. Saran

- a. Penelitian selanjutnya mempersingkat durasi pemberian dan pemeriksaan kurang dari 14 hari agar kadar VEGF dan IL-10 memiliki perbedaan nilai yang tajam dan signifikan.

- b. Penggunaan model xerosis dengan derajat kerusakan lebih berat atau melibatkan paparan berulang terhadap faktor iritan, untuk menghasilkan kerusakan sawar kulit yang lebih dalam dan merangsang respon inflamasi maupun angiogenik yang lebih nyata, sehingga ekspresi biomarker dapat lebih jelas terdeteksi.
- c. Melakukan uji lanjutan pada model kulit manusia eks vivo atau uji klinis terbatas pada subjek manusia, guna menilai efektivitas dan keamanan krim ekstrak mentimun secara langsung, mengingat perbedaan fisiologis antara kulit tikus dan manusia dalam hal struktur, fungsi sawar, dan respon imun.



DAFTAR PUSTAKA

1. Torshina IE. Xerosis: from pathogenesis to solving practical problems. *Vestn Dermatol Venerol*. 2024 Dec 15;100(6):81–91.
2. Augustin M, Wilsmann- Theis D, Körber A, Kerscher M, Itschert G, Dippel M, et al. Diagnosis and treatment of xerosis cutis – a position paper. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2019 Nov 18;17(S7):3–33.
3. Insanu M, Rizaldy D, Silviani V, Fidrianiy I. Chemical Compounds and Pharmacological Activities of Cucumis genus. *Biointerface Res Appl Chem*. 2021 Apr 27;12(1):1324–34.
4. Sahu T, Sahu J. Cucumis sativus (Cucumber): A Review on Its Pharmacological Activity. *Journal of Applied Pharmaceutical Research* [Internet]. 2015;(1):4–9. Available from: www.japtronline.com
5. Kusumaningrum AA, Widayati RI. Efektivitas Macadamia Oil 10% dalam Pelembab pada Kulit Kering. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 2017;6(2):347–56.
6. Gimenez-Arnau AM. Xerosis Means “Dry Skin”: Mechanisms, Skin Conditions, and Its Management. In: *Filaggrin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 235–49.
7. Wise LM, Stuart GS, Jones NC, Fleming SB, Mercer AA. Orf virus IL-10 and VEGF-E act synergistically to enhance healing of cutaneous wounds in mice. *J Clin Med*. 2020 Apr 1;9(4).
8. Stanca Melincovici C, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol* [Internet]. 2018;59(2):455–67. Available from: <http://www.rjme.ro/>
9. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, Fear MW, Wood FM. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines*. 2020 May 1;8(5).
10. Bernardini C, Zannoni A, Bertocchi M, Tubon I, Fernandez M, Forni M. Water/ethanol extract of Cucumis sativus L. fruit attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory response in endothelial cells. *BMC Complement Altern Med*. 2018 Jun 25;18(1).
11. Lacy F, Ziemer C. Xerosis Cutis in the Aging Population: an Approach to Diagnosis and Treatment. *Curr Geriatr Rep*. 2020 Dec 11;9(4):206–9.
12. Barcelos RCS, de Mello-Sampayo C, Antoniazzi CTD, Segat HJ, Silva H, Veit JC, et al. Oral supplementation with fish oil reduces dryness and pruritus

- in the acetone-induced dry skin rat model. *J Dermatol Sci*. 2015 Sep;79(3):298–304.
13. Moniaga CS, Tominaga M, Takamori K. Mechanisms and management of itch in dry skin. Vol. 100, *Acta Dermato-Venereologica*. Medical Journals/Acta D-V; 2020. p. 10–21.
 14. Lee WJ, Shim WS. Cutaneous Neuroimmune Interactions of TSLP and TRPV4 Play Pivotal Roles in Dry Skin-Induced Pruritus. *Front Immunol*. 2021 Dec 2;12.
 15. Amani T, Surenthar M, Shanmugam R. Anti-inflammatory and Antioxidant Activity of Cucumis sativus and Citrus macroptera Herbal Formulation: An In-Vitro Study. *Cureus*. 2024 Jan 8;
 16. Jadhav SA, Gachande SD, Jadhav DS, Gangurde MS. Formulation And Evaluation Of Herbal Face Gel Using Cucumber Fruit Extract. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES* [Internet]. 2024;2:1–9. Available from: <https://www.ijpsjournal.com>
 17. Nugroho AM, Elfiah U, Normasari R. Pengaruh Gel Ekstrak dan Serbuk Mentimun (Cucumis sativus) terhadap Angiogenesis pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat IIB pada Tikus Wistar. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*. 2016 Sep;(3).
 18. Belvedere R, Novizio N, Morello S, Petrella A. The combination of mesoglycan and VEGF promotes skin wound repair by enhancing the activation of endothelial cells and fibroblasts and their cross-talk. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).
 19. Chen Y, Tai Z, Zhu C, Yu Q, Zhu Q, Chen Z. Vascular Endothelial Growth Factor A VEGFA Inhibition: An Effective Treatment Strategy for Psoriasis. Vol. 25, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
 20. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *Journal of Experimental Medicine*. 2020 Jan 6;217(1).
 21. Sun ZL, Feng Y, Zou ML, Zhao BH, Liu SY, Du Y, et al. Emerging Role of IL-10 in Hypertrophic Scars. Vol. 7, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2020.
 22. Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, Kersch M, Itschert G, Dippel M, et al. Diagnosis and treatment of xerosis cutis – a position paper. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2019 Nov 1;17(S7):3–33.
 23. Mekić S, Jacobs LC, Gunn DA, Mayes AE, Ikram MA, Pardo LM, et al. Prevalence and determinants for xerosis cutis in the middle-aged and elderly population: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Oct 1;81(4):963-969.e2.

