

**PENGARUH KRIM KOMBINASI MINYAK JOJOBA DAN
MINYAK ALPUKAT TERHADAP KADAR *HYALURONIC
ACID* DAN *AQUAPORIN-3*
(Studi Eksperimental pada Model Tikus *Xerosis cutis*)**

Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister (S2)



Magister Ilmu Biomedik

Ghea Kartika Putri Rischa

MBK.24.23.010447

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

TESIS

**PENGARUH KRIM KOMBINASI MINYAK JOJOBA DAN MINYAK
ALPUKAT TERHADAP KADAR *HYALURONIC ACID* DAN
*AQUAPORIN-3 (AQP3)***
(Studi Eksperimental pada Model Tikus Wistar *Xerosis cutis*)

disusun oleh

Ghea Kartika Putri Rischa
MBK.24.23.010447

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

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof.Dr. Dra. Atina Hussana, M,Si, Apt
NIK.210.198047

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

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung

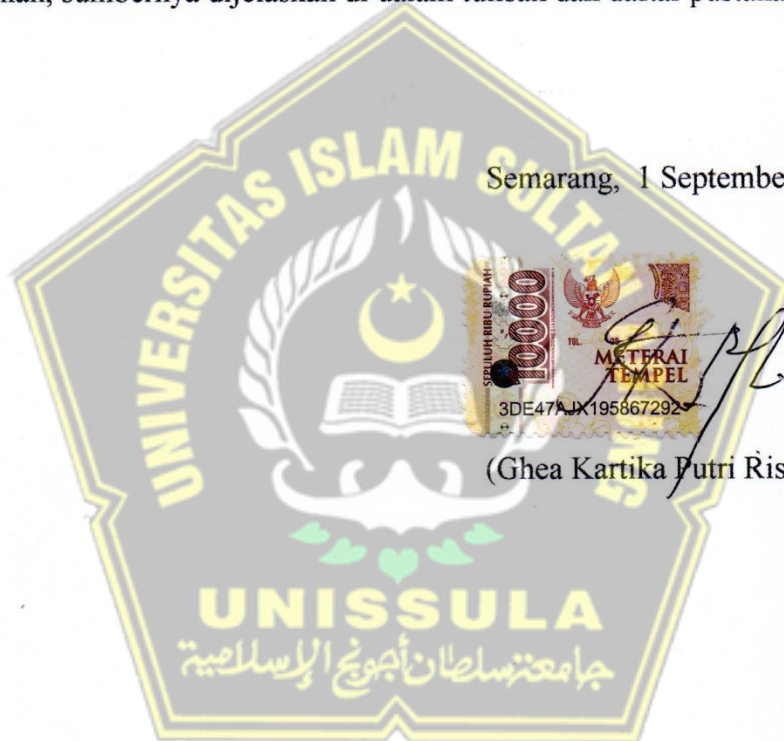


Dr. dr. Eko Setiawan Sp.B, FINACS
NIP.210.123.106

PERNYATAAN

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

Semarang, 1 September 2025



RIWAYAT HIDUP

A. Identitas Diri

Nama : dr. Ghea Kartika Putri Rischa
Tempat/ Tanggal : Semarang, 25 Juli 1994
Lahir
Jenis Kelamin : Perempuan
Agama : Islam
Status Pernikahan : Menikah
Alamat : Jl. Banowati Raya No. 35 RT 02 RW 05, Kel.
Bulu Lor, Kec. Semarang Utara

B. Riwayat Pendidikan

SDN Bulu 01-02 Semarang Tahun Lulus 2006
SMP Negeri 25 Semarang Tahun Lulus 2009
SMA Negeri 1 Semarang (Jurusan IPA) Tahun Lulus 2012
S1 Universitas Islam Sultan Agung Semarang Tahun Lulus 2016
Fakultas Kedokteran
Profesi Dokter Universitas Islam Sultan Agung Tahun Lulus 2018
Semarang Fakultas Kedokteran
Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran 2024-Sekarang
Universitas Islam Sultan Agung Semarang

C. Riwayat Keluarga

Suami : dr. Ardiman Destyone Putra
Anak : Rania Makayla Risjman
Sabrina Maydeena Risjman
Orangtua : Gurun Risyad Moko, SH, SE, MM
Indriani Dyah Kusumo Wurdianti, SH, MM

KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga penyusun dapat menyelesaikan penyusunan tesis dengan judul **“PENGARUH KRIM KOMBINASI MINYAK JOJOBA DAN MINYAK ALPUKAT TERHADAP KADAR *HYALURONIC ACID* DAN *AQUAPORIN-3* (Studi Eksperimental pada Model Tikus *Xerosis cutis*)”**

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

1. Prof. Dr. H. Gunarto, S.H., M.Hum. selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung beserta para wakil rektor yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh dan menyelesaikan Pendidikan Magister Ilmu Biomedik
2. Dr. dr. Setyo Trisnadi, S.H., Sp. F Selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti pendidikan Program Magister Ilmu Biomedik
3. Dr. dr. Eko Setiawan, Sp. B, FINACS. Selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti pendidikan Program Magister Ilmu Biomedik
4. Prof. Dr. Dra. Atina Hussaana, M.Si., Apt yang telah memberikan waktu, saran dan dorongan serta semangat dalam penyusunan tesis ini.
5. Dr. dr. Danis Pertiwi, M, Si., Sp. PK. yang telah memberikan waktu, saran dan dorongan serta semangat dalam penyusunan tesis ini.

6. Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes. yang telah memberikan saran dan dorongan semangat dalam penyusunan tesis ini
7. Prof. Dr. dr. Prasetyowati Subchan, Sp. D.V.E, Subsp. D.K.E, FINSADV, FAADV. yang telah memberikan saran dan dorongan semangat dalam penyusunan tesis ini
8. Seluruh Dosen Pengajar dan seluruh Staff Prodi Magister Ilmu Biomedik, Lab IBL UNISSULA yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu, memberikan doa dan semangat dalam penyusunan tesis ini
9. Kedua Orang tua Gurun Risyad Moko, SH, SE, MM dan Indriani Dyah Kusumo W, SH,MM, dan Suami dr. Ardiman Destyone Putra serta kedua anak penyusun Rania makayla Risjman dan Sabrina Maydeena Risjman yang selalu mendukung dan memberikan doa sehingga tesis ini dapat terselesaikan
10. Seluruh Pihak yang terlibat dalam penyusunan tesis ini yang tidak dapat saya sebutkan satu per Satu

Manusia tidak luput dari kesalahan karena tidak ada manusia yang sempurna di dunia ini, untuk itu penyusun berharap dengan semua kekurangan dalam penulisan tesis ini, tetap dapat memberikan manfaat bagi penyusun, Prodi Ilmu Magister Biomedik FK UNISSULA, serta semua pihak yang berkepentingan.

Akhir kata semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmatNya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Mei 2025

Ghea Kartika Putri Rischa

ABSTRAK

Latar Belakang: *Xerosis cutis* merupakan gangguan kulit berupa kekeringan akibat penurunan kadar *hyaluronic acid* (HA) dan *aquaporin-3* (AQP3). Terapi urea efektif tetapi dapat menimbulkan iritasi, sehingga dibutuhkan alternatif alami yang lebih aman. Minyak alpukat memperbaiki lapisan lipid kulit, sedangkan minyak jojoba menyerupai sebum dan meningkatkan hidrasi. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh krim tunggal dan kombinasi minyak alpukat serta jojoba terhadap kadar HA dan AQP3 pada model tikus *xerosis cutis*.

Metode: Penelitian eksperimental dengan desain *post-test only control group* ini menggunakan 35 ekor tikus Wistar betina yang dibagi menjadi tujuh kelompok: kontrol sehat, kontrol negatif, kontrol positif (urea 10%), jojoba 7,5%, alpukat 20%, kombinasi jojoba 7,5% + alpukat 20%, dan kombinasi jojoba 3,75% + alpukat 10%. Induksi *xerosis* dilakukan dengan SLS 5% selama 9 hari, diikuti pemberian krim perlakuan topikal 200 mg dua kali sehari selama 14 hari. Kadar HA dan AQP3 diukur dengan metode ELISA dari jaringan kulit tikus. Analisis statistik dilakukan dengan uji ANOVA dilanjutkan uji *post hoc* Tukey untuk kadar HA, sedangkan kadar AQP3 dianalisis menggunakan uji Kruskal-Wallis yang dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney.

Hasil: Rerata kadar HA tertinggi diperoleh pada kombinasi jojoba 7,5% + alpukat 20% ($597,78 \pm 87,10$ ng/L) dan terendah pada kontrol negatif ($214,32 \pm 115,89$ ng/L), dengan perbedaan bermakna antar kelompok ($p < 0,001$). Rerata kadar AQP3 tertinggi terdapat pada kelompok sehat ($1777,36 \pm 331,65$ ng/L). Perbedaan bermakna dibanding kontrol negatif ditunjukkan oleh kelompok urea 10%, jojoba 7,5%, dan kombinasi jojoba–alpukat, sedangkan alpukat tunggal tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Secara keseluruhan, kombinasi jojoba–alpukat paling optimal meningkatkan HA, sementara jojoba tunggal lebih dominan memengaruhi AQP3.

Kesimpulan: Krim kombinasi minyak jojoba dan alpukat memberikan pengaruh bermakna terhadap kadar HA dan AQP3 pada model tikus *xerosis cutis*, dengan efek optimal pada peningkatan kadar HA, sedangkan minyak jojoba tunggal lebih dominan berperan dalam peningkatan kadar AQP3.

Kata kunci: *xerosis cutis*, asam hialuronat, aquaporin-3, jojoba, alpukat

ABSTRACT

Background: Xerosis cutis is a skin disorder characterized by dryness due to decreased levels of hyaluronic acid (HA) and aquaporin-3 (AQP3). Urea therapy is effective but may cause irritation, thus safer natural alternatives are needed. Avocado oil helps restore the skin lipid barrier, while jojoba oil resembles sebum and enhances hydration. This study aimed to evaluate the effects of single and combined formulations of avocado and jojoba oil creams on HA and AQP3 levels in a xerosis cutis rat model.

Methods: This experimental study with a post-test only control group design used 35 female Wistar rats divided into seven groups: healthy control, negative control, positive control (10% urea), 7.5% jojoba, 20% avocado, 7.5% jojoba + 20% avocado, and 3.75% jojoba + 10% avocado. Xerosis was induced using 5% SLS for 9 days, followed by topical cream application (200 mg twice daily) for 14 days. HA and AQP3 levels were measured by ELISA from rat skin tissue. Statistical analysis was performed using ANOVA followed by post hoc Tukey test for HA, while AQP3 was analyzed with Kruskal-Wallis test followed by Mann-Whitney test.

Results: The highest mean HA level was observed in the 7.5% jojoba + 20% avocado combination group (597.78 ± 87.10 ng/L), and the lowest in the negative control group (214.32 ± 115.89 ng/L), with significant differences among groups ($p < 0.001$). The highest mean AQP3 level was found in the healthy control group (1777.36 ± 331.65 ng/L). Significant differences compared to the negative control were observed in the 10% urea, 7.5% jojoba, and jojoba–avocado combination groups, whereas avocado oil alone did not show a significant difference. Overall, the jojoba–avocado combination was most effective in enhancing HA, while jojoba oil alone had a more prominent effect on AQP3.

Conclusion: The combination of jojoba and avocado oil cream significantly affected HA and AQP3 levels in the xerosis cutis rat model, with optimal effects on HA, while jojoba oil alone exerted a more dominant role in AQP3 modulation.

Keywords: xerosis cutis, hyaluronic acid, aquaporin-3, jojoba, avocado

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	1
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	vii
<i>ABSTRACT</i>	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR SINGKATAN	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Umum.....	4
1.3.2. Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Teoritis.....	5
1.4.2. Praktis.....	5
1.5. Originalitas Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1. Asam Hialuronat (<i>Hyaluronic acid</i>)	10
2.1.1. Definisi.....	10
2.1.2. <i>Hyaluronic acid</i> dalam Hidrasi Kulit	10
2.1.3. Minyak Jojoba dan Minyak Alpukat dalam Meningkatkan Kadar <i>Hyaluronic Acid</i> (HA)	11
2.2. <i>Aquaporin-3</i> (AQP3)	15

2.2.1. Definisi.....	15
2.2.2. <i>Aquaporin-3</i> (AQP3) pada Hidrasi Kulit	16
2.2.3. <i>Aquaporin-3</i> (AQP3) pada Kulit.....	17
2.2.4. Minyak Jojoba dan Minyak Alpukat dalam Meningkatkan Ekspresi <i>Aquaporin-3</i> (AQP3).....	18
2.3. Minyak Jojoba (<i>Simmondsia chinensis</i>).....	21
2.3.1. Taksonomi	21
2.3.2. Kandungan Minyak Jojoba	22
2.4. Minyak Alpukat (<i>Persea americana</i>).....	23
2.4.1. Taksonomi	24
2.4.2. Kandungan Minyak Alpukat	25
2.5. <i>Xerosis cutis</i>	26
2.5.1. Definisi.....	26
2.5.2. Etiologi.....	27
2.5.3. Epidemiologi.....	27
2.5.4. Patofisiologi	28
2.5.5. <i>Xerosis cutis</i> terhadap Penuaan (<i>Skin Aging</i>).....	32
2.5.6. Penilaian Kulit <i>Xerosis cutis</i>	34
2.6. Krim Urea	36
2.6.1. Definisi.....	36
2.6.2. Fungsi dan Mekanisme Kerja pada Kulit.....	37
2.6.3. Krim Urea pada <i>Xerosis cutis</i>	38
2.7. Sediaan Krim	39
2.8. Model Hewan Uji.....	41
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS	44
3.1. Kerangka Teori.....	44
3.2. Kerangka Konsep.....	49
3.3. Hipotesis	49
BAB IV METODE PENELITIAN	50
4.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	50
4.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	51

4.2.1. Variabel Penelitian	51
4.2.2. Definisi Operasional.....	52
4.3. Subjek Penelitian dan Sampel Penelitian.....	53
4.3.1. Subjek Penelitian.....	53
4.3.2. Sampel Penelitian.....	53
4.4. Teknik Pengambilan Sampel Penelitian.....	54
4.5. Besar Sampel	54
4.6. Alat dan Bahan Penelitian.....	55
4.6.1. Alat.....	55
4.6.2. Bahan	57
4.7. Cara Penelitian	59
4.7.1. <i>Ethical Clearance</i>	59
4.7.2. Persiapan Sebelum Perlakuan	59
4.7.3. Dosis Krim Kombinasi Minyak Jojoba dan Minyak Alpukat.....	59
4.7.4. Formulasi Sediaan Krim	61
4.7.5. Prosedur Pembuatan Krim	62
4.7.6. Prosedur Perlakuan dan Pembuatan Model Hewan Uji	64
4.7.7. Proses Pemeriksaan Kadar HA dan AQP3	68
4.8. Tempat dan Waktu Penelitian.....	71
4.9. Analisis Data	72
4.10. Alur Penelitian	74
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	75
5.1. Hasil Penelitian	75
5.1.1. Validasi <i>Xerosis cutis</i> pada Tikus	76
5.1.2. Hasil Pemeriksaan Kadar HA pada Jaringan Kulit	78
5.1.3. Hasil Pemeriksaan Kadar AQP-3	81
5.2. Pembahasan.....	83
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	93
6.1. Kesimpulan	93
6.2. Saran	94
DAFTAR PUSTAKA	95

LAMPIRAN.....	105
---------------	-----



DAFTAR SINGKATAN

AQP3	: <i>Aquaporin-3</i>
CO ₂	: Karbon dioksida
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
HA	: <i>Hyaluronic Acid</i>
HDAC	: <i>Histone Deacetylase</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-4	: <i>Interleukin-4</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-13	: <i>Interleukin-13</i>
IL-17	: <i>Interleukin-17</i>
IL-23	: <i>Interleukin-23</i>
KGf	: <i>Keratinocyte Growth Factor</i>
KLK7	: <i>Kallikrein-7</i>
MMP-2	: <i>Matrix Metalloproteinase-2</i>
MMP-9	: <i>Matrix Metalloproteinase-9</i>
NF-κB	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NMF	: <i>Natural Moisturizing Factor</i>
ODS	: <i>Overall Dry Skin Score</i>
O/W	: <i>Oil-in-Water</i>
PBS	: <i>Phosphate-Buffered Saline</i>
pg/mL	: Pikogram per Mililiter
PPAR	: <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptors</i>
RAL	: Rancangan Acak Lengkap
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
rpm	: <i>Revolutions Per Minute</i>
TEWL	: <i>Transepidermal Water Loss</i>
TGF-β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>

TMB	: 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>
W/O	: <i>Water-in-Oil</i>
$\mu\text{g/mL}$	: Mikrogram per Mililiter



DAFTAR TABEL

Tabel 1.1.	Originalitas Penelitian	6
Tabel 2.1.	Penilaian Skor <i>Overal Dry Skin</i>	34
Tabel 4.1.	Formulasi Krim Kombinasi Minyak Jojoba dan Alpukat	62
Tabel 5.1.	Hasil Pemeriksaan Kadar HA, Uji <i>Shapiro Wilk</i> , <i>Levene's Test</i> dan <i>One Way ANOVA</i>	79
Tabel 5.2.	Perbedaan Rerata Kadar HA (<i>Post Hoc Tukey</i>).....	80
Tabel 5.3.	Hasil Pemeriksaan Kadar AQP-3, Uji <i>Shapiro Wilk</i> , <i>Levene's Test</i> dan <i>Kruskal Wallis</i>	82
Tabel 5.4.	Perbedaan Rerata Kadar AQP-3 (<i>Mann Whitney</i>).....	83



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Bagan Hubungan HA dengan Xerosis cutis	15
Gambar 2.2.	Mekanisme Aquaporin-3 (AQP3) dalam Hidrasi.....	17
Gambar 2.3.	Hubungan AQP3 dengan Xerosis cutis	20
Gambar 2.4.	Bagian-bagian <i>Simmondsia chinensis</i> ,	21
Gambar 2.5.	Bagian-bagian Alpukat dan Manfaatnya	24
Gambar 2.6.	Mekanisme Kulit Kering	29
Gambar 2.7.	Patofisiologi Xerosis cutis.....	32
Gambar 2.8.	Penilaian Derajat Xerosis cutis Secara Visual.....	35
Gambar 3.1.	Kerangka Teori	48
Gambar 3.2.	Kerangka Konsep	49
Gambar 4.1.	Skema Rancangan Penelitian	50
Gambar 4.2.	Penilaian Derajat Xerosis cutis Secara Visual.....	66
Gambar 4.3.	Alur Penelitian.....	74
Gambar 5.1.	Validasi Visual <i>Xerosis cutis</i> pada Kulit Tikus	76
Gambar 5.2.	Grafik Rerata Kadar HA.....	80
Gambar 5.3.	Grafik Rerata Kadar AQP-3	83

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Etik Penelitian	105
Lampiran 2.	Surat Izin Penelitian	106
Lampiran 3.	Surat Pemeliharaan dan Perlakuan Hewan coba serta ELISA	107
Lampiran 4.	Surat Keterangan Hewan.....	112
Lampiran 5.	Surat Keterangan Spesifikasi Hewan Uji	113
Lampiran 6.	CoA Krim Perlakuan	114
Lampiran 7.	Perubahan Mikroskopik Kulit Tikus Induksi SLS.....	116
Lampiran 8.	Proses Preparasi Sampel.....	126
Lampiran 9.	Pengamatan Mikroskopik Pengolesan Perlakuan Kulit Tikus.....	129
Lampiran 10.	Output SPSS	142



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Xerosis cutis merupakan gangguan kulit umum yang ditandai dengan kekeringan ekstrem akibat hilangnya kelembapan.¹ Secara fisiologis, kondisi ini berkaitan dengan penurunan kadar *hyaluronic acid* (HA) dan *aquaporin-3* (AQP3) yang mengganggu hidrasi dan fungsi sawar kulit. HA berperan mengikat air, sedangkan AQP3 membantu transportasi air dan gliserol di epidermis. Ketidakseimbangan keduanya memicu gangguan kelembapan dan memperparah *xerosis cutis*.²⁻⁴ Gangguan hidrasi dan disfungsi sawar kulit dalam jangka panjang dapat mempercepat proses penuaan kulit (*skin aging*) melalui peningkatan stres oksidatif, inflamasi, dan kerusakan struktur dermo-epidermal.^{4,5} Terapi topikal berbasis urea merupakan *gold standart* dalam penanganan *xerosis cutis* karena sifatnya sebagai humektan dan keratolitik. Meskipun efektif, penggunaan jangka panjang urea dapat menyebabkan iritasi pada sebagian individu, sehingga diperlukan alternatif bahan alami yang lebih aman.^{6,7}

Minyak nabati, seperti minyak alpukat dan minyak jojoba, merupakan alternatif untuk terapi *Xerosis cutis* karena bersifat biokompatibel dan noniritatif. Minyak alpukat kaya asam lemak esensial yang memperbaiki lapisan lipid kulit, sementara minyak jojoba menyerupai sebum dan membantu meningkatkan hidrasi serta fungsi sawar kulit.^{8,9} Sejauh ini belum dilakukan penelitian tentang efek kombinasi minyak alpukat dan minyak

jojoba, sehingga perlu dibuktikan dalam penelitian ini sebagai solusi yang lebih efektif dalam menangani *xerosis cutis*.

Prevalensi angka kejadian *xerosis cutis* yang terjadi di Indonesia mencapai 50-80% yang menunjukkan bahwa kondisi ini merupakan masalah kesehatan kulit yang signifikan.¹⁰ *Xerosis cutis* ditandai dengan kulit yang terasa kasar, bersisik, kemerahan, dan gatal. Gangguan ini terjadi akibat hidrasi kulit yang menurun, berkurangnya integritas sawar kulit, serta peningkatan *transepidermal water loss* (TEWL). Kondisi tersebut menimbulkan rasa tidak nyaman dan dapat menurunkan kepercayaan diri. *Xerosis cutis* yang berlangsung kronis dapat menjadi faktor predisposisi terjadinya penuaan kulit (*skin aging*) intrinsik maupun ekstrinsik, karena melemahnya fungsi protektif epidermis dan terganggunya homeostasis sel kulit.^{4,11,12}

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa minyak alpukat (*Persea americana*) diketahui kaya akan asam oleat dan linoleat yang berperan penting dalam memperbaiki lapisan lipid epidermis dan meningkatkan retensi air di kulit.^{11,12} Minyak jojoba (*Simmondsia chinensis*) memiliki struktur kimia menyerupai sebum manusia, bersifat nonkomedogenik, dan diketahui efektif dalam memperbaiki integritas sawar kulit serta meningkatkan hidrasi.^{13,14} Kombinasi keduanya dalam bentuk krim berbahan dasar bahan alami berpotensi memberikan efek sinergis dalam memperbaiki kondisi kulit kering. Formulasi krim yang ringan, mudah diserap, tidak lengket, dan stabil dalam penyimpanan juga menjadi

keunggulan tersendiri dalam aplikasinya.^{13,14} Penelitian ini diharapkan tidak hanya memberikan alternatif yang lebih baik untuk mengatasi *xerosis cutis* tetapi juga dapat mendukung pengembangan terapi kulit menggunakan bahan alam yang lebih aman dan berkelanjutan.^{11,12}

Hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Sari *et al.* (2022) menunjukkan bahwa krim dengan konsentrasi minyak alpukat 17,5–20% mampu secara signifikan mengurangi kekeringan kulit pada *xerosis cutis* tumit kaki tanpa menimbulkan iritasi.¹⁵ Studi oleh Rakhma *et al.* (2021) dan Zięba *et al.* (2015) menunjukkan bahwa minyak jojoba pada konsentrasi 6–7,5% memiliki kestabilan formulasi yang baik serta mampu meningkatkan kadar hidrasi kulit.^{8,16} Meskipun keduanya telah banyak diteliti secara terpisah, hingga saat ini belum ada studi yang secara khusus mengevaluasi efek kombinasi keduanya terhadap biomarker hidrasi kulit, khususnya HA dan AQP3. Padahal, menurut Ikarashi *et al.* (2021) dan Wijayadi *et al.* (2021), AQP3 merupakan molekul kunci yang ekspresinya dapat ditingkatkan melalui aplikasi bahan aktif topikal.^{4,17}

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan mengevaluasi efek krim tunggal dan krim kombinasi minyak alpukat dan jojoba sebagai alternatif terapi topikal alami untuk *xerosis cutis* berat. Studi dilakukan secara *in vivo* pada tikus Wistar betina yang diinduksi *xerosis*, menggunakan formulasi krim dengan kandungan minyak alpukat 17,5–20% dan minyak jojoba 6–7,5%, berdasarkan dosis aman dan efektif dari studi sebelumnya.^{15,16} Parameter yang diamati adalah kadar *hyaluronic acid* (HA)

dan *aquaporin-3* (AQP3), diukur dengan metode ELISA karena sensitivitas dan spesifisitasnya yang tinggi.^{18,19} Pendekatan ini diharapkan memberikan bukti ilmiah mengenai potensi sinergis kedua minyak dalam meningkatkan hidrasi dan memperkuat sawar kulit pada tingkat molekuler.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat berpengaruh terhadap kadar *hyaluronic acid* (HA) dan kadar *Aquaporin-3* (AQP3) pada tikus Wistar betina dengan model *Xerosis cutis*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat terhadap kadar *hyaluronic acid* (HA) dan kadar *Aquaporin-3* (AQP3) pada tikus Wistar betina dengan model *xerosis cutis* berat.

1.3.2. Khusus

1. Mengukur kadar *hyaluronic acid* (HA) pada jaringan kulit tikus Wistar betina model *xerosis cutis* derajat berat pada kelompok kontrol, serta kelompok perlakuan.
2. Mengukur kadar *aquaporin-3* (AQP3) pada jaringan kulit tikus Wistar betina model *xerosis cutis* derajat berat pada kelompok kontrol, serta kelompok perlakuan.

3. Menganalisis perbedaan kadar *hyaluronic acid* (HA) dan kadar *aquaporin-3* (AQP3) antar kelompok kontrol dan perlakuan untuk menilai efektivitas pemberian krim kombinasi terhadap hidrasi kulit.
4. Menilai pengaruh pemberian krim dosis tunggal minyak jojoba 7,5% dan minyak alpukat 20% serta kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat dengan dua konsentrasi berbeda 7,5% jojoba dan 20% alpukat; 3,75% jojoba dan 10% alpukat terhadap kadar *hyaluronic acid* (HA) dan kadar *aquaporin-3* (AQP3) pada jaringan kulit tikus model *xerosis cutis* berat.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Teoritis

Penelitian ini dapat menambah pengetahuan dalam bidang biomedik mengenai mekanisme kerja senyawa bioaktif yang terkandung dalam minyak jojoba dan minyak alpukat serta pengaruhnya terhadap kadar *Hyaluronic Acid* (HA) dan *Aquaporin-3* (AQP3)

1.4.2. Praktis

1. Diharapkan memberikan alternatif formulasi krim berbasis bahan alami yang potensial untuk meningkatkan hidrasi dan memperbaiki kondisi kulit kering.

2. Menyediakan referensi bagi klinisi atau praktisi kesehatan dalam memilih terapi topikal untuk mengatasi *Xerosis cutis* berat dengan memanfaatkan minyak jojoba dan minyak alpukat.
3. Memberikan dasar bagi industri kosmetik dan farmasi untuk mengembangkan produk perawatan kulit yang aman, efektif, dan berbahan dasar alami.

1.5. Originalitas Penelitian

Tabel 1.1. Originalitas Penelitian

Peneliti	Judul	Metode	Hasil
Sébastien Grégoire <i>et al.</i> , 2023 ²⁰	<i>Hyaluronic Acid Skin Penetration Evaluated by Tape Stripping Using ELISA Kit Assay</i>	<i>Ex Vivo</i> dan <i>In Vivo</i>	ELISA tervalidasi untuk Stratum Korneum.
Sari <i>et al.</i> , 2022 ¹⁵	Formulasi Krim Minyak Alpukat dan Efektivitasnya terhadap <i>Xerosis cutis</i> pada Tumit Kaki	<i>In Vivo</i>	Semua formulasi stabil selama 12 minggu tanpa iritasi. Konsentrasi 17,5% dan 20% minyak alpukat paling efektif mengurangi <i>Xerosis cutis</i> setelah 4 minggu aplikasi pada tumit kaki. Krim menunjukkan efek pelembap yang baik.
Shaw <i>et al.</i> , 2021 ²¹	<i>Validation of a Commercial Human ELISA to Measure Hyaluronic Acid Concentration in Feline Plasma</i>	<i>In Vitro</i>	ELISA valid untuk digunakan di plasma kucing. Kadar HA meningkat pada kucing kritis (202 ng/mL) dibanding sehat (47,2 ng/mL). ELISA menunjukkan akurasi 89,6% dan hasil konsisten (CV <10%).
Rakmha <i>et al.</i> , 2021 ⁸	<i>Optimization of Skin Moisturizer Formula Based on Fixed Oil (VCO, Olive Oil, and Jojoba Oil)</i>	<i>In Vitro</i>	Minyak jojoba memiliki tekstur homogen, pH stabil, dan daya sebar optimal dibanding minyak zaitun dan VCO, menunjukkan potensi sebagai bahan dasar pelembap.

Peneliti	Judul	Metode	Hasil
Ikarashi <i>et al.</i> , 2021 ²²	<i>Role of Cutaneous Aquaporins in the Development of Xeroderma in Type 2 Diabetes</i>	<i>In Vivo</i>	Ekspresi AQP3 dan kadar air kulit menurun secara signifikan pada tikus db/db berusia 12 minggu, menunjukkan bahwa AQP3 berperan dalam hidrasi kulit dan xeroderma pada diabetes tipe 2
Wijayadi <i>et al.</i> , 2021 ¹⁷	Aktivasi Ekspresi Protein dan Gen <i>Aquaporin 3 (AQP3)</i> sebagai Target Pengobatan Hidrasi Kulit	<i>In Vitro</i> dan <i>Eks-Vivo</i>	Ekspresi AQP3 menurun pada kulit yang mengalami penuaan dan dapat ditingkatkan dengan bahan aktif tertentu seperti ekstrak tumbuhan dan asam retinoat
Lacarrubba <i>et al.</i> , 2021 ⁷	<i>10% urea cream in senile Xerosis cutis: Clinical and instrumental evaluation</i>	<i>In Vivo</i>	Krim urea 10% secara signifikan meningkatkan hidrasi kulit dan mengurangi pruritus setelah 7 dan 14 hari penggunaan. Dermoskopi menunjukkan pengurangan atau hilangnya sisik kulit.
Nakamura <i>et al.</i> , 2020 ²³	<i>Identification of Compounds in Red Wine That Upregulate Aquaporin-3 as a potential mechanism of enhancement of skin moisturizing</i>	<i>In Vitro</i>	Hasil pengukuran ELISA menunjukkan peningkatan kadar AQP3 protein setelah perlakuan dengan OPC (terutama trimer mengandung gallic acid). Kenaikan paralel dengan ekspresi mRNA AQP3.
Shen <i>et al.</i> , 2019 ²⁴	<i>Propionibacterium acnes related anti-inflammation and skin hydration activities of madecassoside, a pentacyclic triterpene saponin from Centella asiatica</i>	<i>In Vitro</i>	Pengukuran ELISA menunjukkan peningkatan kadar AQP3 protein setelah perlakuan dengan OPC (terutama <i>trimer</i> mengandung <i>gallic acid</i>). Kenaikan paralel dengan ekspresi mRNA AQP3.
Zięba <i>et al.</i> , 2015 ¹⁶	<i>Evaluation of Selected Quality Features of Creams with Addition of Jojoba Oil Designed for Dry Skin</i>	<i>In Vivo</i> dan <i>In Vitro</i>	Krim dengan minyak jojoba. Konsentrasi 6-7,5% memberikan hasil optimal dalam hidrasi kulit dan preferensi sensorik tertinggi dibandingkan formulasi lain dan produk komersial.

Berdasarkan Tabel 1.1 minyak jojoba dan minyak alpukat telah dikenal memiliki manfaat dalam hidrasi kulit, efek antiinflamasi, dan perbaikan sawar kulit. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa krim dengan minyak jojoba 6–7,5% (Zięba *et al.*, 2015) dan minyak alpukat 17,5–20% (Sari *et al.*, 2022) efektif meningkatkan kelembapan kulit. Namun, kedua studi tersebut belum mengevaluasi efek sinergis kombinasi keduanya dalam satu formulasi.

Ekspresi *aquaporin-3* (AQP3) diketahui menurun pada kondisi *xerosis cutis* dan penuaan kulit (Ikarashi *et al.*, 2021; Wijayadi *et al.*, 2021). Belum terdapat penelitian yang menilai pengaruh kombinasi minyak jojoba dan alpukat terhadap kadar *hyaluronic acid* (HA) dan AQP3 dalam kondisi tersebut.

Krim urea 10% terbukti efektif sebagai terapi standar dalam *xerosis cutis*, tetapi bekerja sebagai humektan, berbeda dengan minyak nabati yang memperbaiki sawar kulit (Lacarrubba *et al.*, 2021). Perbedaan mekanisme ini menjadi dasar penting untuk mengevaluasi pendekatan alternatif.

Metode ELISA telah banyak digunakan dalam penelitian hidrasi kulit untuk mengukur kadar HA dan AQP3 dengan sensitivitas tinggi (Grégoire *et al.*, 2023; Nakamura *et al.*, 2020). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh krim kombinasi minyak jojoba dan alpukat terhadap kadar kadar *hyaluronic acid* (HA) dan kadar *aquaporin-3* (AQP3) menggunakan model tikus Wistar betina *xerosis cutis* berat secara *in vivo*.

Hasil penelitian diharapkan dapat mendukung pengembangan pelembar alami yang lebih aman dan efektif.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Asam Hialuronat (*Hyaluronic acid*)

2.1.1. Definisi

Hyaluronic Acid (HA) adalah komponen penting pada kulit yang mendukung penyembuhan luka, perbaikan jaringan, dan metabolisme dermis. Pertama kali diisolasi pada 1934, *hyaluronic acid* memiliki sifat biokompatibel, tidak memicu imun, dapat terurai, dan viskoelastik, sehingga cocok untuk aplikasi kosmetik, medis, dan farmasi. *Hyaluronic acid* ditemukan dalam jaringan ikat, terutama kulit, dan dapat diisolasi dari sumber hewan atau bakteri.^{25,26}

2.1.2. *Hyaluronic acid* dalam Hidrasi Kulit

Hyaluronic acid berfungsi sebagai molekul utama yang mendukung hidrasi, perlindungan, dan regenerasi kulit. *Hyaluronic acid* memiliki kemampuan luar biasa dalam mengikat air, *hyaluronic acid* dapat mempertahankan kelembapan optimal di lapisan dermis dan epidermis, menjaga elastisitas serta kelembutan kulit.²⁷ Pada lapisan epidermis, terutama di lapisan spinosa atas dan granular, *hyaluronic acid* berperan menjaga kelembapan yang dibutuhkan untuk fungsi seluler, sementara di dermis, *hyaluronic acid* membantu menyeimbangkan tekanan osmotik, aliran ion, dan distribusi air.

Hyaluronic acid juga bekerja sama dengan lipid di stratum granulosum untuk menciptakan penghalang yang mengurangi penguapan air berlebih. Pada kondisi kulit kering, kadar HA cenderung menurun akibat penuaan, paparan sinar UV, atau penggunaan glukokortikoid, sehingga kulit kehilangan kemampuan optimalnya untuk mengikat air.³ Hal ini menyebabkan dehidrasi kulit, menurunkan elastisitas, dan membuat tekstur kulit menjadi kasar. Selain itu, kerusakan stratum granulosum dapat mempercepat kehilangan air, seperti yang terjadi pada luka bakar, yang menyebabkan dehidrasi parah. Untuk mengatasi kulit kering, aplikasi topikal HA dapat memberikan hidrasi sementara pada lapisan luar kulit, sedangkan stimulasi sintesis HA alami melalui faktor pertumbuhan keratinosit dan TGF- β 1 dapat membantu memulihkan hidrasi kulit secara lebih mendalam dan bertahan lama. Kadar *hyaluronic acid* (HA) yang memadai menjaga kulit tetap terhidrasi, terlindungi, dan mampu melakukan regenerasi secara optimal.²⁸

2.1.3. Minyak Jojoba dan Minyak Alpukat dalam Meningkatkan Kadar *Hyaluronic Acid* (HA)

Penggunaan minyak nabati dalam formulasi perawatan kulit telah terbukti membantu meningkatkan hidrasi kulit serta mendukung sintesis HA. Minyak jojoba minyak alpukat adalah dua bahan alami yang memiliki sifat emolien, humektan, dan oklusif,

sehingga berpotensi membantu mengatasi *xerosis cutis* melalui berbagai mekanisme, termasuk peningkatan kadar HA dalam kulit.^{29,30}

Minyak jojoba adalah cairan ester lilin yang secara struktur mirip dengan sebum alami kulit, sehingga dapat dengan mudah menembus lapisan epidermis dan memperkuat fungsi sawar kulit. Studi menunjukkan bahwa minyak jojoba dapat:^{13,14,31}

1. Merangsang sintesis HA dengan meningkatkan ekspresi faktor pertumbuhan keratinosit (KGF) dan TGF- β 1, yang berperan dalam produksi HA oleh fibroblas di dermis.
2. Mengurangi TEWL, membantu mempertahankan kadar air di kulit dengan membentuk lapisan oklusif yang mengurangi penguapan air.
3. Meningkatkan elastisitas kulit, mendukung regenerasi sel epidermis, serta mengurangi tanda-tanda *Xerosis cutis* seperti kulit kasar dan pecah-pecah.

Minyak jojoba memiliki sifat anti-inflamasi dan antioksidan, yang membantu melindungi kulit dari kerusakan akibat stres oksidatif, salah satu penyebab utama degradasi HA di kulit.³²

Minyak alpukat kaya akan asam lemak esensial (oleat, linoleat, dan palmitat) serta vitamin E, yang memiliki peran penting dalam menjaga hidrasi kulit dan meningkatkan kadar HA. Manfaat utama minyak alpukat dalam mendukung kadar HA meliputi:^{11,30,33}

1. Stimulasi sintesis HA, terutama melalui mekanisme peningkatan aktivitas fibroblas dermal, yang bertanggung jawab atas produksi HA dan proteoglikan dalam matriks ekstraseluler.
2. Memperbaiki fungsi sawar kulit, dengan meningkatkan produksi lipid epidermal yang bekerja sinergis dengan HA dalam menjaga kelembapan kulit.
3. Mengurangi inflamasi, yang dapat membantu menekan ekspresi enzim hyaluronidase, yaitu enzim yang bertanggung jawab dalam degradasi HA di kulit.

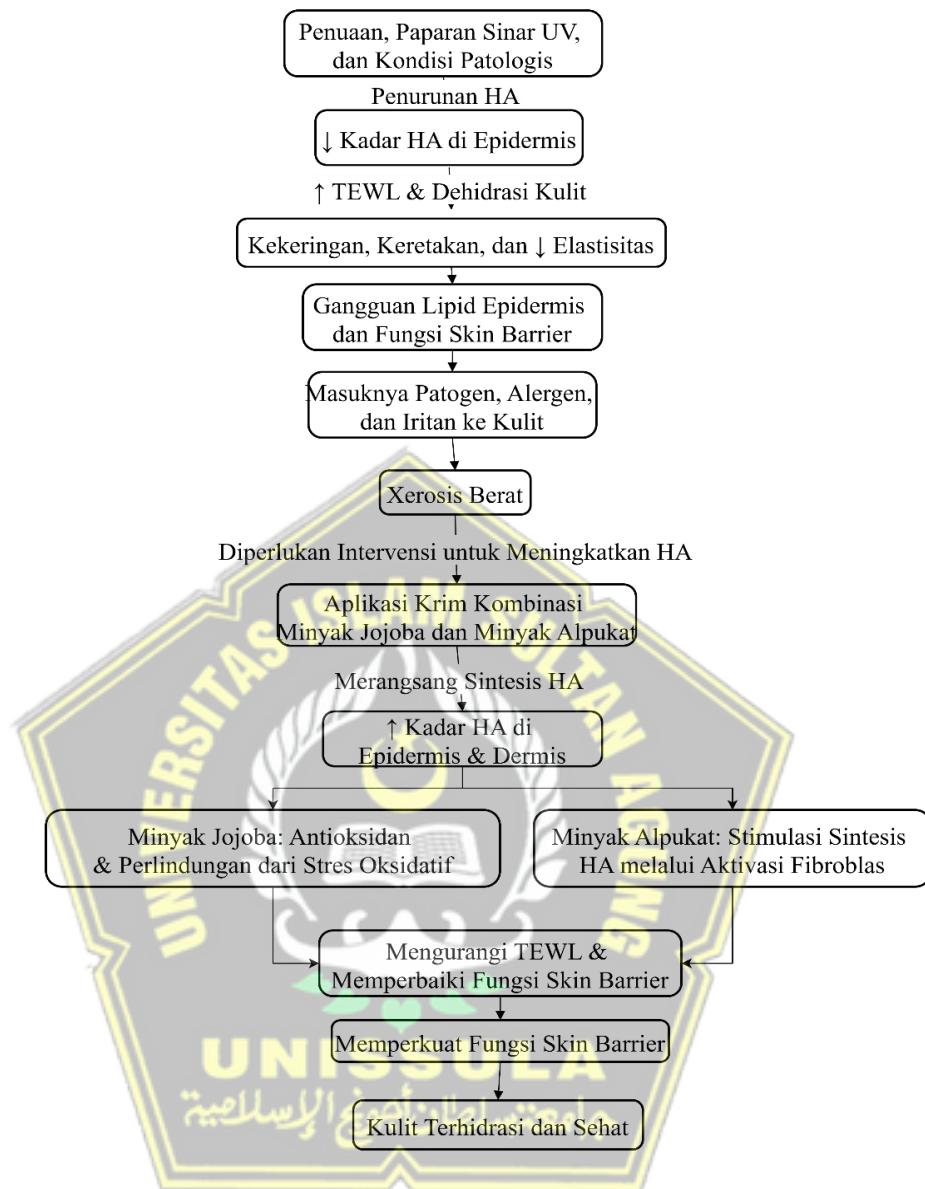
Kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat dalam formulasi krim dapat memberikan efek hidrasi ganda melalui mekanisme humektan (menarik air), emolien (melembutkan kulit), dan oklusif (mengunci kelembapan). Selain itu, kedua minyak ini juga membantu meningkatkan ekspresi *Aquaporin-3* (AQP3), yaitu protein yang berperan dalam transportasi air dan gliserol di kulit, sehingga meningkatkan efektivitas hidrasi secara lebih menyeluruh.¹⁵

Kedua minyak ini juga berperan dalam aktivasi keratinosit dan fibroblas, yang merupakan sel utama dalam proses regenerasi kulit dan pemeliharaan sawar kulit. Aktivasi ini mendukung proses penyembuhan kulit dengan mempercepat produksi kolagen dan memperbaiki struktur epidermis. Secara lebih mendalam, keduanya meningkatkan ekspresi AQP3 yang berfungsi sebagai saluran

transportasi air dan gliserol di dalam epidermis, memperbaiki hidrasi kulit secara lebih efektif. Minyak jojoba dan alpukat juga berperan dalam aktivasi Nrf2, yang meningkatkan ekspresi SOD1, CAT, dan GPX sebagai antioksidan untuk melindungi kulit dari stres oksidatif.^{11,13,14,33,34}

Berdasarkan mekanisme tersebut, aplikasi krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat berpotensi menjadi terapi efektif dalam meningkatkan kadar HA, memperbaiki hidrasi kulit, serta mengatasi *Xerosis cutis* berat dengan mendukung regenerasi dan fungsi sawar kulit.