24. Nagata K, Nishiyama C. IL-10 in mast cell-mediated immune responses: Anti-inflammatory and proinflammatory roles. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2021.
25. Lee HJ, Hong YJ, Kim M. Angiogenesis in chronic inflammatory skin disorders. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2021.
26. Nasrallah N Al, Wiese BM, Sears CR. Xeroderma Pigmentosum Complementation Group C (XPC): Emerging Roles in Non-Dermatologic Malignancies. Vol. 12, Frontiers in Oncology. Frontiers Media S.A.; 2022.
27. Barcelos RCS, de Mello-Sampayo C, Antoniazzi CTD, Segat HJ, Silva H, Veit JC, et al. Oral supplementation with fish oil reduces dryness and pruritus in the acetone-induced dry skin rat model. J Dermatol Sci. 2015 Sep 1;79(3):298–304.
28. Ouyang W, O'Garra A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from Basic Science to Clinical Translation. Vol. 50, Immunity. Cell Press; 2019. p. 871–91.
29. Głuszak P, Winkel K, Dzieciatkowska M, Grzejda M, Ignasiak A, Kurzyca J, et al. Xerosis as the toxicity of novel anti-cancer therapies — pathophysiology and management. Forum Dermatologicum. 2023 Jun 29;9(2):50–5.
30. Augustin M, Berardesca E, Blume-Peytavi U, Elsner P, Scafa D, Schmeel LC, et al. Managing dry skin in patients with comorbidities or with advanced age: unmet needs and roles for products containing potential emollient-plus ingredients. Vol. 35, Journal of Dermatological Treatment. Taylor and Francis Ltd.; 2024.
31. Skayem C, Bouaziz JD, Taieb C, Demessant-Flavigny AL, Le Floc'h C, Seite S, et al. Impact of xerosis cutis, with or without skin disease, on health-related quality of life: A prospective study. Vol. 38, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. John Wiley and Sons Inc; 2024. p. e476–7.
32. KRM S. Origin, Distribution, Taxonomy, Botanical Description, Genetics, Genetic Diversity And Breeding Of Cucumber (Cucumis sativus L.). International Journal of Development Research [Internet]. 2023 Feb;13(02):61542–59. Available from: <https://doi.org/10.37118/ijdr.26219.02.2023>
33. Aryani F, Rustianti S, Purwanto A, Fakultas D, Unihaz Bengkulu P, Mahasiswa), et al. Budidaya Tanaman Mentimun (Cucumis Sativus.L) Pada Media Tanam Arang Sekam BAKAR. 2022;5(1). Available from: <http://jurnal.umb.ac.id/index.php/>