Gambar 2.1. Bagan Hubungan HA dengan Xerosis cutis ^{11,13,15,25,31,35}

2.2. *Aquaporin-3* (AQP3)

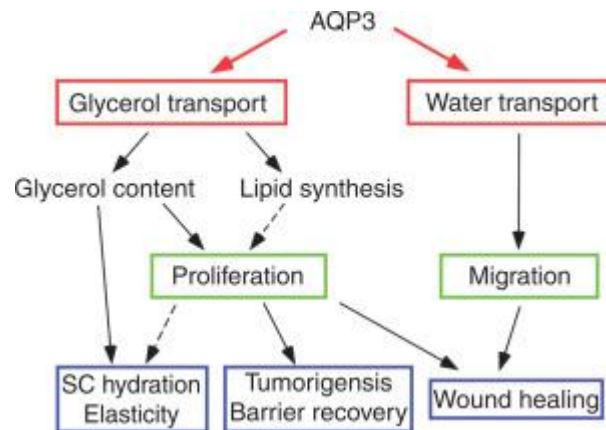
2.2.1. Definisi

Aquaporin-3 (AQP3) adalah salah satu jenis protein membran dari keluarga *aquaporin* yang berfungsi sebagai saluran untuk transportasi air, gliserol, dan urea melintasi membran sel. *Aquaporin-3* (AQP3) berperan penting dalam menjaga

keseimbangan hidrasi di kulit, ginjal, dan jaringan lainnya, serta memengaruhi proses fisiologis seperti konsentrasi urin dan fungsi kulit. Ketidakhadiran *Aquaporin-3* (AQP3) dapat menyebabkan gangguan seperti kulit kering, diabetes insipidus, dan masalah regulasi osmolalitas urin.^{2,36}

2.2.2. *Aquaporin-3* (AQP3) pada Hidrasi Kulit

Aquaporin-3 (AQP3) berfungsi mengangkut gliserol dan air ke dalam sel keratinosit. Transportasi gliserol meningkatkan kandungan gliserol di kulit, yang mendukung sintesis lipid dan memacu proliferasi keratinosit. Proliferasi ini berperan dalam meningkatkan hidrasi stratum korneum, elastisitas kulit, dan pemulihan fungsi penghalang kulit. Sementara itu, transportasi air melalui *Aquaporin-3* (AQP3) mendukung migrasi keratinosit, yang sangat penting dalam proses penyembuhan luka.⁴ Kombinasi transportasi gliserol dan air oleh *Aquaporin-3* (AQP3) tidak hanya berkontribusi pada hidrasi kulit dan elastisitas, tetapi juga mempercepat pemulihan penghalang kulit dan memfasilitasi penyembuhan luka. Selain itu, proliferasi keratinosit yang dimediasi oleh *Aquaporin-3* (AQP3) dapat memengaruhi proses tumorigenesis dalam kondisi tertentu. Maka, AQP3 memiliki peran penting dalam berbagai fungsi biologis kulit yang memengaruhi hidrasi, pemulihan, dan regenerasi kulit.³⁶



Gambar 2.2. Mekanisme Aquaporin-3 (AQP3) dalam Hidrasi³⁷

2.2.3. *Aquaporin-3* (AQP3) pada Kulit

Ekspresi *Aquaporin-3* (AQP3) diatur oleh berbagai mekanisme genetik dan lingkungan. Pada kulit sehat, *Aquaporin-3* (AQP3) dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti enzim *Histon Deacetylase* (HDAC) dan faktor transkripsi p53. Inhibitor HDAC dapat meningkatkan ekspresi *Aquaporin-3* (AQP3) melalui relaksasi struktur kromatin yang mendorong transkripsi gen *Aquaporin-3* (AQP3).³⁸ Faktor seperti *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors* (PPAR) juga diketahui berkontribusi pada regulasi AQP3. Pada kondisi *Xerosis cutis* atau kulit kering, ekspresi *Aquaporin-3* (AQP3) sering kali berkurang akibat faktor seperti penuaan, penggunaan obat-obatan tertentu (misalnya, inhibitor EGFR seperti erlotinib), atau lingkungan kering. Penurunan ekspresi ini mengakibatkan hilangnya kemampuan kulit untuk menjaga kelembapan dan memperbaiki penghalang kulit, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap kerusakan.⁴

2.2.4. Minyak Jojoba dan Minyak Alpukat dalam Meningkatkan Ekspresi *Aquaporin-3* (AQP3)

Minyak nabati, terutama minyak jojoba dan minyak alpukat, memiliki komponen bioaktif yang dapat membantu meningkatkan ekspresi AQP3 di kulit, sehingga berkontribusi terhadap hidrasi dan regenerasi kulit.³⁷

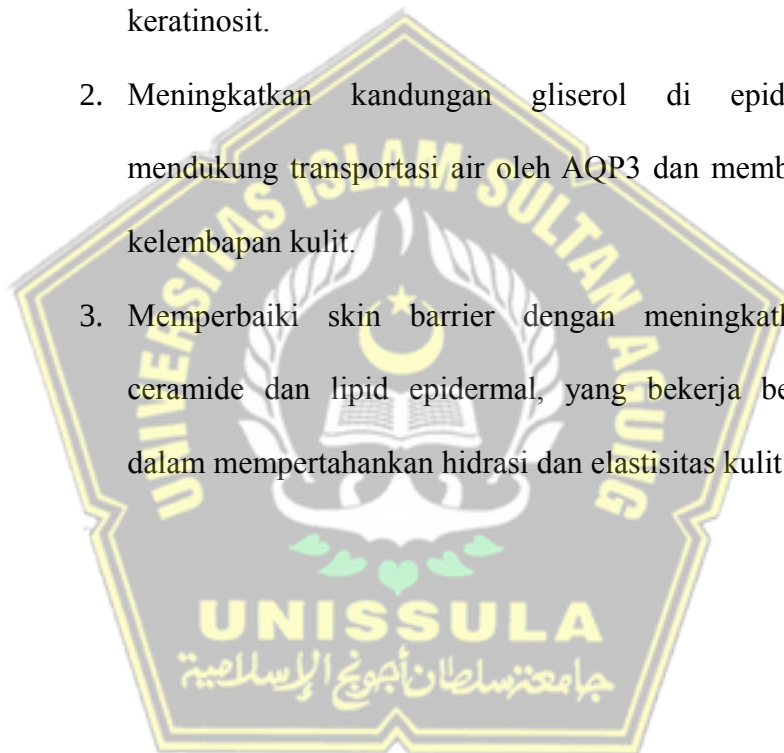
Minyak jojoba kaya akan ester lilin, tokoferol, dan fitosterol, yang secara struktural mirip dengan sebum alami kulit, sehingga dapat dengan mudah menembus epidermis dan memperkuat fungsi skin barrier. Beberapa mekanisme yang dikaitkan dengan peningkatan AQP3 oleh minyak jojoba meliputi:^{8,13,29}

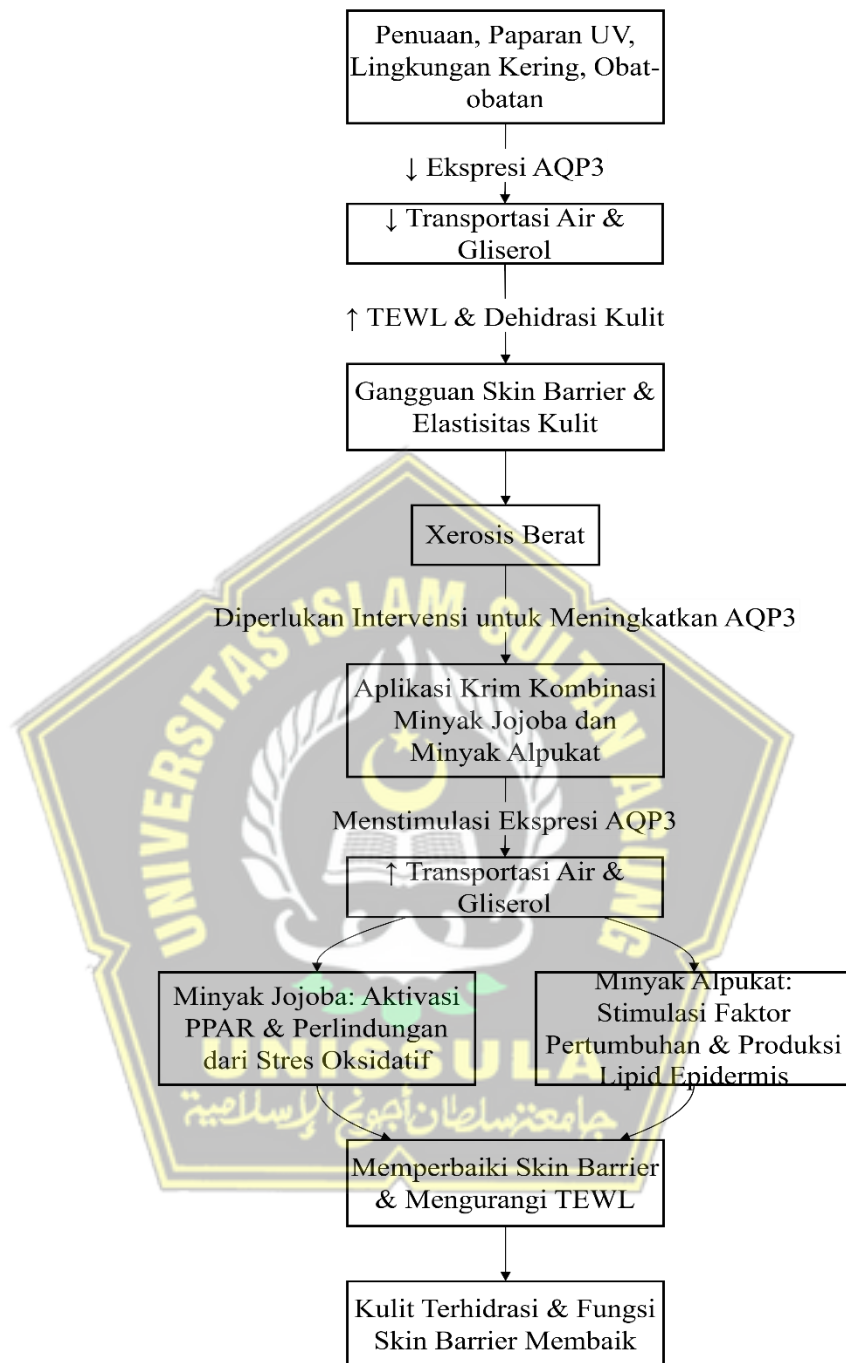
1. Menstimulasi ekspresi AQP3 melalui peningkatan aktivitas PPAR, yang berperan dalam regulasi genetik AQP3.
2. Menekan stres oksidatif, yang diketahui dapat menurunkan ekspresi AQP3 melalui inaktivasi faktor transkripsi p53 dan HDAC.
3. Meningkatkan hidrasi kulit dengan mempertahankan kadar gliserol alami di epidermis, yang bekerja sinergis dengan AQP3 untuk menjaga keseimbangan air dan lipid epidermis.

Minyak jojoba membantu mengurangi inflamasi dan mempercepat regenerasi epidermis, yang secara tidak langsung mendukung ekspresi AQP3 dalam proses pemulihan *skin barrier*.³²

Minyak alpukat mengandung asam oleat, asam linoleat, vitamin E, dan fitosterol, yang memberikan manfaat hidrasi dan antioksidan bagi kulit. Peran minyak alpukat dalam meningkatkan ekspresi AQP3 meliputi:^{12,39,40}

1. Stimulasi ekspresi AQP3 melalui aktivasi EGF, yang berperan dalam meningkatkan sintesis AQP3 serta mendukung proliferasi keratinosit.
2. Meningkatkan kandungan gliserol di epidermis, yang mendukung transportasi air oleh AQP3 dan membantu menjaga kelembapan kulit.
3. Memperbaiki skin barrier dengan meningkatkan produksi ceramide dan lipid epidermal, yang bekerja bersama AQP3 dalam mempertahankan hidrasi dan elastisitas kulit.





Gambar 2.3. Hubungan AQP3 dengan Xerosis cutis ^{2,15,16,37}

2.3. Minyak Jojoba (*Simmondsia chinensis*)

Jojoba *oil* adalah minyak berbentuk cairan lilin yang diekstrak dari biji tanaman jojoba, semak hijau abadi dari keluarga *Buxaceae*. Minyak ini terdiri dari ester lilin rantai panjang, alkohol, hidrokarbon, dan asam lemak bebas tanpa gliserin, yang membuatnya unik dibandingkan minyak nabati lainnya. Stabilitasnya tinggi terhadap oksidasi dan suhu panas, sehingga tahan lama dan tidak mudah rusak. Minyak jojoba banyak digunakan dalam produk kosmetik seperti pelembap, pembersih, dan kondisioner rambut, karena sifatnya yang melembapkan, menenangkan kulit, serta mengurangi peradangan.¹⁴



Gambar 2.4. Bagian-bagian *Simmondsia chinensis*, (A) Cabang tumbuhan, (B) Bunga jantan, (C) Pohon jantan dan betina tua (X 0.02), (D) Bunga betina, (E) Buah masak dan (F) Biji.³¹

2.3.1. Taksonomi

Jojoba (*Simmondsia chinensis*) adalah tanaman semak gurun yang unik dan menjadi satu-satunya anggota dalam famili

Simmondsiaceae. Tumbuhan ini berasal dari kawasan Gurun Sonora dan Baja California di Amerika Utara. Jojoba terkenal karena bijinya yang menghasilkan ester lilin cair yang bernilai tinggi, yang banyak digunakan dalam industri kosmetik dan pelumas ramah lingkungan. Keunikan taksonomi dan manfaat ekonominya menjadikan jojoba subjek penting dalam penelitian genetik dan pemuliaan tanaman.⁴¹

Taksonomi Jojoba (*Simmondsia chinensis*)⁴¹

Kingdom : *Plantae*

Clade : *Angiosperms*

Clade : *Eudicots*

Clade : *Rosids*

Order : *Caryophyllales*

Family : *Simmondsiaceae*

Genus : *Simmondsia*

Species : *Simmondsia chinensis*

2.3.2. Kandungan Minyak Jojoba

Minyak jojoba adalah minyak unik yang terdiri dari ester lilin cair, yang merupakan kombinasi asam lemak monounsaturated (C20-C22) dan alkohol lemak panjang (C20-C22). Kandungan utamanya meliputi *wax ester*, yang mencapai 98% dari komposisinya, senyawa fenolik serta alkohol lemak seperti tetracos-15-enol dan eicos-11-enol, dan asam lemak seperti docos-13-enoic acid dan eicos-11-enoic acid. Selain itu, minyak jojoba mengandung

sterol, seperti β -sitosterol, campesterol, dan stigmasterol, yang bermanfaat untuk kesehatan kulit dan sering digunakan dalam kosmetik. Flavonoid dan vitamin E dalam minyak jojoba bertindak sebagai antioksidan alami yang melindungi kulit dari radikal bebas.⁴²

Kandungan *wax ester* dalam minyak jojoba memiliki struktur yang sangat mirip dengan sebum alami kulit manusia. Hal ini membuatnya mampu menyerap dengan baik ke dalam lapisan kulit, membantu mempertahankan kelembapan, dan memberikan efek hidrasi yang luar biasa. Sifat ini menjadikan minyak jojoba sangat efektif dalam menjaga kulit tetap lembap, lembut, dan sehat, serta melindungi dari kekeringan dan iritasi. Sterol dalam minyak jojoba juga berkontribusi pada kemampuan hidrasi ini dengan memperkuat fungsi pelindung kulit. Kombinasi unik dari komponen-komponen ini menjadikan minyak jojoba pilihan unggul dalam produk perawatan kulit dan kosmetik.^{14,42}

2.4. Minyak Alpukat (*Persea americana*)

Minyak alpukat adalah minyak nabati yang diperoleh dari pulp buah alpukat (*Persea americana*) melalui berbagai metode seperti *cold-pressing*, ekstraksi dengan pelarut, atau teknik modern seperti CO₂ superkritis. Minyak ini kaya akan asam lemak tak jenuh tunggal, terutama asam oleat, serta senyawa bioaktif seperti karotenoid, vitamin E, sterol, dan antioksidan, yang memberikan manfaat kesehatan dan keindahan kulit. Minyak alpukat sering digunakan dalam kuliner karena stabilitasnya pada suhu tinggi, serta

dalam kosmetik untuk hidrasi kulit, perawatan rambut, dan aplikasi anti-penuaan. Kandungan nutrisi dan bioaktifnya membuat minyak alpukat memiliki nilai tinggi di industri makanan, kesehatan, dan kecantikan.^{30,33,43}



Gambar 2.5. Bagian-bagian Alpukat dan Manfaatnya⁴⁰

2.4.1. Taksonomi

Alpukat (*Persea americana*) adalah pohon tropis yang termasuk dalam famili Lauraceae dan berasal dari Amerika Tengah dan Meksiko. Tanaman ini terkenal karena buahnya yang kaya nutrisi, terutama kandungan asam lemak tak jenuh tunggal, vitamin E, dan senyawa bioaktif lainnya, yang memberikan manfaat kesehatan dan estetika. Selain dikonsumsi sebagai buah segar, alpukat juga dimanfaatkan untuk produksi minyak nabati berkualitas tinggi yang digunakan dalam industri makanan, kesehatan, dan kosmetik. Keberagaman genetik dan manfaat ekonominya menjadikan alpukat salah satu subjek penting dalam penelitian hortikultura dan agronomi.⁴⁴

Taksonomi Alpukat (*Persea americana*)⁴⁴

<i>Kingdom</i>	:	<i>Plantae</i>
<i>Clade</i>	:	<i>Angiosperms</i>
<i>Clade</i>	:	<i>Eudicots</i>
<i>Clade</i>	:	<i>Magnoliids</i>
<i>Order</i>	:	<i>Laurales</i>
<i>Family</i>	:	<i>Lauraceae</i>
<i>Genus</i>	:	<i>Persea</i>
<i>Species</i>	:	<i>Persea americana</i>

2.4.2. Kandungan Minyak Alpukat

Minyak alpukat memiliki kandungan utama berupa asam lemak tak jenuh tunggal, terutama asam oleat (>50%), yang berkontribusi pada manfaatnya bagi kesehatan kardiovaskular. Selain itu, minyak ini mengandung sejumlah kecil asam lemak jenuh seperti asam palmitat dan asam lemak tak jenuh ganda seperti asam linoleat. Senyawa bioaktif lain dalam minyak alpukat meliputi karotenoid (seperti lutein), vitamin E (α -tokoferol), dan sterol (seperti β -sitosterol), yang dikenal memiliki sifat antioksidan, anti-inflamasi, dan potensi anti-penuaan. Kandungan klorofil juga ditemukan pada minyak mentah, memberikan warna hijau yang khas, meskipun senyawa ini mudah teroksidasi jika terpapar cahaya. Keberagaman komposisi ini menjadikan minyak alpukat tidak hanya

bergizi tinggi, tetapi juga sangat diminati dalam aplikasi kuliner, kosmetik, dan farmasi.^{30,33}

Minyak alpukat sangat bermanfaat untuk hidrasi kulit karena mengandung asam lemak tak jenuh tunggal, terutama asam oleat, yang membantu memperkuat lapisan lipid kulit sehingga menjaga kelembapan dan mencegah kehilangan air transepidermal. Selain itu, vitamin E dalam minyak alpukat bertindak sebagai antioksidan alami yang melindungi kulit dari kerusakan akibat radikal bebas dan membantu memperbaiki kulit yang kering atau iritasi. Sterol, seperti β -sitosterol, juga berkontribusi pada hidrasi kulit dengan meningkatkan fungsi pelindung alami kulit dan mendukung regenerasi sel. Kombinasi asam lemak, vitamin, dan sterol ini menjadikan minyak alpukat bahan yang sangat efektif dalam produk perawatan kulit, terutama untuk melembapkan dan memperbaiki kulit kering serta meningkatkan elastisitas kulit.^{33,39}

2.5. *Xerosis cutis*

2.5.1. Definisi

Xerosis cutis adalah istilah medis yang merujuk pada kondisi kulit kering, yang berasal dari kata Yunani "*xero*," berarti kering.⁴⁵ Kondisi ini ditandai dengan kulit yang kasar, bersisik, dan kehilangan kelembapan alaminya. *Xerosis cutis* dapat terjadi akibat berbagai faktor, termasuk penuaan, lingkungan yang kering, dan kebiasaan yang mengurangi kadar minyak alami kulit. Sebagai salah

satu masalah kulit yang umum, *Xerosis cutis* sering kali menjadi dasar atau gejala tambahan dalam berbagai gangguan kulit lainnya.⁴⁶

2.5.2. Etiologi

Xerosis cutis, atau kulit kering, adalah kondisi yang umum terjadi akibat berkurangnya lipid alami di kulit. Kondisi ini dapat bersifat akut maupun kronis dan dipengaruhi oleh berbagai faktor.⁴⁵ Faktor eksternal termasuk kebiasaan mandi air panas terlalu lama, penggunaan sabun keras, paparan cuaca dingin, kelembapan rendah, sinar matahari intens, dan kontak dengan bahan iritan di lingkungan kerja. Faktor internal mencakup gangguan kulit seperti dermatitis dan psoriasis, penyakit sistemik seperti diabetes, gangguan tiroid, dan gagal ginjal, serta infeksi kronis seperti HIV. Selain itu, perubahan hormonal, dehidrasi, malnutrisi akibat kekurangan vitamin atau mineral, serta efek samping obat-obatan seperti diuretik atau retinoid juga dapat memicu atau memperburuk kondisi ini. Kombinasi berbagai faktor ini sering kali menyebabkan kulit menjadi lebih rentan dan membutuhkan perawatan khusus.⁴⁷

2.5.3. Epidemiologi

Xerosis cutis dapat muncul sebagai kondisi mandiri, bersama dengan gangguan dermatologis lain seperti dermatitis atopik atau dermatitis kontak iritan, atau pada individu dengan riwayat keluarga kulit kering. Meskipun angka pasti kejadian *Xerosis cutis* belum