34. Shruti K, Dighole S, Alfisha M. Evaluation Of Moisturizing Cream By Using Cucumber Extract. 2024; Available from: <https://doi.org/10.36713/epra2016>
35. Chauhan L, Gupta S. Creams: A Review on Classification, Preparation Methods, Evaluation and its Applications. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2020 Oct 15;10(5-s):281–9.
36. Hagavane S, Sonawane S, Katkale A, Kunde V. Review on cream as topical drug delivery system [Internet]. Vol. 7, *International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* www.pharmacyjournal.in-2022. 2022. Available from: www.pharmacyjournal.in
37. Butarbutar MET, Chaerunisaa AY. Peran Pelembab dalam Mengatasi Kondisi Kulit Kering. *Majalah Farmasetika*. 2020 Oct 21;6(1).
38. Nadeak BY, Made Birawan I. The Selection of Moisturizer for Treatment of Atopic Dermatitis. Vol. 5, *Medical Journal: Jurnal Berkala Ilmiah Kedokteran*. 2022.
39. Damayanti, Putri NS, Triesayuningtyas DC, Firdausi H, Astindari, Indranarum T, et al. The correlation between comorbid factors and xerosis cutis in elderly. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2023;33(2):507–12.
40. Chen JC, Ko JC, Taso YC, Cheng HH, Chen TY, Yen TC, 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 Mar 1;106(3–4):154–68.
41. Owolabi JO, Fabiyi OS, Adelakin LA, Ekwerike MC. Effects of skin lightening cream agents - hydroquinone and kojic acid, on the skin of adult female experimental rats. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:283–9.
42. Masson-Meyers DS, Andrade TAM, Caetano GF, Guimaraes FR, Leite MN, Leite SN, et al. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. Vol. 101, *International Journal of Experimental Pathology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 21–37.
43. Ritter CG. Xerosis. In: *Dermatology in Public Health Environments*. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 1827–38.
44. Patel SA, Nilsson MB, Le X, Cascone T, Jain RK, Heymach J V. Molecular Mechanisms and Future Implications of VEGF/VEGFR in Cancer Therapy. Vol. 29, *Clinical Cancer Research*. American Association for Cancer Research Inc.; 2023. p. 30–9.
45. Johnson KE, Wilgus TA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014 Oct;3(10):647–61.

46. Wei H, Li B, Sun A, Guo F. Interleukin-10 Family Cytokines Immunobiology and Structure. In 2019. p. 79–96.
47. Ouyang W, O'Garra A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from Basic Science to Clinical Translation. Vol. 50, Immunity. Cell Press; 2019. p. 871–91.
48. Yu H, Lin L, Zhang Z, Zhang H, Hu H. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. Vol. 5, Signal Transduction and Targeted Therapy. Springer Nature; 2020.
49. Wang X, Bove AM, Simone G, Ma B. Molecular Bases of VEGFR-2-Mediated Physiological Function and Pathological Role. Vol. 8, Frontiers in Cell and Developmental Biology. Frontiers Media S.A.; 2020.
50. Adiputra IMS, Asnawati Munthe S, Ari Tania PO, Budiastutik I, Faridi A, Fitria Rahmiati B, et al. Metodologi Penelitian Kesehatan. Watrianthos R, Simarmata J, editors. Vol. 1. Denapasar: Yayasan Kita Menulis; 2021.
51. Wilsya M, Agustin Y. Optimasi Formula Gel Ekstrak Mentimun(*Cucumis sativus*) Sebagai Pelembab Kulit dengan Variasi Tragakan dan Metil Ester Sulfonat (MES). Jurnal Medika Malahayati. 2023;7(1):553.
52. Puspitasari I, Tivani I, Purwantiningrum H, Kunci K. Formulasi dan Uji Sifat Fisik Krim Anti Acne Ekstrak Buah Asam Jawa (*Tamarindus indica* L.), Mentimun (*Cucumis sativus* L.) dan Kombinasinya. parapemikir - Jurnal Ilmiah Farmasi [Internet]. 2020; Available from: <http://ejournal.poltektegal.ac.id/index.php/parapemikir>
53. Suparwi AD, Yanti EL, Harlisa P, Thomas S. Topical application of Acetone and ethanol causes grade II Xerosis cutis in which is commonly found in the elderly , atopic individuals , and patients with chronic skin acetone-ether , pure acetone , and sodium lauryl sulfate (SLS) combinations in induc. :4–7.
54. Abriyani E, Solihat S, Nurapni D, Farmasi F, Buana Perjuangan Karwang U. Literature Riview Artikel Identifikasi Kadar Flavonoid Total dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis. 2024;5(1).
55. Dzakwan M, Priyanto W. Peningkatan Kelarutan Fisetin Dengan Teknik Kosolvensi. 2019;8(2):2019–24. Available from: <http://ejournal.poltektegal.ac.id/index.php/parapemikir>
56. Sinurat JP, Purba N, Marbun RAT. Uji Senyawa Flavonoid Total dari Ekstrak Etanol Herba Binara (*Artemisia annua*) Menggunakan High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Tahun 2019. Jurnal Farmasimed (JFM). 2019 Oct 31;2(1):16–20.
57. Fluhr JW, Alexis AF, Andriessen A, Ferero Barrios OL, Bjerring P, Foley P, et al. A global perspective on the treatment and maintenance of mature skin using gentle cleansers and moisturizers. International Journal of Dermatology. John Wiley and Sons Inc; 2024.