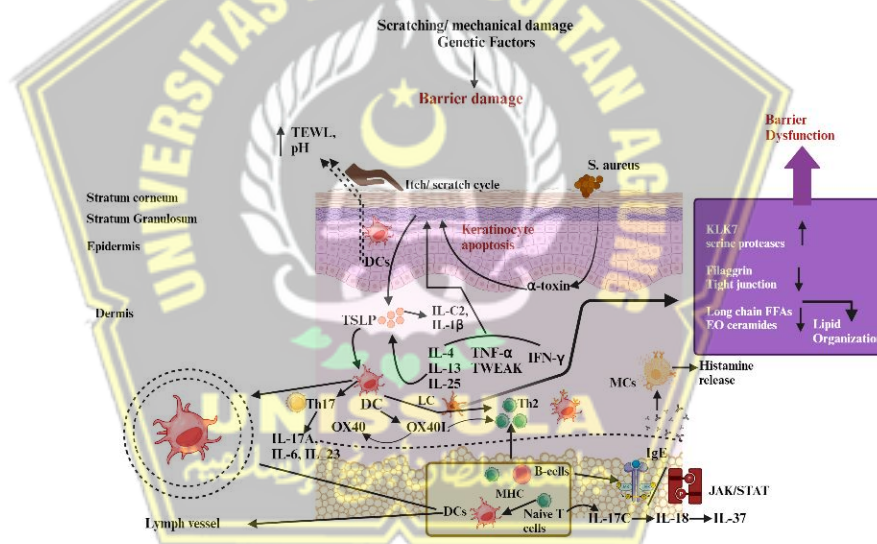
diketahui, kondisi ini cukup umum dan dapat mempengaruhi semua usia, baik pria maupun wanita. Penelitian menunjukkan bahwa *Xerosis cutis* lebih sering terjadi pada orang yang lebih tua, terutama yang berusia 60 tahun ke atas. Selain itu, kondisi ini juga banyak ditemukan pada individu dengan penyakit medis tertentu seperti diabetes, gagal ginjal, dan hipotiroidisme, atau mereka yang mengonsumsi obat-obatan tertentu.^{1,46,47}

2.5.4. Patofisiologi

Xerosis cutis berkembang akibat gangguan sawar kulit, yang terdiri dari korneosit dan lipid antar sel di stratum korneum. Lapisan ini berasal dari keratinosit yang mengalami diferensiasi, kehilangan nukleus dan organelnya, serta membentuk protein tanduk yang kaku. Filaggrin, hasil pemecahan profilaggrin, berperan dalam memperkuat sawar kulit dengan membentuk jembatan disulfida antar filamen keratin.¹ Hidrasi stratum korneum bergantung pada *Hyaluronic acid* (HA) dan *Aquaporin-3* (AQP3). HA berfungsi sebagai humektan alami, mengikat air dalam jumlah besar untuk menjaga kelembapan dan elastisitas kulit, sedangkan AQP3 memfasilitasi transportasi air dan gliserol, mendukung hidrasi seluler, dan membantu pemulihan sawar kulit.² Dalam kondisi normal, kadar air stratum korneum berada dalam kisaran 10-30% untuk menjaga kesehatan kulit. Namun, pada *Xerosis cutis*, penurunan HA dan AQP3 menyebabkan gangguan hidrasi epidermis,

peningkatan TEWL, serta kerusakan sawar lipid, yang semakin memperburuk kondisi kulit kering.^{48,49}

Disfungsi sawar kulit seperti yang disebabkan oleh paparan bahan kimia (misalnya, paparan SLS) dapat menyebabkan pelarutan lipid epidermis dan gangguan sawar kulit. Hal ini memicu peningkatan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS), yang kemudian mengaktifkan jalur inflamasi NF- κ B. Aktivasi NF- κ B menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi TNF- α , IL-1, dan IL-6, yang semakin memperparah kerusakan epidermis dan sawar kulit.^{1,50}



Gambar 2.6. Mekanisme Kulit Kering⁵¹

Disfungsi sawar kulit yang berkelanjutan ini memicu pelepasan sitokin inflamasi seperti *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP), IL-25, dan IL-33 dari keratinosit yang rusak, yang mengaktifkan sel dendritik dan sel Langerhans untuk memicu respons imun adaptif melalui jalur Th2 (IL-4, IL-13) dan Th17 (IL-17, IL-23). Selain itu, lipid sawar, seperti sphingolipid, sterol bebas,

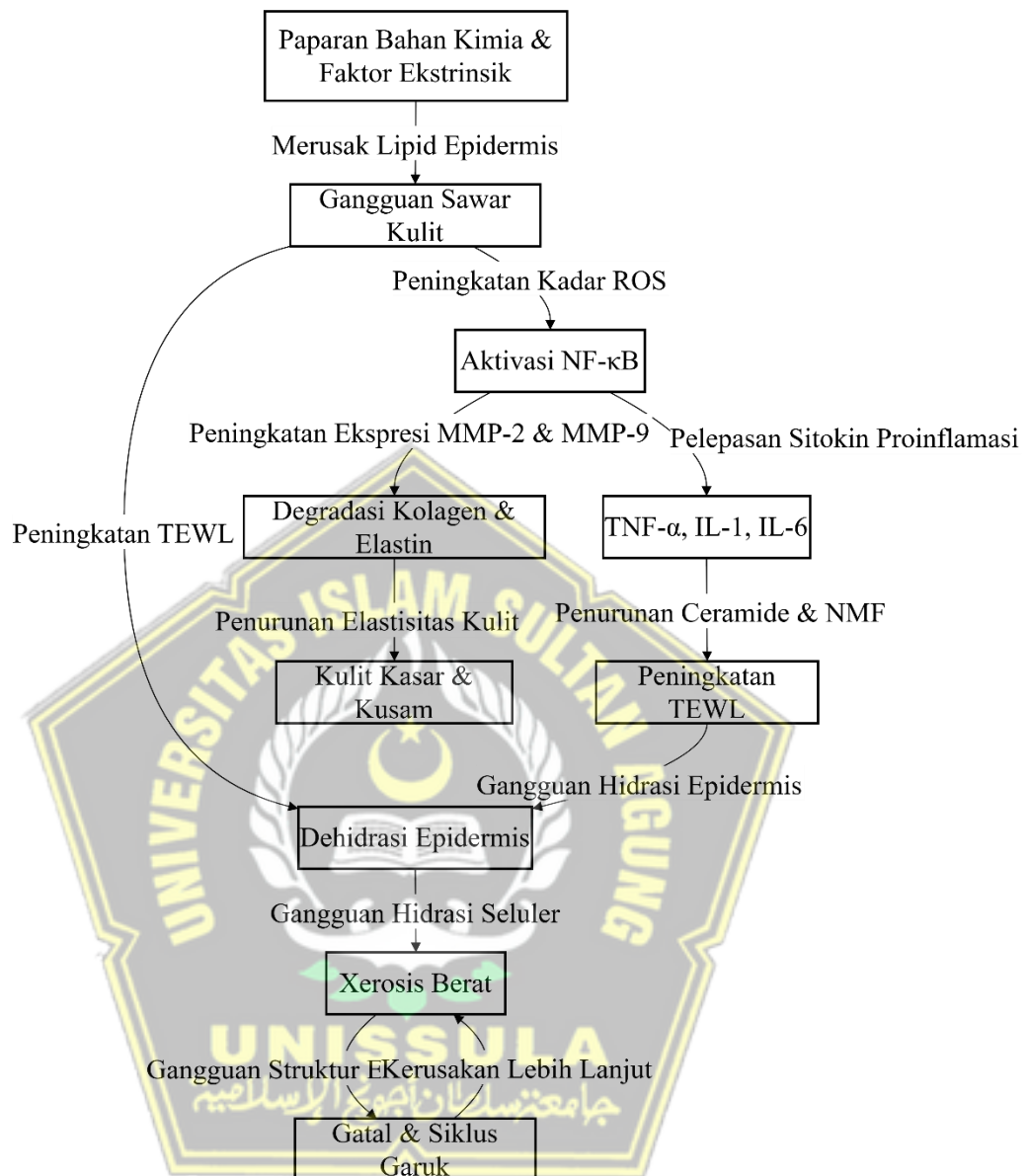
dan asam lemak bebas, berperan penting dalam mempertahankan integritas sawar kulit, di mana *ceramides* sebagai komponen utama lipid stratum korneum menyumbang sebagian besar beratnya. *Ceramides* mengalami glikosilasi dan berubah menjadi sphingolipid yang berfungsi untuk menjaga keutuhan sawar kulit. Peningkatan TEWL merangsang reparasi sawar kulit dengan memicu perubahan sitokin yang akhirnya mengarah pada produksi *ceramide*.⁵²

Pada kulit yang kering, kadar faktor pelembap alami (NMFs), termasuk asam laktat, gula, asam amino, dan urea, juga sangat penting untuk mempertahankan kelembapan kulit. Sekitar 10% dari berat kering stratum korneum terdiri dari NMFs yang berasal dari pemecahan filaggrin. Perubahan pada struktur atau komposisi komponen-komponen ini, terutama akibat penurunan kadar HA dan AQP3, dapat menyebabkan penurunan hidrasi stratum korneum, yang berujung pada *Xerosis cutis* berat dengan gejala klinis seperti kulit kusam, kasar, bersisik, kencang, retak, gatal, bahkan perdarahan dalam kasus yang lebih parah.^{49,51}

Kehilangan air yang berlebihan dari stratum korneum juga meningkatkan inflamasi dan memicu reaksi gatal, yang sering kali mengarah pada siklus gatal-garuk. Infeksi sekunder oleh *Staphylococcus aureus* memperburuk kondisi ini melalui pelepasan α -toksin, yang merusak keratinosit, memperburuk kerusakan sawar kulit, serta meningkatkan inflamasi lebih lanjut. Defisiensi HA dan

AQP3 juga telah dikaitkan dengan penurunan proliferasi keratinosit, yang menyebabkan lambatnya regenerasi kulit dan gangguan penyembuhan luka.^{4,53}

Aktivasi NF- κ B dan inflamasi kronis juga memicu ekspresi enzim proteolitik MMP-2 dan MMP-9 (*Matrix Metalloproteinases*), yang berperan dalam degradasi kolagen dan jaringan ekstraseluler. Aktivasi enzim ini menyebabkan kerusakan kolagen dan elastin, yang mengarah pada penurunan elastisitas kulit dan percepatan penuaan akibat *Xerosis cutis* berat. Perubahan dalam metabolisme lipid sawar dan peningkatan aktivitas serin protease (KLK7) turut berperan dalam mengurangi kemampuan kulit untuk mempertahankan kelembapan, sehingga memperburuk kondisi *Xerosis cutis*. Semua proses ini berinteraksi dalam suatu siklus patologis, di mana inflamasi, TEWL, dan degradasi matriks ekstraseluler saling memperburuk kondisi kulit.⁵¹



Gambar 2.7. Patofisiologi Xerosis cutis

2.5.5. *Xerosis cutis* terhadap Penuaan (*Skin Aging*)

Xerosis cutis merupakan kondisi kulit kering yang tidak hanya mengganggu kenyamanan, tetapi juga berkontribusi terhadap percepatan proses penuaan kulit.⁵⁴ Proses penuaan kulit secara umum dipengaruhi oleh dua faktor utama, yaitu penuaan intrinsik

yang terkait dengan faktor genetik dan usia biologis, serta penuaan ekstrinsik yang dipicu oleh paparan sinar ultraviolet, polusi dan gaya hidup tidak sehat.⁵⁵

Kedua proses ini menurunkan ketebalan epidermis, mengganggu struktur matriks ekstraseluler, serta menurunkan jumlah kelenjar sebaceous dan keringat, yang berperan penting dalam menjaga kelembapan alami kulit. Penurunan kadar lipid kulit dan melambatnya regenerasi keratinosit menyebabkan melemahnya fungsi sawar kulit dan peningkatan kehilangan air melalui epidermis (*transepidermal water loss*). Dampak ini memperburuk kondisi *xerosis cutis*, dan secara bersamaan mempercepat tanda-tanda penuaan kulit seperti kerutan, kulit kasar, dan elastisitas yang menurun.^{54,55}

Penelitian juga menunjukkan bahwa kulit kering kronis memicu inflamasi tingkat rendah (*low-grade inflammation*) yang bersifat persisten. Inflamasi ini dapat merangsang ekspresi *matrix metalloproteinase* (MMP), yang terlibat dalam degradasi kolagen dan mempercepat kerusakan struktur dermis.⁵⁶

Studi oleh Vestergaard *et al.* (2025) menegaskan bahwa *xerosis cutis* yang tidak ditangani secara optimal berdampak signifikan pada kualitas hidup, serta memperburuk parameter biokimia dan struktur kulit terkait penuaan.⁵⁴ Gangguan sawar kulit akibat *xerosis cutis* juga menurunkan kapasitas kulit untuk bertahan terhadap stres

oksidatif dan radikal bebas, yang merupakan pemicu utama penuaan kulit ekstrinsik. Oleh karena itu, *xerosis cutis* bukan hanya manifestasi dari kulit kering, tetapi juga faktor kunci dalam progresi *skin aging*.^{54,56}

2.5.6. Penilaian Kulit *Xerosis cutis*

Penilaian subjektif terhadap kulit kering dilakukan menggunakan *Overall Dry Skin Score* (ODS), yang diadaptasi dari panduan *European Group on Efficacy Measurement of Cosmetics and other Topical Products* (EEMCO). Metode ini mengevaluasi tanda mayor dan minor kulit kering pada area tertentu. Efektivitas penggunaan pelembap ditunjukkan oleh penurunan skor ODS.⁴⁷

Tabel 2.1. Penilaian Skor Overall Dry Skin⁴⁷

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

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

Gambar 2.8. Penilaian Derajat Xerosis cutis Secara Visual⁴⁷

Penilaian ODS bersifat semikuantitatif dan mengandalkan observasi visual. Keandalannya dapat ditingkatkan dengan dukungan alat bantu objektif seperti *skin analyser* berupa *microscope digital portable*. Alat ini memperbesar dan memperjelas tampilan permukaan kulit, memungkinkan pengamatan lebih rinci terhadap morfologi sisik, tekstur kulit, distribusi kekasaran, dan keberadaan keretakan mikroskopik yang tidak selalu terlihat jelas secara kasat mata.⁵⁷

Penggunaan *skin analyser* dalam penelitian ini difungsikan sebagai perangkat bantu visual untuk mendukung dan mengonfirmasi hasil penilaian ODS, terutama dalam membandingkan perubahan morfologi kulit antar kelompok perlakuan. Fungsi utamanya bukan untuk menggantikan ODS, melainkan memberikan evidensi tambahan berupa dokumentasi visual yang dapat dianalisis ulang secara lebih objektif. Evaluasi

visual ini menjadi krusial mengingat model hewan uji tidak dapat mengekspresikan gejala subyektif seperti rasa gatal atau ketidaknyamanan, sehingga observasi visual menjadi indikator utama efektivitas terapi topikal.^{58,59}

Perangkat ini juga memungkinkan pemeriksaan *baseline* dan pascaperlakuan secara longitudinal, sehingga konsistensi perubahan struktur kulit dapat dinilai selama periode intervensi. Hasil dokumentasi visual yang diperoleh dapat diinterpretasikan secara deskriptif maupun semi-kuantitatif, lalu dikorelasikan dengan biomarker molekuler seperti kadar *hyaluronic acid* dan *aquaporin-3* yang diukur melalui metode ELISA. Pendekatan gabungan ini menghasilkan analisis multi-parametrik yang lebih menyeluruh dalam mengevaluasi efektivitas intervensi terhadap *xerosis cutis* berat.⁵⁷⁻⁵⁹ Kombinasi antara metode ODS dan dukungan visual dari *skin analyzer* menghasilkan evaluasi yang lebih valid, terstandarisasi, dan akurat dalam merepresentasikan perubahan klinis kondisi kulit pada model hewan uji.

2.6. Krim Urea

2.6.1. Definisi

Urea adalah molekul higroskopis yang secara alami terdapat di epidermis sebagai bagian dari *natural moisturizing factor* (NMF) dan berperan penting dalam hidrasi serta mempertahankan integritas stratum corneum. Secara kimiawi, urea merupakan senyawa organik

dengan berat molekul rendah yang terdiri dari gugus karbonil yang terikat pada dua gugus amina. Senyawa ini adalah produk akhir dari metabolisme nitrogen dalam tubuh dan ditemukan dalam berbagai cairan biologis manusia, termasuk keringat. Di dunia dermatologi, urea telah digunakan secara luas sebagai bahan aktif dalam pelembap dan krim terapi untuk menangani berbagai kondisi kulit kering dan hiperkeratotik seperti *xerosis cutis*, *ichthyosis*, *psoriasis*, serta dermatitis atopik.^{60,61}

2.6.2. Fungsi dan Mekanisme Kerja pada Kulit

Sebagai bahan aktif dalam dermatologi, urea memiliki beberapa mekanisme kerja utama yang membuatnya efektif dalam perawatan kulit. Salah satu fungsi utamanya adalah sebagai humektan, yang bekerja dengan menarik serta mempertahankan air di dalam lapisan kulit.⁶¹ Kemampuannya dalam meningkatkan *water retention* membantu mengurangi TEWL, sehingga kulit tetap terhidrasi dengan baik. Selain itu, urea juga berperan dalam memperkuat skin barrier dengan meningkatkan ekspresi gen seperti filaggrin, loricrin, dan transglutaminase-1, yang penting dalam diferensiasi keratinosit dan struktur pertahanan kulit. Dengan demikian, urea tidak hanya membantu menjaga kelembapan kulit tetapi juga meningkatkan perlindungan terhadap faktor eksternal.⁶⁰

Selain efeknya terhadap hidrasi kulit, urea memiliki sifat keratolitik yang bergantung pada konsentrasi. Pada kadar rendah

($\leq 10\%$), urea berfungsi sebagai pelembap, sementara pada konsentrasi lebih tinggi ($> 10\%$), ia bertindak sebagai agen keratolitik yang dapat mengganggu ikatan hidrogen dalam protein keratin, sehingga membantu pengelupasan sel kulit mati.⁶² Efek ini sangat bermanfaat dalam penanganan kondisi hiperkeratosis seperti ichthyosis dan psoriasis. Selain itu, urea juga berfungsi sebagai *penetration enhancer*, yang berarti dapat meningkatkan penetrasi bahan aktif lain ke dalam kulit. Oleh karena itu, dalam berbagai formulasi dermatologis, urea sering dikombinasikan dengan agen antiinflamasi atau antifungal untuk meningkatkan efektivitas terapi.^{63, 64}

2.6.3. Krim Urea pada *Xerosis cutis*

Xerosis cutis atau kondisi kulit kering sering kali disebabkan oleh penurunan kadar lipid dan *natural moisturizing factor* (NMF) di stratum corneum, yang umumnya terjadi pada lansia. Penelitian telah menunjukkan bahwa urea adalah salah satu agen paling efektif dalam meningkatkan hidrasi kulit serta mengurangi gejala *Xerosis cutis*. Studi oleh Lacarrubba *et al.* (2021) meneliti efek penggunaan krim urea 10% yang diaplikasikan dua kali sehari selama 14 hari pada pasien dengan *Xerosis cutis* senilis. Hasilnya menunjukkan adanya peningkatan hidrasi kulit yang signifikan, pengurangan pruritus, serta hilangnya sisik kulit. Dermoskopi yang dilakukan

dalam studi tersebut juga menunjukkan perbaikan tekstur kulit dan pengurangan kekasaran setelah terapi.⁷

Penelitian lain membandingkan efektivitas krim urea 10% dengan emolien standar yang biasa digunakan dalam perawatan *Xerosis cutis*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa krim urea 10% memberikan manfaat yang lebih besar dalam meningkatkan hidrasi kulit serta memperbaiki fungsi *skin barrier* dibandingkan emolien biasa.⁶⁵

2.7. Sediaan Krim

Krim merupakan sediaan semi-padat yang mengandung satu atau lebih bahan aktif yang terlarut dalam bahan dasar yang sesuai. Secara umum, krim memiliki konsistensi yang lembut dan diformulasikan dalam bentuk emulsi, baik *oil-in-water* (O/W) maupun *water-in-oil* (W/O). Sebagai sediaan topikal, krim mengandung air tidak kurang dari 60% dan dirancang untuk penggunaan luar. Krim yang berkualitas memiliki tekstur halus, mudah diaplikasikan, tidak menyebabkan iritasi, bebas dari mikroba patogen, dan mudah dibersihkan dengan air. Selain itu, jika mengandung bahan aktif, krim harus mampu melepas kandungannya secara efektif dan memiliki stabilitas fisik yang baik selama penyimpanan.⁶⁶

Krim dapat dikategorikan berdasarkan jenis emulsi dan tujuan penggunaannya. Berdasarkan jenis emulsi, krim terbagi menjadi *oil-in-water* (O/W) dan *water-in-oil* (W/O). Krim *oil-in-water* (O/W) memiliki partikel minyak yang terdispersi dalam fase air, menghasilkan formulasi

yang ringan, mudah menyerap, dan tidak meninggalkan rasa berminyak. Karakteristik ini membuatnya cocok untuk kulit normal hingga berminyak. Sebaliknya, krim *water-in-oil* (W/O) mengandung tetesan air yang tersuspensi dalam fase minyak, membentuk lapisan pelindung yang lebih kuat untuk mencegah kehilangan air. Formulasi ini sangat sesuai untuk kulit kering atau membutuhkan hidrasi intensif karena dapat membantu mengunci kelembapan lebih lama.^{67,68}

Krim memiliki beberapa keunggulan dibandingkan sediaan topikal lainnya. Pertama, kemudahan penggunaan, karena teksturnya semi-padat sehingga nyaman diaplikasikan dan dapat menyebar merata di permukaan kulit. Kedua, krim cepat meresap, memungkinkan bahan aktif masuk ke dalam lapisan kulit lebih efektif. Ketiga, krim memiliki kemampuan melekat yang baik, sehingga bahan aktif dapat bekerja lebih lama tanpa mudah terhapus. Keempat, krim mudah dicuci dengan air, menjadikannya nyaman untuk pemakaian harian. Selain itu, krim yang diformulasikan dengan baik memiliki stabilitas fisik yang tinggi, tidak mudah berubah warna, bau, atau konsistensi selama penyimpanan. Dengan nilai pH yang sesuai dengan kulit (4,5–6,5), krim juga minim risiko iritasi, sehingga cocok untuk berbagai jenis kulit, termasuk kulit sensitif. Terakhir, fleksibilitas formulasi menjadikan krim dapat digunakan untuk berbagai keperluan, seperti pelembap, tabir surya, antioksidan, serta aplikasi medis lainnya sesuai dengan bahan aktif yang digunakan. ialah.^{69–71}

2.8. Model Hewan Uji

Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) adalah salah satu strain tikus laboratorium yang paling sering digunakan dalam penelitian ilmiah karena sifat-sifatnya yang serbaguna. Strain ini dikenal memiliki ukuran tubuh yang relatif besar, tingkat reproduksi yang tinggi, serta respons yang konsisten terhadap berbagai kondisi eksperimental.⁷² Tikus Wistar dikembangkan untuk kebutuhan penelitian, dan salah satu ciri utamanya adalah bulu putih dan telinga serta ekor yang tidak berbulu. Secara anatomi, tikus Wistar memiliki kesamaan dasar dengan mamalia lainnya, termasuk manusia, dalam struktur kulit, metabolisme, dan fisiologi.⁷³

Tikus ini memiliki kulit yang terdiri atas tiga lapisan utama: epidermis, dermis, dan subkutan. Epidermis tikus adalah lapisan luar yang keratinisasi, yang melindungi tubuh dari kehilangan air dan infeksi. Dermisnya mengandung pembuluh darah, kolagen, dan elastin, yang memberikan elastisitas dan kekuatan pada kulit. Tikus Wistar digunakan dalam berbagai penelitian, termasuk studi farmakologi, toksikologi, dan dermatologi, karena kemampuannya meniru respons biologis manusia dalam kondisi tertentu.⁷⁴

Penelitian ini menggunakan tikus betina, tikus betina dipilih karena perbedaan fisiologis dan hormonalnya, yang dapat memengaruhi hidrasi kulit dan regulasi ekspresi *Aquaporin-3* (AQP3) serta *hyaluronic acid* (HA). Studi menunjukkan bahwa kadar estrogen yang lebih tinggi pada tikus betina berperan dalam mempertahankan kelembapan kulit dengan

meningkatkan sintesis HA, yang berfungsi sebagai humektan alami untuk mengikat air dalam matriks ekstraseluler.⁷⁵ Selain itu, estrogen juga diketahui berkontribusi terhadap ekspresi *Aquaporin-3* (AQP3), yang bertanggung jawab dalam transportasi air dan gliserol, dua komponen penting dalam menjaga hidrasi dan elastisitas kulit. Dengan adanya regulasi hormon ini, tikus betina cenderung menunjukkan respon hidrasi kulit yang lebih optimal, sehingga lebih sesuai digunakan dalam penelitian yang berfokus pada peningkatan kadar *hyaluronic acid* (HA) dan *Aquaporin-3* (AQP3) sebagai parameter hidrasi dan perbaikan *skin barrier*.^{39,76}

Pembuatan model hewan uji dalam penelitian ini bertujuan untuk mereplikasi kondisi *xerosis cutis* berat secara terkontrol, sehingga memungkinkan evaluasi intervensi topikal berbahan alami secara lebih objektif. Salah satu metode yang dapat digunakan untuk menginduksi kondisi kulit kering adalah dengan aplikasi topikal larutan *sodium lauryl sulfate* (SLS), yaitu senyawa surfaktan yang mampu mengganggu struktur lipid epidermis dan menyebabkan gangguan sawar kulit. Induksi dilakukan dengan mengoleskan larutan SLS 5% sebanyak 100 μ L secara merata pada area kulit punggung tikus menggunakan aplikator mikropipet atau kapas steril. Proses aplikasi dilakukan dua kali per hari, selama sembilan hari berturut-turut. Secara molekuler, SLS berikatan dengan protein pada stratum korneum sehingga mengganggu kohesi antar korneosit dan menyebabkan disrupsi struktur epidermis. Selain itu, SLS melarutkan lipid interseluler utama, seperti ceramide, kolesterol, dan asam lemak bebas, yang berperan

penting dalam mempertahankan integritas sawar kulit. Hilangnya komponen lipid ini mengakibatkan peningkatan *transepidermal water loss* (TEWL), yang secara klinis termanifestasi sebagai kulit kering, bersisik, dan kasar. Pada tingkat molekuler lebih lanjut, kerusakan sawar kulit akibat paparan SLS memicu penurunan ekspresi molekul hidrasi, terutama *hyaluronic acid* (HA) dan *aquaporin-3* (AQP3). HA berperan dalam mempertahankan kelembapan matriks ekstraseluler, sedangkan AQP3 berfungsi sebagai kanal transpor air dan gliserol pada membran sel keratinosit. Penurunan kadar kedua molekul ini semakin memperburuk kondisi xerosis, sehingga model induksi dengan SLS tidak hanya merepresentasikan gambaran klinis tetapi juga mencerminkan mekanisme patofisiologis *xerosis cutis*. Protokol ini telah divalidasi dalam berbagai penelitian sebelumnya sebagai model yang andal untuk meniru gejala klinis kulit kering yang dapat menyerupai *xerosis cutis* berat, baik dari segi morfologi maupun penurunan kadar hidrasi kulit.^{50,72}

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori

Xerosis cutis merupakan kondisi kulit yang ditandai oleh kekeringan ekstrem akibat terganggunya fungsi sawar kulit. Gangguan ini terutama disebabkan oleh penurunan kadar *Natural Moisturizing Factor* (NMF), disorganisasi struktur lipid epidermis, dan peningkatan *Transepidermal Water Loss* (TEWL). Faktor-faktor ekstrinsik seperti paparan deterjen, udara kering, serta bahan iritatif seperti *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) dapat mempercepat kerusakan lapisan pelindung kulit. Pada model hewan, induksi SLS 5% secara topikal dapat menurunkan kadar lipid epidermal, merusak integritas *stratum korneum*, dan menstimulasi perubahan histopatologis yang mencerminkan kondisi *xerosis cutis*.

Kerusakan sawar ini meningkatkan penetrasi iritan dan patogen ke dalam epidermis, yang selanjutnya memicu peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS berperan sebagai sinyal bahaya yang mengaktivasi berbagai jalur transduksi sinyal melalui jalur intrinsik yang berkaitan dengan factor hormonal yaitu Estrogen. Estrogen mengaktivasi reseptor estrogen yaitu ($ER\alpha$ dan $ER\beta$), estrogen mengikat ($ER\alpha$ dan $ER\beta$) masuk ke inti sel berinteraksi dengan DNA dan factor transkripsi lain termasuk *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B) dan *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3). NF- κ B merupakan kunci utama dalam proses inflamasi, ketika aktif NF- κ B akan masuk ke inti sel mengaktifkan

ekspresi gen-gen proinflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, dan IL-6 , yang memperkuat respons inflamasi lokal dan sistemik. Sedangkan STAT3 mengatur ekspresi gen inflamasi dan anti-apoptosis yang diaktifkan oleh sitokin IL-6 . Keberlanjutan ekspresi sitokin ini memicu peradangan kronis, menurunkan aktivitas regeneratif keratinosit, dan mengganggu homeostasis epidermis.

Ekspresi sitokin proinflamasi juga menginduksi produksi enzim proteolitik seperti *Matrix Metalloproteinase* (MMP)-2 dan MMP-9, yang menyebabkan degradasi kolagen serta kerusakan struktur dermal. Jalur stres seluler seperti *p38 MAPK* dan *JNK* juga diaktivasi, memperparah kerusakan jaringan dan menghambat ekspresi *Hyaluronan Synthase* (HAS), sehingga menurunkan sintesis *Hyaluronic Acid* (HA). Jalur lain yang turut terpengaruh adalah *Akt/ERK1/2*, yang memiliki peran penting dalam proliferasi dan diferensiasi sel kulit. Gangguan pada jalur ini berdampak pada turunnya transaktivasi dan translasi mRNA untuk ekspresi *Aquaporin-3* (AQP3), yaitu kanal protein yang mengatur transportasi air dan gliserol antar sel. Penurunan HA dan AQP3 secara bersamaan menyebabkan kulit mengalami dehidrasi, kehilangan elastisitas, dan memburuknya integritas struktural epidermis.

Untuk menjaga keseimbangan redoks, aktivasi jalur antioksidan seperti *nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2) menjadi sangat penting. Nrf2 berperan sebagai faktor transkripsi utama dalam regulasi enzim antioksidan endogen, seperti *Superoxide Dismutase* (SOD1), *Catalase* (CAT),

dan *Glutathione Peroxidase* (GPX). Enzim-enzim ini bekerja menetralkan ROS, mengurangi stres oksidatif, dan memperbaiki kerusakan seluler akibat inflamasi berkepanjangan.

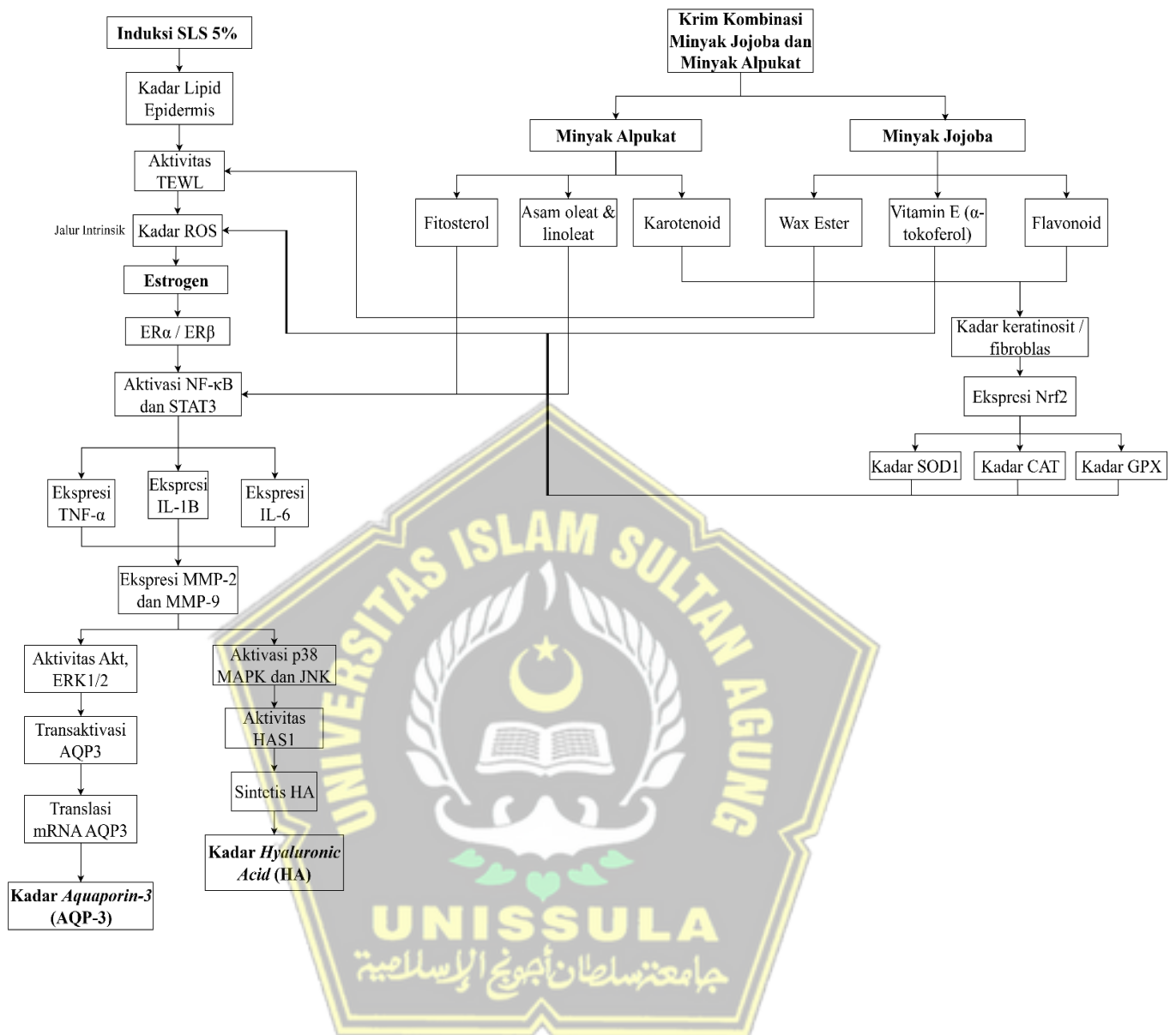
Kombinasi krim berbahan dasar minyak jojoba dan minyak alpukat memiliki potensi terapeutik yang menjanjikan dalam mengatasi *xerosis cutis*. Minyak alpukat mengandung fitosterol (senyawa sterol tumbuhan) serta asam lemak tak jenuh seperti asam oleat dan linoleat yang diketahui mampu menghambat aktivasi jalur pensinyalan NF- κ B dan STAT3. Hambatan pada jalur ini menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, sehingga mengurangi peradangan dan mencegah kerusakan jaringan lebih lanjut. Selain itu, kandungan karotenoid pada minyak alpukat pigmen lipolisis tumbuhan serta flavonoid (senyawa fenolik larut air) yang terdapat pada minyak jojoba merupakan antioksidan kuat, anti inflamasi dan anti apoptosis yang mendukung proliferasi dan fungsi keratinosit maupun fibroblas melalui peningkatan ekspresi Nrf2. Aktivasi Nrf2 kemudian menstimulasi ekspresi enzim antioksidan endogen seperti SOD1, CAT, dan GPX, ketiganya bekerja sinergis dalam sistem pertahanan yang berperan penting dalam menetralkan ROS dan mengurangi stres oksidatif.

Kandungan vitamin E (α -tokoferol) bekerja secara langsung sebagai antioksidan lipofilik yang paling penting di dalam membrane sel, Vit E menetralkan ROS sebagai antioksidan langsung yang memutus rantai reaksi peroksidasi mencegah kerusakan lebih lanjut sehingga dapat menurunkan

kadar ROS, mencegah aktivasi jalur inflamasi dan kerusakan lipid membran. Selain itu, *wax ester* pada minyak jojoba merupakan senyawa lipid netral terdiri dari satu molekul asam lemak (*fatty acid*) serta satu molekul rantai panjang (*fatty alcohol*) bersifat hidrofobik/ stabil yang secara kimia menyerupai sebum manusia mampu memperkuat lapisan lipid epidermis dan menurunkan aktivitas TEWL, sehingga membantu menjaga hidrasi dan integritas sawar kulit.

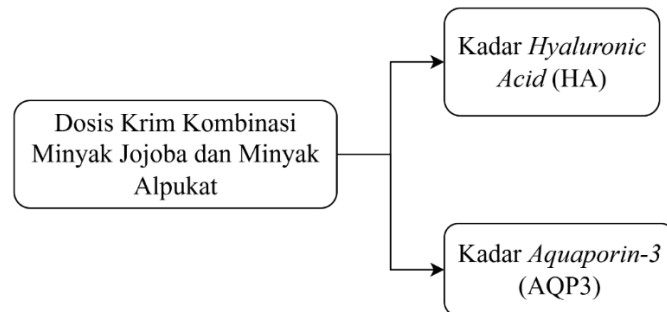
Kombinasi dari kedua minyak ini tidak hanya bekerja pada lapisan permukaan kulit, tetapi juga mempengaruhi ekspresi molekul hidrasi melalui peningkatan aktivitas HAS dan ekspresi gen AQP3. Efek ini mendukung peningkatan kadar HA dan AQP3 secara simultan, yang sangat krusial dalam mempertahankan kelembapan, elastisitas, serta integritas sawar kulit. Dengan demikian, krim kombinasi ini berfungsi tidak hanya sebagai emolien, tetapi juga sebagai modulator molekuler yang memperkuat jaringan kulit secara fisiologis.

Secara keseluruhan, penggunaan krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat menunjukkan potensi terapeutik sebagai agen topikal multifungsi yang tidak hanya melembapkan, tetapi juga menekan inflamasi, menghambat stres oksidatif, serta menstimulasi jalur molekuler hidrasi kulit melalui peningkatan kadar HA dan AQP3



Gambar 3.1. Kerangka Teori

3.2. Kerangka Konsep



Gambar 3.2. Kerangka Konsep

3.3. Hipotesis

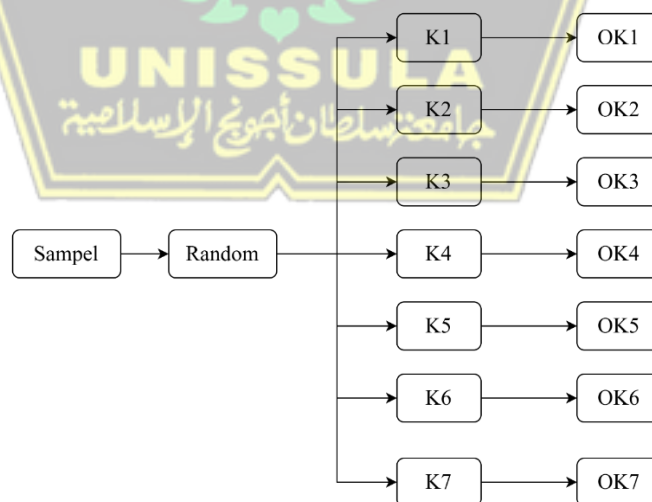
Terdapat pengaruh pemberian krim kombinasi minyak jojoba (*Simmondsia chinensis*) dan minyak alpukat (*Persea americana*) terhadap kadar *hyaluronic acid* (HA) dan *aquaporin-3* (AQP3) pada tikus Wistar betina dengan model *xerosis cutis*.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vivo* dengan menggunakan metode *Post Test Only Control Group Design* dengan model tikus Wistar yang diinduksi *Xerosis cutis*.⁷⁷ Rancangan penelitian yang digunakan adalah rancangan acak lengkap (RAL) dengan kelompok perlakuan dan kontrol. Kelompok perlakuan akan diberikan krim tunggal antara minyak alpukat dan minyak jojoba, krim kombinasi minyak jojoba (*Simmondsia chinensis*) dan minyak alpukat (*Persea americana*), sedangkan kelompok kontrol terbagi menjadi kelompok kontrol positif dan negatif. Setiap kelompok akan diobservasi untuk mengukur kadar *hyaluronic acid* (HA) dan *aquaporin-3* (AQP3).



Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

1. K1 (Kontrol Normal): Tikus Wistar betina yang diberi pakan standar dan minum aquades tanpa induksi *xerosis cutis* berat dan tanpa pengolesan krim.
2. K2 (Kontrol Negatif): Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* berat yang diberi pakan standar dan minum aquades yang diolesi *Base cream*.
3. K3 (Kontrol Positif): Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* berat yang diberi pakan standar dan minum aquades yang diolesi krim dengan kandungan urea 10%.
4. K4 (Perlakuan 1): Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* berat yang diberi pakan standar dan minum aquades yang diolesi krim minyak jojoba konsentrasi 7,5%.
5. K5 (Perlakuan 2): Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* berat yang diberi pakan standar dan minum aquades yang diolesi krim minyak alpukat konsentrasi 20%.
6. K6 (Perlakuan 3): Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* berat yang diberi pakan standar dan minum aquades yang diolesi krim kombinasi minyak jojoba konsentrasi 7,5% dan minyak alpukat konsentrasi 20%.
7. K7 (Perlakuan 4): Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* berat yang diberi pakan standar dan minum aquades yang diolesi krim kombinasi minyak jojoba konsentrasi 3,75% dan minyak alpukat konsentrasi 10%.

4.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.2.1. Variabel Penelitian

4.2.1.1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat.

4.2.1.2. Variabel Terikat

Variabel terikat dari penelitian ini adalah kadar *Hyaluronic acid* (HA) dan *Aquaporin-3* (AQP3) jaringan kulit

4.2.1.3. Variabel Prakondisi

Pemberian SLS 5% di kulit tikus wistar betina sebagai induksi *Xerosis cutis*.

4.2.2. Definisi Operasional

4.2.2.1. Dosis Kombinasi Minyak Jojoba dan Minyak Alpukat

Dosis yang terdiri dari:

- Minyak Jojoba 7,5%
- Minyak Alpukat 205
- Minyak alpukat 20% + minyak jojoba 7,5%
- Minyak alpukat 10% + minyak jojoba 3,75%

Krim diaplikasikan pada kulit tikus model *Xerosis cutis* berat selama 14 hari, diberikan 2 kali sehari sebanyak

200 mg. *Base cream* diperoleh dari PT. Derma Elok Farma.

Satuan: mg (miligram)

4.2.2.2. Kadar *Hyaluronic Acid* (HA)

Adalah kadar HA dalam jaringan kulit tikus yang dinyatakan dalam satuan ng/mL yang diperiksa menggunakan metode ELISA di Laboratorium *Integrated*

Biomedical Laboratories (IBL) FK Universitas Islam

Sultan Agung Semarang pada hari ke 15.

Satuan : ng/mL (nanogram/L)

Skala : Rasio

4.2.2.3. Kadar *Aquaporin-3* (AQP3)

Adalah kadar AQP3 dalam jaringan kulit tikus yang

dinyatakan dalam satuan pg/mL yang diperiksa

menggunakan metode ELISA di Laboratorium *Integrated*

Biomedical Laboratories (IBL) FK Universitas Islam

Sultan Agung Semarang pada hari ke 15.

Satuan : ng/mL (nanogram/L))

Skala : Rasio

4.3. Subjek Penelitian dan Sampel Penelitian

4.3.1. Subjek Penelitian

Subjek penelitian ini menggunakan tikus betina galur Wistar diperoleh dari Laboratorium *Integrated Biomedical Laboratories* (IBL) FK Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

4.3.2. Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah tikus betina galur Wistar yang memenuhi kriteria sebagai berikut:

4.3.2.1. Kriteria Inklusi

- Berat Badan 200-250 gram

- Usia 10-12 minggu
- Sehat (saat makan dan minum aktif)
- Tidak ada kelainan/anomali yang tampak dari luar

4.3.2.2. Kriteria Eksklusi

Tikus yang tidak mengalami kondisi *Xerosis cutis* yang dilihat pada hari ke-9 induksi dengan SLS 5% menggunakan alat *skin analyser digital microscope portable*.

4.3.2.3. Kriteria Dropout

Tikus sakit dan mati.