58. PT. Derma Elok Farma. Base Cream - Material Safety Data Sheet. PT. Derma Elok Farma; 2025.
59. Hyundai Bioland, PT. Menjangan Sakti (Mensa Group). Technical Data Sheet – Cucumber Extract. Hyundai Bioland; 2025.
60. Mardikasari SA, Akib N, Suryani S. Formulasi Dan Uji Stabilitas Krim Asam Kojat Dalam Pembawa Vesikel ETOSOM. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 2020 Aug 31;24(2):49–53.
61. Tari M, Indriani O, Studi PS, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan F, Palembang A. Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Krim Ekstrak Sembung Rambat (*Mikania micrantha* Kunth). 2023;15(1):126. Available from: <https://jurnal.stikes-aisyiyah-palembang.ac.id/index.php/Kep/article/view/>
62. 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(1):2598–2095.
63. Weber TM, Kausch M, Rippke F, Schoelermann AM, Filbry AW. Treatment of xerosis with a topical formulation containing glyceryl glucoside, natural moisturizing factors, and ceramide. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2012;5(8):29–39.
64. Invitrogen Corporation. Tissue Homogenization Procedures for use with ELISA Rat tissues Procedure for preparing tissue homogenates made from rat skin [Internet]. Available from: www.invitrogen.com
65. Fluhr JW, Muguët V, Christen-Zaech S. Restoring Skin Hydration and Barrier Function: Mechanistic Insights Into Basic Emollients for Xerosis Cutis. *Int J Dermatol*. 2025 Jun 1;64(S1):5–12.
66. Adnan SB, Maarof M, Fauzi MB, Md Fadilah NI. Antimicrobial Peptides in Wound Healing and Skin Regeneration: Dual Roles in Immunity and Microbial Defense. *Int J Mol Sci*. 2025;26(13):5920.
67. Maarouf M, Maarouf CL, Yosipovitch G, Shi VY. The impact of stress on epidermal barrier function: an evidence-based review. Vol. 181, *British Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 1129–37.
68. Zhao H, Wu L, Yan G, Chen Y, Zhou M, Wu Y, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2021;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5>
69. Kulkarni OP, Lichtnekert J, Anders HJ, Mulay SR. The Immune System in Tissue Environments Regaining Homeostasis after Injury: Is “Inflammation” Always Inflammation? *Mediators Inflamm*. 2016;2016(Figure 1).

70. Pondeljak N, Lugović-Mihić L. Stress-induced Interaction of Skin Immune Cells, Hormones, and Neurotransmitters. Vol. 42, Clinical Therapeutics. Excerpta Medica Inc.; 2020. p. 757–70.
71. Saini S, Tuli HS, Saini R V., Saini AK, Sak K, Kaur D, et al. Flavonoid-Mediated Suppression of Tumor Angiogenesis: Roles of Ang-Tie/PI3K/AKT. Vol. 31, Pathophysiology. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024. p. 596–607.
72. Ma EZ, Khachemoune A. Flavonoids and their therapeutic applications in skin diseases. Vol. 315, Archives of Dermatological Research. Institute for Ionics; 2023. p. 321–31.
73. Al-Harbi LN, Pandurangan SB, Al-Dossari AM, Shamlan G, Salamatullah AM, Alshatwi AA, et al. Beta vulgaris rubra L. (beetroot) peel methanol extract reduces oxidative stress and stimulates cell proliferation via increasing VEGF expression in H₂O₂ induced oxidative stressed human umbilical vein endothelial cells. Genes (Basel). 2021 Sep 1;12(9).
74. Poljsak B, Šuput D, Milisav I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: When to use the synthetic antioxidants. Oxid Med Cell Longev. 2013;2013.
75. Li Q, Fang H, Dang E, Wang G. The role of ceramides in skin homeostasis and inflammatory skin diseases. Vol. 97, Journal of Dermatological Science. Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 2–8.
76. Tonelli C, Chio IIC, Tuveson DA. Transcriptional Regulation by Nrf2. Antioxid Redox Signal. 2018;29(17):1727–45.
77. Gęgotek A, Skrzydlewska E. The role of transcription factor Nrf2 in skin cells metabolism. Vol. 307, Archives of Dermatological Research. Springer Verlag; 2015. p. 385–96.
78. Bernardini C, Zannoni A, Bertocchi M, Tubon I, Fernandez M, Forni M. Water/ethanol extract of Cucumis sativus L. fruit attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory response in endothelial cells. BMC Complement Altern Med. 2018 Jun 25;18(1).
79. Amani T, Surenthar M, Shanmugam R. Anti-inflammatory and Antioxidant Activity of Cucumis sativus and Citrus macroptera Herbal Formulation: An In-Vitro Study. Cureus. 2024 Jan 8;
80. Zhao L, Wang J, Zhang Y, Wang L, Yu M, Wang F. Vitamin C decreases VEGF expression levels via hypoxia-inducible factor-1 α dependent and independent pathways in lens epithelial cells. Mol Med Rep. 2020;22(1):436–44.
81. Saha S, Buttari B, Panieri E, Profumo E, Saso L. An Overview of Nrf2 Signaling Pathway and Its Role in Inflammation. Molecules. 2020;25(22):1–31.