4.4. Teknik Pengambilan Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan teknik *simple random sampling* untuk pengambilan sampel. Sebanyak 35 ekor tikus betina galur Wistar yang memenuhi kriteria inklusi dibagi secara acak sederhana ke dalam 7 kelompok, masing-masing terdiri dari 5 ekor. Kelompok-kelompok tersebut terdiri dari 3 kelompok kontrol dan 4 kelompok perlakuan.⁷⁷

4.5. Besar Sampel

Jumlah sampel dihitung menggunakan rumus Federer untuk penelitian eksperimental:⁷⁷

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

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

$$6n - 6 \geq 15$$

$$6n \geq 21$$

$$n \geq 3,5$$

$$n = 4$$

Keterangan:

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

Berdasarkan hasil perhitungan tersebut, jumlah minimal sampel perkelompok yang diperlukan adalah 4 ekor tikus Wistar. Namun, untuk mengantisipasi kemungkinan kehilangan sampel (*loss of sample*) selama periode penelitian, maka jumlah sampel pada setiap kelompok ditambahkan satu ekor. Dengan demikian, total keseluruhan tikus yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebanyak 35 ekor.

4.6. Alat dan Bahan Penelitian

4.6.1. Alat

A. Peralatan pada perlakuan hewan coba

- Kandang individu berbahan polikarbonat dengan ventilasi baik
- Tempat air minum dan wadah pakan berbahan *uvy*
- Pisau cukur manual atau mesin pencukur bulu untuk membersihkan area aplikasi krim
- Alat *Skin Analyzer – Digital microscope portable*

B. Alat aplikasi dan sampling jaringan

- Spatula aplikator steril
- Pisau bedah
- Gunting bedah
- Pinset anatomi
- *Cryotube* (untuk penyimpanan sampel jaringan)
- *Freezer* bersuhu -20°C atau -80°C untuk penyimpanan sampel

C. Alat homogenisasi dan pemrosesan sampel

- *Homogenizer*
- *Centrifuge* (sentrifugasi sampel jaringan)
- Mikropipet (volume 10–1000 μL) dan tip-nya

D. Peralatan analisis ELISA

- *ELISA Reader (Microplate Reader)*:
 - Spesifikasi: Panjang gelombang 450 nm untuk pembacaan absorbansi.
- *Microplate Washer*
- Mikropipet
 - Digunakan untuk penambahan reagen dan sampel secara akurat.
 - Rentang volume bervariasi (10–100 μL dan 100–1000 μL), dengan tips steril bebas DNase/RNase.

- Inkubator ELISA:
 - Suhu operasional stabil pada 37°C
 - Diperlukan untuk inkubasi reagen dan antibodi.
- *Vortex Mixer*:
 - Untuk homogenisasi reagen dan sampel secara merata sebelum aplikasi.
- Komputer dan Perangkat Lunak Analisis Data:
 - *Software* untuk membaca hasil ELISA
 - Digunakan untuk analisis kurva standar, kuantifikasi konsentrasi protein, dan visualisasi data statistik.

4.6.2. Bahan

A. Bahan uji dan kontrol

- Krim dosis tunggal dan kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat
 - Formula K4: minyak jojoba 7,5%.
 - Formula K5: minyak alpukat 20%
 - Formula K6: minyak jojoba 7,5% dan minyak alpukat 20%
 - Formula K7: minyak jojoba 3,75% dan minyak alpukat 10%
- Krim urea 10% (sebagai kontrol positif)
- *Base cream*

B. Hewan uji

- Tikus Wistar betina, berat 200–250 gram
- Induksi *Xerosis cutis* dilakukan menggunakan SLS 5% pada kapas yang dikompres selama 5 menit dilakukan dua kali sehari selama 9 hari
- Pakan standar Bravo 512

C. Komponen *Base cream*

Formulasi krim mengandung *Allantoin*, *Aloe barbadensis leaf juice*, *Aqua*, *BHT*, *Bisabolol*, *Butylene glycol*, *Ceteareth-20*, *Cetearyl alcohol*, *Cetyl alcohol*, *Citric acid*, *Disodium EDTA*, *Ethylhexylglycerin*, *Glyceryl stearate*, *Hydrolyzed jojoba esters*, *Niacinamide*, *Paraffinum liquidum*, *Phenoxyethanol*, *Sodium cetearyl sulfate*, *Sodium lauryl sulfate*, *Sodium metabisulfite*, *Sodium sulfite*, *Stearyl alcohol*, dan *Tocopheryl acetate*.

D. Bahan analisis ELISA

- Sampel jaringan kulit (setelah perlakuan)
- Rat HA ELISA Kit
- Rat AQP-3 ELISA Kit
- *Aquabidest*

4.7. Cara Penelitian

4.7.1. *Ethical Clearance*

Penelitian telah mendapatkan izin oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang dengan nomor 286/VI/2025/Komisi Bioetik.

4.7.2. Persiapan Sebelum Perlakuan

- a. Sebanyak 35 ekor tikus betina galur Wistar diaklimatisasi di Laboratorium IBL FK Unissula Semarang
- b. Tikus diberi pakan standar Bravo 512 yang mengandung protein kasar 19,5–21,5%, lemak kasar minimal 5%, serat kasar maksimal 5%, dan air maksimal 12%, dengan tambahan kalsium 0,9–1,1% serta fosfor 0,6–0,9%.

4.7.3. Dosis Krim Kombinasi Minyak Jojoba dan Minyak Alpukat

Dosis krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat dalam penelitian ini ditentukan berdasarkan formulasi yang mempertimbangkan efektivitas masing-masing minyak dalam hidrasi kulit serta stabilitas formulasi. Minyak jojoba dan minyak alpukat telah terbukti memiliki sifat pelembap, antiinflamasi, dan perbaikan *skin barrier*. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa minyak jojoba pada konsentrasi 6% hingga 7,5% serta minyak alpukat pada konsentrasi 17,5% hingga 20% dapat memberikan manfaat hidrasi optimal tanpa mengganggu stabilitas formulasi dan daya serap

kulit.^{15,16} Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan dua kombinasi dosis sebagai perlakuan untuk mengevaluasi efektivitasnya terhadap kadar HA dan AQP3 dalam kondisi *Xerosis cutis* berat.

Pada penelitian ini, krim diaplikasikan setiap hari dengan mengoleskan sekitar 200 mg krim pada kulit tikus, di mana kelompok K4 menerima krim dengan minyak jojoba 7,5% kelompok K5 menerima krim dengan minyak alpukat 20%. Pada kelompok K6 menerima krim kombinasi dengan minyak jojoba 7,5% dan minyak alpukat 20%, sedangkan kelompok K7 menerima krim dengan dosis 50% dari kelompok 6, yaitu minyak jojoba 3,75% dan minyak alpukat 10%. Evaluasi dilakukan untuk menentukan apakah penggunaan dosis tunggal dan kombinasi kedua minyak dalam krim memberikan manfaat dalam meningkatkan hidrasi kulit melalui peningkatan kadar HA dan AQP3.

Kelompok kontrol positif (K3), diberikan krim urea 10% yang telah terbukti secara klinis dapat meningkatkan hidrasi kulit, memperbaiki sawar kulit, serta mengurangi *transepidermal water loss* (TEWL). Urea bekerja dengan menarik air ke dalam stratum korneum, meningkatkan kapasitas retensi air kulit, serta membantu regenerasi epidermis. Studi terdahulu menunjukkan bahwa krim urea 10% dapat secara signifikan meningkatkan kelembapan kulit serta mengurangi kekeringan pada kondisi *Xerosis cutis* berat. Oleh karena itu, kelompok ini digunakan untuk membandingkan

efektivitas krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat terhadap terapi standar dermatologi dalam meningkatkan kadar HA dan AQP3 sebagai indikator hidrasi dan fungsi sawar kulit.⁷

4.7.4. Formulasi Sediaan Krim

Sediaan *Base cream* meliputi *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*. *Base cream* ini diperoleh dari *Raw Material Cosmetical Grade* PT. Derma Elok Farma.

Krim kombinasi dalam penelitian ini mengandung minyak jojoba dan minyak alpukat dalam dua konsentrasi, yaitu minyak jojoba 7,5% dengan minyak alpukat 20% (K6) serta minyak jojoba 3,75% dengan minyak alpukat 10% (K7). Pada dosis tunggal, menggunakan minyak jojoba 7,5% (K5) dan minyak alpukat 20% (K6). Formulasi ini dikembangkan untuk mengevaluasi efektivitas kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat dalam meningkatkan hidrasi kulit serta memperbaiki sawar epidermis pada model *xerosis cutis* berat.

Tabel 4.1. Formulasi Krim Kombinasi Minyak Jojoba dan Alpukat

Bahan	F1	F2	F3	F4
<i>Base cream</i> dari <i>Raw Material Cosmetical</i> Grade PT. Derma Elok Farma	Ad	Ad	Ad	Ad
Minyak Jojoba	7,5%	-	7,5%	3,75%
Minyak Alpukat	-	20%	20%	10%

Keterangan:

F= Formula

4.7.5. Prosedur Pembuatan Krim

1. Persiapan Bahan

- Siapkan *Base cream* yang 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, Ceteareth-20, Sodium Cetearyl Sulfate, BHT, Sodium Sulfite, Citric Acid, Disodium EDTA, Allantoin, Hydrolyzed Jojoba Esters, Ethylhexylglycerin, Sodium Metabisulfite.*
- Siapkan minyak jojoba dan minyak alpukat masing-masing 7,5% (K4) dan 10% (K5) masing-masing untuk dosis tunggal dan untuk krim kombinasi dengan konsentrasi minyak jojoba 7,5% dan minyak alpukat 20% (K6), serta minyak jojoba 3,75% dan minyak alpukat 10% (K7) dari total berat krim.

2. Menimbang Bahan

Timbang *Base cream*, minyak jojoba, dan minyak alpukat menggunakan timbangan digital.

3. Pemanasan *Base cream*

Tempatkan *Base cream* dalam beaker glass dan panaskan ringan menggunakan *hot plate stirrer* pada suhu sekitar 40–50°C untuk mempermudah pencampuran.

4. Pencampuran Minyak

Tambahkan minyak jojoba dan minyak alpukat secara perlahan ke dalam *Base cream* sambil diaduk dengan stirrer kecepatan sedang hingga tercampur homogen.

5. Pendinginan

Setelah campuran homogen, biarkan campuran mendingin hingga mencapai suhu ruang.

6. Pengemasan Krim

Pindahkan krim yang telah tercampur ke dalam wadah steril, seperti jar atau tube kosmetik, menggunakan spatula stainless.

7. Penyimpanan

Simpan krim di tempat yang sejuk dan kering, jauh dari paparan sinar matahari langsung.

4.7.6. Prosedur Perlakuan dan Pembuatan Model Hewan Uji

a. Persiapan Hewan Uji

1. Sampel berupa tikus betina galur Wistar yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan tikus telah diadaptasi selama 7 hari di lingkungan laboratorium yang terkontrol (suhu 20–25°C, kelembapan 50–60%).
2. Kulit bagian punggung tikus dicukur menggunakan alat cukur elektrik, pastikan tidak terjadi luka pada kulit.

b. Pembuatan Model Hewan Uji (Induksi *Xerosis cutis*)

1. Sebanyak 100 μ L larutan SLS 5% kemudian diaplikasikan secara merata pada area kulit punggung tikus yang sudah dicukur menggunakan mikropipet atau kasa steril. Proses aplikasi dilakukan 2x sehari selama sembilan hari berturut-turut.⁵⁰
2. Induksi pada kulit dilakukan hingga kulit mendapatkan skor 3 atau dengan ciri-ciri terdapat sisik kecil dan besar terdistribusi secara merata, kulit jelas kasar, mungkin terdapat kemerahan ringan, dan mungkin ada beberapa retakan superfisial yang diperiksa menggunakan alat *skin analyzer*. Alat ini digunakan untuk memperbesar dan memperjelas tampilan permukaan kulit, sehingga mempermudah identifikasi sisik halus, distribusi kekasaran,

dan perubahan tekstur kulit yang mungkin tidak tampak jelas secara kasat mata.⁴⁷

c. Observasi Perubahan Kulit

Perubahan kondisi kulit tikus diamati setiap hari untuk mengevaluasi perkembangan gejala *xerosis cutis* melalui pendekatan klinis visual. Penilaian dilakukan dengan menggunakan skor *Overall Dry Skin Score* (ODS), yang mencakup parameter seperti tingkat kekasaran, deskuamasi, kemerahan, dan kemungkinan retakan superfisial.⁴⁷

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

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

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

Gambar 4.2. Penilaian Derajat Xerosis cutis Secara Visual⁴⁷

Keterangan:

- Skor 0 menunjukkan tidak ada kulit kering.
- Skor 1 menunjukkan *Xerosis cutis* ringan.
- Skor 2 menunjukkan *Xerosis cutis* sedang
- Skor 3 menunjukkan *Xerosis cutis* berat.
- Skor 4 menunjukkan *Xerosis cutis* ekstrem

d. Pemberian Krim Kombinasi Minyak Jojoba dan Minyak Alpukat

1. Pembagian Kelompok

Tikus dibagi ke dalam 7 kelompok perlakuan:

- K1 (Kontrol Normal): Tikus Wistar betina yang diberi pakan standar dan minum aquades tanpa Induksi *xerosis cutis* berat dan tanpa pengolesan krim.
- K3 (Kontrol Negatif): Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* berat yang diberi pakan standar dan minum aquades yang diolesi *Base cream*.

- K3 (Kontrol Positif): Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* berat yang diberi pakan standar dan minum aquades yang diolesi krim dengan kandungan urea 10%.
- K4 (Perlakuan 1): Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* berat yang diberi pakan standar dan minum aquades yang diolesi krim minyak jojoba konsentrasi 7,5%.
- K5 (Perlakuan 2): Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* berat yang diberi pakan standar dan minum aquades yang diolesi krim minyak alpukat konsentrasi 20%.
- K6 (Perlakuan 3): Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* berat yang diberi pakan standar dan minum aquades yang diolesi krim kombinasi minyak jojoba konsentrasi 7,5% dan minyak alpukat konsentrasi 20%.
- K7 (Perlakuan 4): Tikus Wistar betina model *xerosis cutis* berat yang diberi pakan standar dan minum aquades yang diolesi krim kombinasi minyak jojoba konsentrasi 3,75% dan minyak alpukat konsentrasi 10%.

2. Pemberian Perlakuan Krim

Setelah induksi *Xerosis cutis* selesai (setelah 9 hari aplikasi SLS), setiap kelompok kontrol (K1, K2 dan K3) dan perlakuan (K4, K5, K6 dan K7) diberikan perlakuan krim sesuai pembagian kelompok dan komposisinya.

Aplikasi krim dilakukan pada kulit punggung tikus yang sudah diinduksi *xerosis cutis*, dan diberi perlakuan dua kali sehari (pagi dan sore) selama 14 hari berturut-turut.^{78,79}

e. Pemantauan Hasil

1. Selama periode perlakuan, pengamatan dilakukan setiap 3 hari sekali menggunakan *skin analyser- digital microscope portable* untuk menilai perubahan kulit tikus berdasarkan skor *xerosis cutis* (dari skor 0 hingga 4).
2. Perubahan kondisi kulit dicatat untuk menilai efektivitas perlakuan masing-masing kelompok.

4.7.7. Proses Pemeriksaan Kadar HA dan AQP3

Pemeriksaan kadar HA dan AQP3 dalam jaringan kulit dilakukan menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Teknik ini berbasis reaksi antigen-antibodi yang spesifik untuk mendeteksi konsentrasi HA dan AQP3 dalam sampel biologis, seperti jaringan kulit. Analisis ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh perlakuan krim kombinasi jojoba dan

minyak alpukat terhadap kadar HA dan AQP3 pada tikus Wistar model *Xerosis cutis* berat.^{18,19,80}

1. Pengambilan Jaringan

- Jaringan kulit diambil dari tikus uji setelah dilakukan *euthanasia* menggunakan anestesi terminal menggunakan kloroform.⁸¹
- Setelah tikus tidak menunjukkan respons terhadap rangsangan nyeri, daerah kulit kemudian dibersihkan dengan etanol 70% untuk mengurangi kontaminasi. Eksisi jaringan kulit dilakukan menggunakan skalpel steril dengan ukuran standar sekitar 1 cm x 1 cm, mencakup lapisan epidermis dan dermis.⁸²

2. Homogenisasi Jaringan Kulit⁸²

- Jaringan kulit yang telah diambil dari tikus dihomogenisasi menggunakan *homogenizer* dalam buffer lisis yang mengandung PBS (*Phosphate Buffered Saline*) untuk menjaga stabilitas protein.

3. Sentrifugasi dan Klarifikasi⁸²

- Homogenat jaringan disentrifugasi pada $10.000 \times g$ selama 15–20 menit pada suhu 4°C untuk memisahkan supernatan yang mengandung protein larut. Supernatan ini digunakan sebagai sampel untuk analisis ELISA.

4. Preparasi Sampel untuk HA⁸²

- Jaringan kulit ditimbang dan diliofilisasi (*freeze-dried*) untuk menghilangkan kandungan air sepenuhnya.
- Sampel kulit yang telah kering dihancurkan menjadi bubuk halus menggunakan mortar dan pestle.
- Bubuk jaringan dilarutkan dalam larutan buffer lisis yang mengandung enzim protease (Pronase E atau enzim serupa) untuk mencerna protein yang tidak diperlukan, sementara HA dilepaskan dari matriks jaringan.
- Proses enzimatisasi dilakukan dengan inkubasi pada 55°C selama 24 jam sebelum disentrifugasi kembali untuk memperoleh supernatan yang mengandung HA.

5. Pelapisan Plate ELISA⁸³

- Plate ELISA dilapisi dengan antibodi primer spesifik untuk HA dan AQP3 dan diinkubasi sesuai protokol kit ELISA.

6. Penambahan Sampel

- Supernatan hasil ekstraksi jaringan kulit ditambahkan ke dalam plate ELISA bersama larutan standar HA dan AQP3 untuk pembuatan kurva standar.

7. Inkubasi

- Plate diinkubasi pada suhu tertentu (suhu kamar atau 37°C) sesuai protokol kit ELISA untuk memastikan interaksi optimal antara antibodi dan protein target.⁸⁴

8. Reaksi Substrat

- Substrat enzim (misalnya TMB, 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine) ditambahkan untuk memulai reaksi warna. Intensitas warna yang terbentuk menunjukkan kadar HA dan AQP3 dalam sampel.⁸³

9. Pembacaan Absorbansi

- Warna yang terbentuk di setiap sumur plate ELISA diukur menggunakan microplate reader pada panjang gelombang 450 nm.⁸³

10. Analisis Data

- Data absorbansi dibandingkan dengan kurva standar untuk menentukan konsentrasi HA dan AQP3 dalam jaringan kulit.
- Hasil analisis dibandingkan antar kelompok perlakuan untuk mengevaluasi pengaruh krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat terhadap hidrasi kulit, kadar HA, dan ekspresi AQP3.⁸³

4.8. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium *Integrated Biomedical Laboratories* (IBL) FK Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Penelitian berlangsung pada bulan Juni hingga Agustus 2025. Analisis data, pengukuran, laporan hasil penelitian dilakukan di Program Studi Magister Ilmu Biomedik) FK Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

4.9. Analisis Data

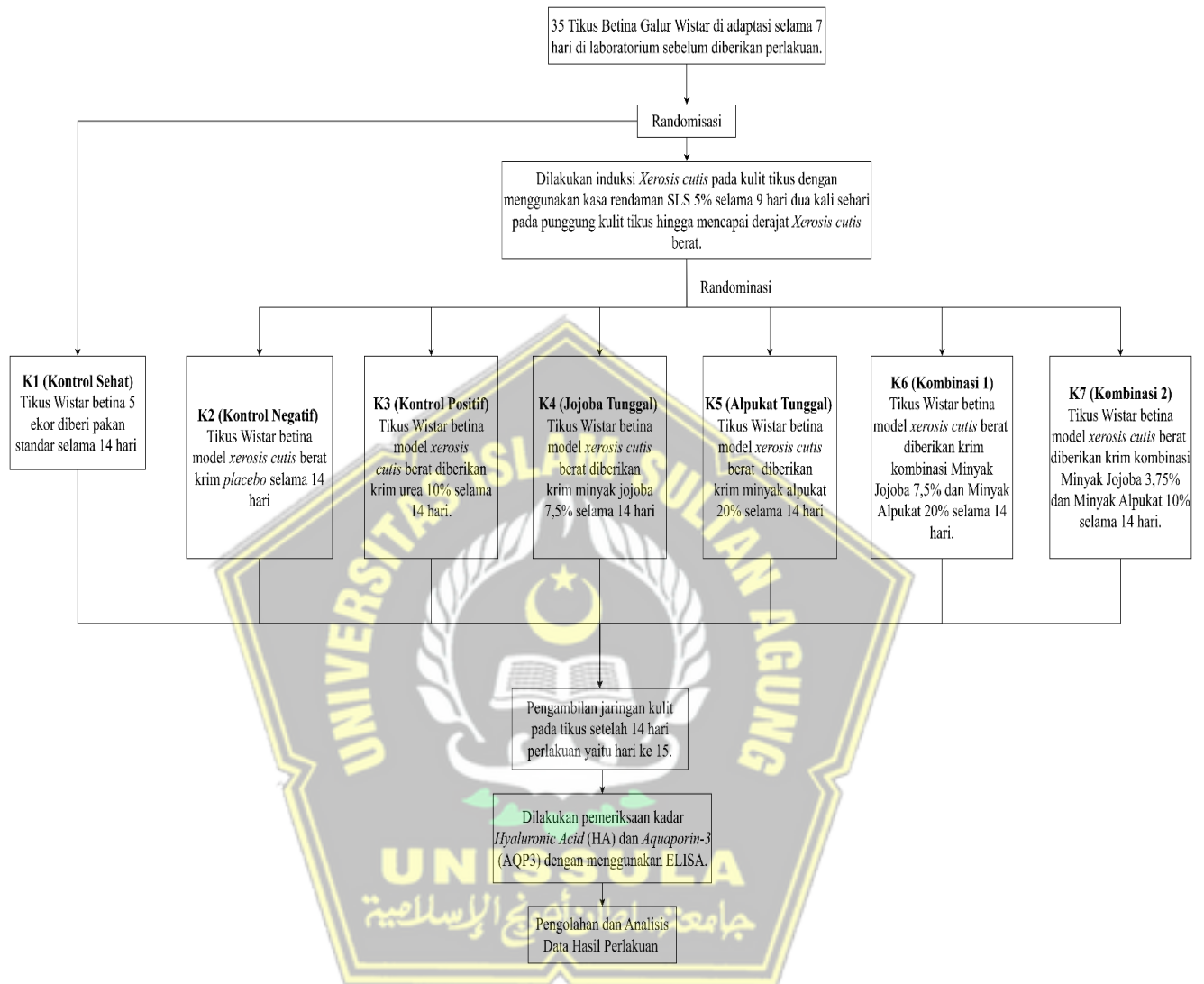
Metode analisis data dalam penelitian ini disesuaikan dengan hasil uji normalitas dan homogenitas yang telah dilakukan sebelumnya. Pada hasil pengukuran kadar *Hyaluronic Acid* (HA), data menunjukkan distribusi normal dan homogen, sehingga analisis dilanjutkan menggunakan uji *One-Way ANOVA*. Hasil uji ANOVA memperlihatkan adanya perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan, sehingga dilakukan uji lanjut *Post Hoc Tukey* untuk mengidentifikasi kelompok mana yang memiliki perbedaan bermakna. Pendekatan ini dipilih karena *Post Hoc Tukey* paling sesuai digunakan pada data yang memenuhi asumsi normalitas dan homogenitas, serta dapat memberikan informasi yang jelas mengenai pasangan kelompok yang berbeda signifikan.

Hasil pengukuran kadar Aquaporin-3 (AQP3), data tidak memenuhi asumsi normalitas, meskipun hasil uji homogenitas menunjukkan varians yang relatif seragam. Oleh karena itu, analisis dilakukan menggunakan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* sebagai alternatif *One-Way ANOVA*. Hasil analisis *Kruskal-Wallis* memperlihatkan perbedaan signifikan antar kelompok, sehingga analisis dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk mengevaluasi perbedaan spesifik antar pasangan kelompok perlakuan. Penggunaan *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney* dipandang tepat karena keduanya mampu memberikan hasil yang robust pada data non-parametrik, dengan tetap mempertahankan ketelitian dalam menguji perbedaan antar kelompok.

Penentuan taraf signifikansi menggunakan pendekatan *two-tailed* dengan $p < 0,05$, sehingga setiap perbedaan yang diidentifikasi mencerminkan adanya efek nyata tanpa membatasi arah perubahan. Hasil analisis yang diperoleh dari kedua biomarker, baik HA maupun AQP3, disajikan secara komprehensif dalam bentuk tabel, grafik, dan narasi.



4.10. Alur Penelitian



Gambar 4.3. Alur Penelitian

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat terhadap kadar *Hyaluronic Acid* (HA) dan *Aquaporin-3* (AQP3) pada model tikus *xerosis cutis*. Penelitian dilakukan selama 31 hari menggunakan 35 ekor tikus betina galur Wistar yang diadaptasi selama 7 hari di laboratorium sebelum diberikan perlakuan. Setelah adaptasi, tikus diacak menjadi tujuh kelompok perlakuan. Induksi *xerosis cutis* dilakukan pada kulit tikus dengan kapas rendaman SLS 5% dua kali sehari selama 9 hari hingga mencapai derajat *xerosis cutis* berat. Pada hari ke-10, dilakukan validasi model *xerosis cutis* untuk memastikan kondisi sesuai kriteria penelitian. Hewan coba dalam penelitian ini tidak ada yang mati ataupun sakit (*drop out*) sampai akhir penelitian.

Kelompok K1 (kontrol sehat) diberi pakan standar tanpa induksi maupun perlakuan. Kelompok K2 (kontrol negatif) merupakan tikus model *xerosis cutis* yang diberi pakan standar dan *Base cream* selama 14 hari. Kelompok K3 (kontrol positif) diberi pakan standar dan krim urea 10% selama 14 hari. Kelompok K4 menerima krim minyak jojoba 7,5%, sedangkan K5 menerima krim minyak alpukat 20%, keduanya diberikan selama 14 hari. Kelompok K6 mendapatkan krim kombinasi minyak jojoba 7,5% dan minyak alpukat 20%, sedangkan K7 mendapatkan krim kombinasi minyak jojoba 3,75% dan minyak alpukat 10%, juga selama 14 hari. Pada

hari ke-15 setelah perlakuan pemberian krim, dilakukan pengambilan jaringan kulit tikus untuk pemeriksaan kadar HA dan AQP3 menggunakan metode ELISA. Data hasil perlakuan kemudian dianalisis untuk menilai efektivitas krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat dalam meningkatkan kadar HA dan AQP3 pada model tikus *xerosis cutis*.

5.1.1. Validasi *Xerosis cutis* pada Tikus

Validasi model *xerosis cutis* dalam penelitian ini dilakukan dengan melakukan pengamatan mikroskopik visual menggunakan *skin analyzer* pada empat kelompok tikus yang diuji, seperti yang terlihat pada Gambar 5.1.



Gambar 5.1. Validasi Visual *Xerosis cutis* pada Kulit Tikus

Keterangan:

- a) Kulit Tikus Sehat (Normal) (Sebelum Induksi; kulit tampak normal tanpa sisik.
- b) Kulit Tikus Induksi *Xerosis cutis* (Hari Ke-3); kulit tikus mulai terlihat bersisik
- c) Kulit Tikus Induksi *Xerosis cutis* (Hari Ke-7); kulit tikus semakin bersisik dan tampak kasar
- d) Kulit Tikus *Xerosis cutis* berat (Hari Ke-9); kulit tikus tampak bersisik, kasar dan kemerahan

Pada Gambar 5.1 (a), kulit tikus yang sehat menunjukkan kondisi fisiologis yang normal, dengan permukaan yang halus dan lembut, tanpa sisik, kekasaran, atau eritema, yang menunjukkan bahwa kulit dalam keadaan sehat tanpa gangguan atau peradangan. Gambar 5.1 (b) menggambarkan kulit tikus yang telah diinduksi dengan SLS pada hari ketiga. Pada gambar ini, kulit tikus mulai terlihat berisisik, dengan sisik kecil yang tersebar merata di permukaan kulit. Meskipun permukaan kulit mulai terasa kasar, warna kulit belum menunjukkan perubahan yang signifikan dan belum ada tanda-tanda peradangan yang jelas.

Pada Gambar 5.1 (c), yang menunjukkan kulit tikus pada hari ketujuh setelah induksi, sisik semakin meluas dan tekstur kulit semakin kasar. Perubahan warna kulit mulai terlihat, dengan kulit yang tampak lebih kusam. Gambar 5.1 (d) memperlihatkan kondisi kulit tikus pada hari kesembilan setelah induksi berhasil, di mana sisik semakin banyak, tekstur kulit semakin kasar, dan warna kulit yang kusam serta munculnya kemerahan pada beberapa bagian semakin jelas. Selain itu, terdapat juga retakan halus pada lapisan stratum korneum, yang menunjukkan kerusakan lebih lanjut pada penghalang kulit.

Perubahan yang diamati pada kulit tikus ini sesuai dengan karakteristik *xerosis cutis*, di mana kondisi kulit mencerminkan tingkat keparahan *xerosis cutis* yang ditandai dengan kerusakan pada

penghalang kulit, penurunan fungsi protektif, dan munculnya peradangan. Induksi SLS berhasil menciptakan model *xerosis cutis* yang relevan, yang menunjukkan disregulasi molekul seperti HA dan AQP-3, yang berperan dalam regulasi hidrasi kulit dan pemeliharaan keseimbangan air, serta berkontribusi terhadap patogenesis *xerosis cutis*.

5.1.2. Hasil Pemeriksaan Kadar HA pada Jaringan Kulit

Hasil analisis ELISA kadar Hyaluronic Acid (HA) pada supernatan jaringan kulit menunjukkan bahwa rerata tertinggi diperoleh pada kelompok K6 ($597,1 \pm 51,96$), diikuti oleh K4 ($532,95 \pm 105,27$), K1 ($525,8 \pm 214,32$), K5 ($503,4 \pm 91,9$), K3 ($496,9 \pm 86,70$), K7 ($491,6 \pm 85,82$), dan terendah pada K2 ($322 \pm 66,72$) (Tabel 5.1).

Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa data pada seluruh kelompok terdistribusi normal (K1: $p=0,051$; K2: $p=0,808$; K3: $p=0,084$; K4: $p=0,238$; K5: $p=0,713$; K6: $p=0,198$; K7: $p=0,832$) dengan nilai $p>0,05$. Hasil uji *Levene's Test* menunjukkan nilai $p=0,566$ ($p>0,05$), yang berarti varians antar kelompok homogen. Karena distribusi data normal dan varians homogen, analisis dilanjutkan menggunakan *One Way ANOVA* yang menunjukkan nilai $p<0,001$ ($p<0,05$), menandakan adanya perbedaan bermakna kadar HA antar kelompok. Hasil ANOVA

signifikan, maka dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tukey* untuk melihat perbandingan perbedaan dari setiap kelompok.

Tabel 5.1. Hasil Pemeriksaan Kadar HA, Uji *Shapiro Wilk*, *Levene's Test* dan *One Way ANOVA*

Variabel	Kelompok							<i>p value</i>
	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Kadar HA (ng/L)	525.832 ± 81.75	214.32 ± 115.89	496.96 ± 66.70	532.95 ± 105.27	505.49 ± 51.83	597.78 ± 87.10	591.68 ± 48.33	
<i>Shapiro-Wilk</i>	0.051*	0.808*	0.643*	0.238*	0.713*	0.194*	0.882*	
<i>Levene's Test</i>								0.566*
<i>One Way ANOVA</i>								<0.001*

Keterangan:

Shapiro Wilk: data terdistribusi normal $p \geq 0,050$

Levene's Test: data terdistribusi homogen $p \geq 0,050$

ANOVA: terdapat perbedaan bermakna $p < 0,050$

Tabel 5.2 menunjukkan hasil uji *Post Hoc Tukey* terhadap kadar Hyaluronic Acid (HA), di mana terdapat perbedaan bermakna antara kelompok K1 (kelompok sehat) dengan K2 (kontrol negatif), K2 dengan K3 (kontrol positif), K2 dengan K4 (kelompok perlakuan 1), K2 dengan K5 (kelompok perlakuan 2), K2 dengan K6 (kelompok perlakuan 3), serta K2 dengan K7 (kelompok perlakuan 4) dengan nilai $p < 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok K2 (kontrol negatif) memiliki kadar HA yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok K1 (sehat), K3 (kontrol positif), dan seluruh kelompok perlakuan (K4, K5, K6, K7). Tidak

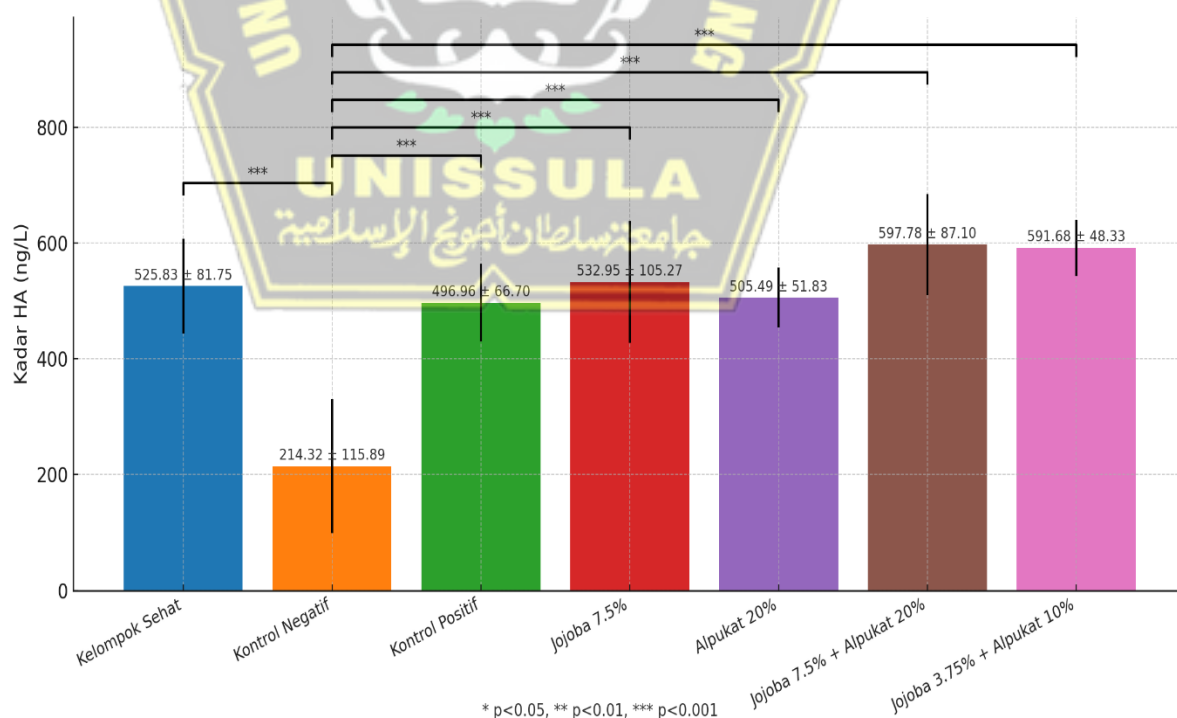
ditemukan perbedaan bermakna antara kombinasi kelompok lainnya ($p > 0,05$), seperti K1–K3, K1–K4, K1–K5, K1–K6, K1–K7, K3–K4, K3–K5, K3–K6, dan K3–K7. Dengan demikian, kelompok kontrol negatif (K2) menunjukkan kadar HA yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan kelompok sehat dan kelompok perlakuan lainnya.

Tabel 5.2. Perbedaan Rerata Kadar HA (Post Hoc Tukey)

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7
K1	-	<0.001*	0.998	1.000	1.000	0.813	0.866
K2	-	-	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	0.001*
K3	-	-	-	0.992	1.000	0.485	0.557
K4	-	-	-	-	0.998	0.875	0.917
K5	-	-	-	-	-	0.586	0.658
K6	-	-	-	-	-	-	1.000
K7	-	-	-	-	-	-	-

Keterangan:

*: berbeda signifikan $p < 0,050$



Gambar 5.2. Grafik Rerata Kadar HA

5.1.3. Hasil Pemeriksaan Kadar AQP-3

Hasil analisis kadar *Aquaporin-3* (AQP-3) pada supernatan jaringan kulit menunjukkan bahwa rerata tertinggi diperoleh pada kelompok K1 ($1777,36 \pm 331,65$), diikuti oleh K4 ($1388,76 \pm 256,29$), K7 ($1300,92 \pm 85,14$), K3 ($1295,80 \pm 79,13$), K6 ($1283,76 \pm 179,52$), K5 ($1066,88 \pm 123,46$), dan terendah pada K2 ($1022,96 \pm 144,12$) (Tabel 5.3).

Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa data pada seluruh kelompok terdistribusi normal kecuali K7 ($p=0,016$), yang berdistribusi tidak normal, sehingga sebagian besar kelompok berdistribusi normal (K1: $p=0,282$; K2: $p=0,506$; K3: $p=0,274$; K4: $p=0,280$; K5: $p=0,412$; K6: $p=0,083$). Hasil uji *Levene's Test* menunjukkan nilai $p=0,121$ ($p>0,05$), yang berarti varians antar kelompok homogen. Karena terdapat kelompok yang tidak berdistribusi normal, analisis dilanjutkan menggunakan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* yang menunjukkan nilai $p<0,001$ ($p<0,05$), menandakan adanya perbedaan bermakna kadar AQP-3 antar kelompok.

Tabel 5.3. Hasil Pemeriksaan Kadar AQP-3, Uji *Shapiro Wilk*, *Levene's Test* dan *Kruskal Wallis*

Variabel	Kelompok							<i>p value</i>
	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	
	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	
Kadar AQP3 (ng/L)	1777.36 ± 331.65	1022.96 ± 144.12	1388.76 ± 256.29	1295.80 ± 79.13	1066.88 ± 123.46	1283.76 ± 179.52	1300.92 ± 85.14	
<i>Shapiro-Wilk</i>	0.956*	0.444*	0.227*	0.183*	0.663*	0.016	0.600*	
<i>Levene's Test</i>								0.121*
<i>Kruskal-Wallis</i>								<0.001*

Keterangan:

Shapiro Wilk: data terdistribusi normal $p \geq 0,050$

Levene's Test: data terdistribusi homogen $p \geq 0,050$

ANOVA: terdapat perbedaan bermakna $p < 0,050$

Tabel 5.4 menunjukkan hasil uji *Mann-Whitney* terhadap kadar Aquaporin-3 (AQP-3), di mana terdapat perbedaan bermakna antara K1 (kelompok sehat) dengan seluruh kelompok model (K2, K3, K4, K5, K6, K7) dengan nilai $p < 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa kondisi *xerosis cutis* secara umum menurunkan kadar AQP-3 dibandingkan dengan kulit sehat. Dibandingkan dengan K2, kelompok K3 (urea 10%), K4 (jojoba 7,5%), K6 (kombinasi jojoba 7,5% + alpukat 20%), dan K7 (kombinasi jojoba 3,75% + alpukat 10%) mengalami peningkatan AQP-3 yang signifikan, sementara K5 (alpukat 20%) tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Selain itu, K5 memiliki kadar AQP-3 yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan K3, K4, K6, dan K7, yang mengindikasikan

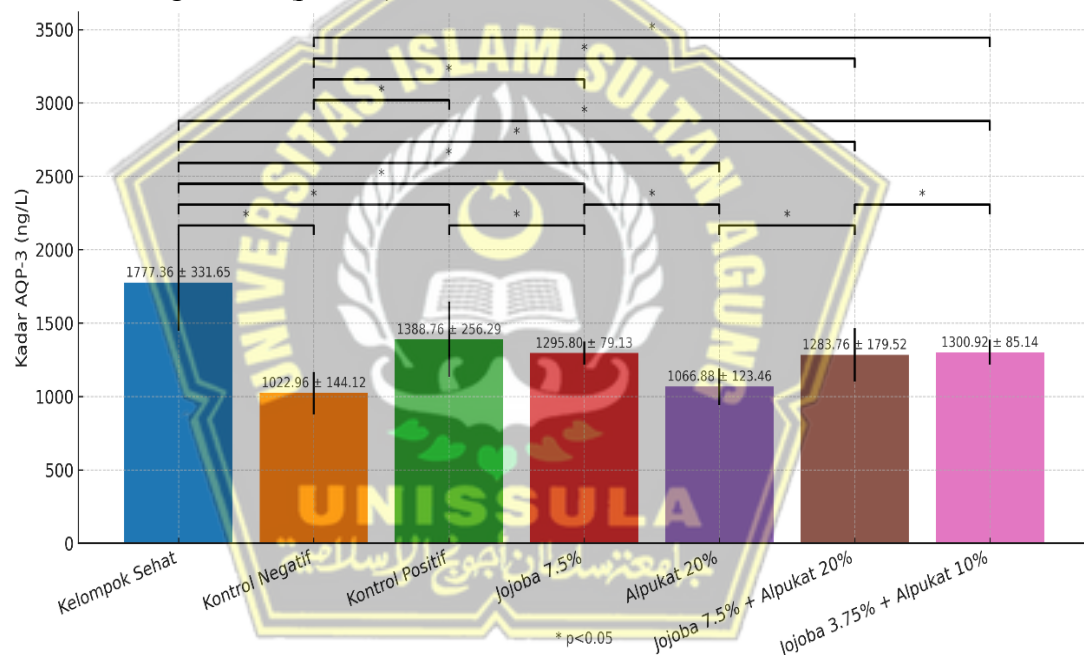
bahwa minyak alpukat tunggal kurang efektif dibandingkan jojoba maupun kombinasi dalam meningkatkan kadar AQP-3 (Gambar 5.3).

Tabel 5.4. Perbedaan Rerata Kadar AQP-3 (Mann Whitney)

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7
K1	-	0.009*	0.028*	0.016*	0.009*	0.028*	0.028*
K2		-	0.028*	0.009*	0.602	0.016*	0.009*
K3			-	0.465	0.016*	0.347	0.754
K4				-	0.047*	0.347	0.917
K5					-	0.047*	0.028*
K6						-	0.251
K7							-

Keterangan:

*: berbeda signifikan ($p < 0.05$)



Gambar 5.3. Grafik Rerata Kadar AQP-3

5.2. Pembahasan

Induksi *sodium lauryl sulfate* (SLS) pada penelitian ini terbukti dapat membuat *xerosis cutis* derajat berat yang dilihat pada penurunan kadar *Hyaluronic Acid* (HA) dan *Aquaporin-3* (AQP3) pada kelompok K2 (kontrol negatif) dibandingkan dengan kelompok K1 (kontrol sehat). Hasil

ini menunjukkan bahwa induksi SLS berhasil merusak penghalang kulit dan mempengaruhi mekanisme hidrasi kulit baik secara pasif (melalui HA) maupun aktif (melalui AQP3). SLS bekerja dengan merusak lapisan lipid pada stratum korneum, yang terdiri dari ceramide, kolesterol, dan asam lemak bebas, yang berfungsi sebagai penghalang kulit. Kerusakan penghalang kulit ini mengarah pada peningkatan transepidermal water loss (TEWL), menyebabkan kulit kehilangan kelembapan dan menurunnya kemampuan kulit untuk mempertahankan air. SLS juga meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi ($IL-1\alpha$, $TNF-\alpha$) dan menurunkan ekspresi filaggrin, yang memperburuk kerusakan sawar kulit. Selain itu, SLS juga diketahui memicu stres oksidatif dan inflamasi yang mengganggu homeostasis epidermis, sehingga model ini digunakan dalam penelitian dermatologi untuk merepresentasikan kondisi *xerosis cutis*. Penurunan parameter hidrasi pada K2 juga tampak lebih menonjol untuk AQP3 dibandingkan HA, menandakan kerentanan jalur hidrasi aktif saat sawar kulit terganggu.⁵⁰

Kerusakan pada penghalang kulit yang diinduksi SLS mengganggu kemampuan kulit untuk mempertahankan kelembapan, yang tercermin pada penurunan kadar HA pada kelompok K2. HA berfungsi untuk mengikat air di dalam kulit dan menjaga hidrasi. Namun, kerusakan sawar kulit menyebabkan penurunan kapasitas kulit untuk mengikat air, yang mempengaruhi kestabilan hidrasi kulit secara keseluruhan. Penurunan kadar HA pada K2 ini berhubungan langsung dengan aktivasi enzim

hyaluronidase yang meningkat akibat stres oksidatif dan peradangan yang diinduksi SLS, yang menyebabkan degradasi HA dalam matriks ekstraseluler epidermis. Kondisi ini memperlihatkan bahwa salah satu dampak molekuler utama dari kerusakan sawar kulit adalah hilangnya humektan matriks, yang berimplikasi pada berkurangnya kemampuan kulit mempertahankan air. Dibanding K1, perbedaan kadar HA mencapai hampir tiga kali lipat, menegaskan SLS sebagai agen yang kuat dalam menurunkan cadangan humektan alami kulit.⁸⁵

AQP3 pada K2 mengalami penurunan signifikan dibandingkan dengan K1. Protein ini berperan sebagai saluran air dan gliserol di membran sel epidermis, sehingga mendukung hidrasi aktif kulit. Penurunan kadar AQP3 ini menunjukkan bahwa kerusakan sawar kulit yang diinduksi SLS menghambat ekspresi AQP3, yang mengarah pada gangguan mekanisme hidrasi aktif. Inflamasi dan stres oksidatif yang dihasilkan oleh kerusakan penghalang kulit mengganggu jalur transkripsi yang mengatur ekspresi AQP3. Hal ini mengarah pada penurunan transportasi air di epidermis meskipun kelembapan eksternal dapat dipertahankan. Temuan ini mempertegas bahwa hidrasi kulit tidak hanya tergantung pada humektan seperti HA, tetapi juga memerlukan fungsi protein kanal seperti AQP3 agar distribusi air tetap optimal. Kadar AQP3 K2 menurun hingga hampir 40% dibandingkan K1, menunjukkan bahwa jalur hidrasi aktif lebih rentan terganggu daripada jalur hidrasi pasif.⁸⁶

Kelompok 3 (K3) yang diberi krim urea 10% sebagai kontrol positif menunjukkan peningkatan kadar HA ($496,96 \pm 66,70$ ng/L) dibandingkan K2, meskipun tidak setinggi K1. Urea berfungsi sebagai humektan yang menarik air ke dalam lapisan kulit dan meningkatkan hidrasi kulit yang terganggu akibat induksi SLS. Meskipun krim urea meningkatkan kadar HA, efeknya terbatas pada hidrasi eksternal kulit. Hal ini konsisten dengan literatur yang menyebutkan urea efektif mengurangi gejala kulit kering, namun mekanismenya tidak banyak memodulasi jalur molekuler hidrasi. Kadar HA K3 lebih tinggi dibandingkan K2, tetapi masih lebih rendah dibandingkan kelompok perlakuan krim (K4–K7), menunjukkan bahwa perbaikan sawar dan modulasi molekuler memberi kontribusi tambahan selain efek humektan.⁶

Kelompok 4 (K4) yang diberi krim minyak jojoba 7,5%, terdapat peningkatan kadar HA yang signifikan ($532,95 \pm 105,27$ ng/L), yang mendekati kadar HA pada K1. Minyak jojoba mengandung *wax ester*, fitosterol, dan tokoferol yang memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi. Jojoba juga dapat mengaktifkan jalur PPAR γ/α , yang berperan dalam meningkatkan ekspresi HA dan memperbaiki fungsi penghalang kulit.^{13,16} Aktivasi jalur ini membantu menurunkan TEWL dan memperbaiki hidrasi kulit. Peningkatan kadar HA pada K4 menunjukkan bahwa minyak jojoba tidak hanya meningkatkan hidrasi kulit secara eksternal, tetapi juga memperbaiki penghalang kulit, mengurangi kerusakan, dan meningkatkan kemampuan kulit dalam mempertahankan kelembapan. Dengan demikian,

jojoba bekerja secara ganda, melindungi struktur sawar kulit sekaligus menginduksi produksi molekul hidrasi. Jika dibandingkan dengan K3, jojoba menghasilkan kadar HA yang lebih tinggi, menandakan adanya peran molekuler tambahan yang tidak dimiliki urea.⁸⁷

Kelompok 5 (K5) yang diberi krim minyak alpukat 20% menunjukkan peningkatan kadar HA ($505,49 \pm 51,83$ ng/L) yang signifikan dibandingkan K2, meskipun tidak setinggi K4. Minyak alpukat mengandung asam oleat dan linoleat yang berfungsi untuk memperbaiki struktur sawar kulit, tetapi tingginya kandungan asam oleat dapat mengganggu struktur lamelar lipid pada stratum korneum jika digunakan dalam konsentrasi besar. Hal ini menghambat ekspresi AQP3 yang lebih efisien, meskipun alpukat membantu meningkatkan kadar HA. Peningkatan kadar HA pada K5 menggambarkan bahwa minyak alpukat efektif dalam memperbaiki hidrasi kulit, namun kurang optimal dalam memperbaiki mekanisme hidrasi aktif yang dimediasi oleh AQP3. Artinya, alpukat lebih dominan berperan pada hidrasi pasif melalui perbaikan sawar lipid daripada hidrasi aktif melalui kanal air. Kadar HA pada K5 lebih tinggi dari K3, tetapi tetap di bawah K4 dan kombinasi (K6–K7), sehingga alpukat tunggal memberi kontribusi terbatas dibandingkan jojoba.^{15,44}

Kombinasi jojoba dan alpukat pada K6 (7,5% jojoba + 20% alpukat) menghasilkan peningkatan kadar HA yang tertinggi ($597,78 \pm 87,10$ ng/L). Kombinasi ini menunjukkan efek sinergis yang optimal dalam meningkatkan kadar HA. Jojoba merangsang ekspresi HA melalui aktivasi

PPAR γ/α , sementara alpukat membantu memperbaiki struktur sawar kulit dan memperkaya kandungan asam lemak esensial yang dibutuhkan untuk menjaga kelembapan kulit. Hasil ini menunjukkan bahwa kombinasi kedua bahan tersebut sangat efektif dalam meningkatkan kadar HA dan menjaga keseimbangan hidrasi kulit. K7 (3,75% jojoba + 10% alpukat) juga menunjukkan peningkatan kadar HA yang signifikan ($591,68 \pm 48,33$ ng/L), meskipun sedikit lebih rendah dibandingkan K6, yang menunjukkan adanya efek dosis-respons dalam pemulihan hidrasi kulit. Kombinasi ini memperlihatkan bahwa penggabungan agen yang bekerja pada jalur molekuler dan perbaikan sawar dapat menghasilkan manfaat aditif pada hidrasi. Secara umum, kombinasi (K6 dan K7) menunjukkan nilai HA lebih tinggi daripada jojoba tunggal (K4), alpukat tunggal (K5), maupun urea (K3), menegaskan adanya efek aditif antara perbaikan sawar dan modulasi molekuler.³²

Kadar AQP3 pada K2 yang diinduksi SLS menunjukkan penurunan signifikan ($1022,96 \pm 144,12$ ng/L). Temuan ini mengindikasikan bahwa kerusakan sawar kulit akibat induksi SLS juga menghambat ekspresi AQP3 sebagai indikator hidrasi aktif kulit. AQP3 berperan penting dalam pengangkutan air dan gliserol dari dermis ke stratum korneum. Penurunan kadar AQP3 ini mengarah pada gangguan distribusi air di dalam lapisan kulit, meskipun kelembapan eksternal dapat dipertahankan. Inflamasi dan stres oksidatif yang diinduksi SLS mengaktifkan jalur pro-inflamasi yang menghambat ekspresi AQP3, sehingga kemampuan kulit untuk

mempertahankan hidrasi secara aktif menurun. Hal ini menunjukkan bahwa hambatan hidrasi aktif adalah salah satu kunci patogenesis *xerosis cutis*. Penurunan ini lebih dalam dibandingkan HA, menandakan AQP3 sebagai target molekuler yang lebih sensitif terhadap kerusakan sawar kulit.^{2,36}

Kelompok 3 (K3) yang diberi krim urea 10% menunjukkan peningkatan kadar AQP3 ($1295,80 \pm 79,13$ ng/L) dibandingkan dengan K2, meskipun tidak setinggi K1. Urea meningkatkan hidrasi kulit secara eksternal, tetapi tidak memodulasi ekspresi AQP3. Oleh karena itu, meskipun ada peningkatan kadar AQP3, efeknya terbatas pada hidrasi eksternal kulit tanpa mempengaruhi jalur molekuler yang mengatur ekspresi AQP3. Hal ini membuktikan bahwa urea bermanfaat sebagai terapi simptomatik, namun tidak menysasar penyebab molekuler *xerosis cutis*. Nilai AQP3 K3 berada di atas K5 (alpukat), tetapi lebih rendah dari jojoba (K4) maupun kombinasi (K6–K7).⁸⁸

Pada kelompok 4 (K4) yang diberi minyak jojoba 7,5%, kadar AQP3 meningkat signifikan ($1388,76 \pm 256,29$ ng/L), hampir setara dengan K1. Minyak jojoba mengaktifkan jalur PPAR γ/α , yang berperan dalam meningkatkan ekspresi AQP3. Peningkatan kadar AQP3 pada K4 menunjukkan bahwa jojoba tidak hanya meningkatkan kadar HA tetapi juga memperbaiki hidrasi kulit secara aktif dengan memodulasi ekspresi AQP3, yang sangat penting untuk menjaga keseimbangan air dalam kulit. Ini memperlihatkan bahwa jojoba lebih unggul dalam memengaruhi jalur hidrasi aktif dibandingkan alpukat. Jika dibandingkan, K4 menunjukkan

nilai AQP3 paling tinggi di antara kelompok perlakuan, sehingga kontribusinya pada hidrasi aktif lebih dominan. Kelompok K5 yang diberi krim minyak alpukat 20% menunjukkan peningkatan kadar AQP3 yang lebih rendah ($1066,88 \pm 123,46$ ng/L) dibandingkan K4. Meskipun alpukat efektif dalam memperbaiki sawar kulit, kandungan asam oleat yang tinggi dapat menghambat jalur $PPAR\gamma/\alpha$ yang mengatur ekspresi AQP3, sehingga pemulihan AQP3 menjadi lebih terbatas pada kelompok ini. Temuan ini menjelaskan mengapa alpukat lebih efektif pada kadar HA daripada AQP3. Nilai ini relatif mendekati K2, menandakan kontribusi alpukat terhadap hidrasi aktif sangat terbatas.^{4,38}

Kombinasi minyak jojoba dan alpukat pada K6 (7,5% jojoba + 20% alpukat) menunjukkan peningkatan kadar AQP3 yang signifikan ($1283,76 \pm 179,52$ ng/L), meskipun sedikit lebih rendah dibandingkan K4. Kombinasi ini menunjukkan efek sinergis dalam memperbaiki hidrasi kulit, baik secara pasif melalui peningkatan HA maupun secara aktif melalui pemulihan AQP3. K7 (3,75% jojoba + 10% alpukat) juga menunjukkan peningkatan kadar AQP3 yang signifikan ($1300,92 \pm 85,14$ ng/L), menunjukkan adanya efek dosis-respons yang mendukung pemulihan hidrasi kulit secara aktif. Hasil ini menegaskan bahwa kombinasi jojoba–alpukat dapat memperbaiki kedua aspek hidrasi kulit, meskipun efek dominan AQP3 lebih ditunjukkan oleh jojoba tunggal. Dengan kata lain, kombinasi unggul untuk hidrasi pasif (HA), sementara jojoba tunggal lebih kuat dalam mendukung hidrasi aktif (AQP3).^{12,40}

Krim dengan dosis tunggal maupun kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat pada penelitian ini tidak menunjukkan pengaruh sinergis yang signifikan, melainkan hanya memberikan efek aditif. Hal ini dapat dijelaskan oleh mekanisme kerja masing-masing bahan yang berbeda namun tidak saling memperkuat secara langsung. Minyak jojoba bekerja terutama melalui jalur antioksidan dan aktivasi PPAR γ/α yang meningkatkan ekspresi HA dan AQP3, sedangkan minyak alpukat memperbaiki struktur sawar kulit melalui asam lemak esensial tetapi kandungan asam oleat yang tinggi berpotensi mengganggu struktur lamelar lipid sehingga membatasi peningkatan AQP3.^{13,39,40} Keterbatasan dosis dan durasi perlakuan dalam penelitian ini juga dapat berpengaruh terhadap besarnya perbedaan yang dicapai, sehingga penelitian lanjutan dengan variasi konsentrasi dan periode aplikasi yang lebih panjang berpotensi menunjukkan hasil yang lebih optimal. Selain itu, faktor formulasi, penetrasi zat aktif, dan interaksi antar komponen krim juga bisa berperan dalam membatasi sinergi.

Penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi minyak jojoba dan alpukat mampu meningkatkan kadar HA dan AQP3 secara signifikan. Kendati demikian, terdapat beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Pertama, penelitian dilakukan menggunakan model tikus sehingga temuan ini berpotensi memberikan hasil yang berbeda apabila diaplikasikan pada manusia. Selain itu, penelitian ini tidak mengeksplorasi durasi pemulihan jangka panjang setelah penghentian perlakuan, yang dapat mempengaruhi stabilitas efek jangka panjang dari terapi ini.⁴⁶ Variabel lain seperti paparan

sinar matahari dan faktor lingkungan yang dapat mempengaruhi hidrasi kulit juga perlu dipertimbangkan dalam penelitian mendatang.⁸⁹ Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut, termasuk uji klinis pada manusia, untuk menilai sejauh mana formulasi ini dapat diterjemahkan ke dalam terapi yang efektif untuk kondisi kulit kering pada manusia. Implikasi praktis dari temuan ini adalah potensi pengembangan krim berbahan alami yang aman dan efektif sebagai alternatif urea, khususnya bagi pasien dengan kulit sensitif yang rentan iritasi.

Pengukuran kadar HA dan AQP3 pada penelitian ini dilakukan menggunakan metode ELISA. Hasil penelitian berhasil membuktikan bahwa krim minyak jojoba tunggal, minyak alpukat tunggal, kombinasi dosis 1, dan kombinasi setengah dosis berpengaruh terhadap peningkatan kadar HA dan AQP3. Dari temuan tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian krim jojoba dan alpukat memberikan efek aditif yang bermakna, sementara efek sinergis belum dapat dibuktikan secara jelas pada penelitian ini. Oleh karena itu, penelitian ini perlu dilanjutkan untuk mengembangkan formulasi yang lebih optimal atau mengeksplorasi variasi konsentrasi yang berbeda, sehingga dapat memberikan manfaat yang lebih efektif terhadap perbaikan hidrasi dan fungsi barrier kulit. Dengan pendekatan ini, penelitian di masa depan dapat memperluas peluang pemanfaatan bahan alam dalam dermatologi klinis.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Krim kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat berpengaruh terhadap kadar hyaluronic acid (HA) dan aquaporin-3 (AQP3) pada tikus Wistar betina model *xerosis cutis* derajat berat.
2. Terdapat perbedaan kadar HA pada jaringan kulit antar kelompok perlakuan dan kontrol. Nilai rata-rata kadar HA tertinggi diperoleh pada kelompok kombinasi minyak jojoba 7,5% dan minyak alpukat 20%, diikuti kombinasi 3,75% jojoba + 10% alpukat, jojoba tunggal, dan alpukat tunggal, sedangkan nilai terendah terdapat pada kelompok kontrol negatif.
3. Terdapat perbedaan kadar AQP3 pada jaringan kulit antar kelompok perlakuan dan kontrol. Rata-rata kadar AQP3 tertinggi ditunjukkan oleh kombinasi minyak jojoba 7,5% dan minyak alpukat 20%, sedangkan alpukat tunggal menunjukkan nilai terendah di antara kelompok perlakuan.
4. Perbedaan bermakna kadar HA dan AQP3 antar kelompok mendukung bahwa kombinasi minyak jojoba dan minyak alpukat memberikan efek aditif terhadap hidrasi kulit, baik melalui mekanisme peningkatan humektan matriks (HA) maupun stimulasi jalur hidrasi aktif (AQP3).

6.2. Saran

Saran yang dapat diberikan berdasarkan hasil penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Penelitian lanjutan disarankan untuk memperpanjang durasi perlakuan guna mengevaluasi efek jangka panjang dari penggunaan kombinasi minyak jojoba dan alpukat, serta menilai stabilitas efek setelah penghentian perlakuan.
2. Uji klinis pada manusia, baik secara *in vivo* maupun *ex vivo*, perlu dilakukan untuk memvalidasi efektivitas formulasi minyak jojoba dan alpukat dalam mengatasi kulit kering sehingga hasil penelitian dapat diterjemahkan ke kondisi klinis yang lebih relevan.
3. Perlu dilakukan eksplorasi variasi konsentrasi maupun kombinasi formulasi lain agar dapat ditemukan komposisi yang paling optimal dalam meningkatkan hidrasi dan fungsi skin barrier.
4. Penelitian mendatang sebaiknya mempertimbangkan variabel lingkungan lain, seperti paparan sinar matahari dan kelembaban udara, yang dapat memengaruhi hidrasi kulit dan hasil terapi topikal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Torshina IE. Xerosis: from pathogenesis to solving practical problems. *Vestn Dermatol Venerol*. 2024 Dec 15;100(6):81–91.
2. Zhang H, Cai W, Shao X. Regulation of aquaporin-3 water permeability by hyaluronan. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2021;23(45):25706–11.
3. Nur Islami N, Rizky M, Adipurna Syamsunarno A, Sahiratmadja E, Islami NN. The Role of Hyaluronic Acid in Skin Treatment during COVID-19 Pandemic. Vol. 11, *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020.
4. Ikarashi N, Kon R, Kaneko M, Mizukami N, Kusunoki Y, Sugiyama K. Relationship between Aging-Related Skin Dryness and Aquaporins. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul 18;18(7):1559.
5. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. Vol. 4, *Dermato-Endocrinology*. Landes Bioscience; 2012.
6. Ho VPY, Ma E, Liew HM, Ng MSY, Koh MJA. Comparing the Potential for Irritation of a Ceramide-Based Moisturizer with a Urea-Based Moisturizer for Pediatric Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020 Aug 6;10(4):807–13.
7. Lacarrubba F, Verzi AE, Dinotta F, Micali G. 10% urea cream in senile xerosis: Clinical and instrumental evaluation. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Apr 1;20(S1):5–8.
8. Rakhma DN, Nailufa Y, Najih YA, Wahjudi H. Optimasi Formula Pelembab Kulit Berbasis Minyak Nabati (VCO, Minyak Zaitun dan Minyak Jojoba). *Journal Pharmasci (Journal of Pharmacy and Science)*. 2021;6(2).
9. Parker J, Scharfbillig R, Jones S. Moisturisers for the treatment of foot xerosis: A systematic review. Vol. 10, *Journal of Foot and Ankle Research*. BioMed Central Ltd.; 2017.

10. Kusumaningrum AA, Widayati RI. Efektivitas Macadamia Oil 10% dalam Pelembab pada Kulit Kering. Ayu Anggraini Kusumaningrum. 2017;6(2):347–56.
11. Hapsari R, Dewi TM, Sholihah N, Nofitasari R, Adhityasmara D, Shabrina A. The Potential of Avocado Oil for Topical Use: A Narrative Review. Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik (JIFFK) [Internet]. 2024;21(1):106–14. Available from: www.unwahas.ac.id/publikasiilmiah/index.php/ilmufarmasidanfarmasiklinik
12. Mihyung NY, Kim SJ. The Beneficial Effect of Avocado on Skin Inflammation in a Mouse Model of AD-like Skin Lesions. Korean J Plant Res. 2019;
13. Gad HA, Roberts A, Hamzi SH, Gad HA, Touiss I, Altyar AE, *et al.* Jojoba Oil: An Updated Comprehensive Review on Chemistry, Pharmaceutical Uses, and Toxicity. Polymers (Basel). 2021 May 24;13(11):1711.
14. Zahid A, Asif HM, Zahid R, Firdous M, Idrees HM, Hasnain M, *et al.* Jojoba oil: A best-in-class assessment as cosmetics and forthcoming opportunities. J Pharma Bio Med [Internet]. 2023;1–01. Available from: <https://www.jpbsci.com/index.php/jpbs>
15. Sari F, Illian DN, Sylvia O, Ginting B. Formulasi Krim Minyak Alpukat (Avocado Oil) dan Efektivitasnya terhadap Xerosis pada Tumit Kaki. Forte Jurnal [Internet]. 2022;02(02):129–36. Available from: www.ojs.unhaj.ac.id/index.php/fj
16. Zięba M, Małysa A, Noga A. Evaluation of selected quality features of creams with addition of jojoba oil designed for dry skin Ocena wybranych wyróżników jakości kremów z dodatkiem oleju jojoba przeznaczonych do suchej skóry [Internet]. Vol. 18, Polish Journal of Cosmetology. 2015. Available from: www.kosmet.pl
17. Wijayadi LY. Aktivasi Ekspresi Protein dan Gen Aquaporin-3 (AQP3) sebagai Target Pengobatan Hidrasi Kulit. Jurnal Muara Medika dan Psikologi Klinis. 2021 May 29;1(1):89.

18. Shaw KE, Bersenas AM, Bateman SW, Blois SL, Wood RD. Validation of a commercial human ELISA to measure hyaluronic acid concentration in feline plasma. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 2022 Jan 1;34(1):86–9.
19. Invitrogen Corporation. Tissue Homogenization Procedures for use with ELISA Rat tissues Procedure for preparing tissue homogenates made from rat skin [Internet]. 2025. Available from: www.invitrogen.com
20. Sébastien Grégoire A, Dang Man P, Maudet A, Le Tertre M, Changey F, Gaëlle BS, *et al.* Hyaluronic acid skin penetration evaluated by tape stripping using ELISA kit assay. 2023; Available from: <https://ssrn.com/abstract=4257596>
21. Shaw KE, Bersenas AM, Bateman SW, Blois SL, Wood RD. Validation of a commercial human ELISA to measure hyaluronic acid concentration in feline plasma. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 2022 Jan 1;34(1):86–9.
22. Ikarashi N, Mizukami N, Pei C, Uchino R, Fujisawa I, Fukuda N, *et al.* Role of cutaneous aquaporins in the development of xeroderma in type 2 diabetes. *Biomedicines*. 2021 Feb 1;9(2):1–14.
23. Nakamura Y, Tsuchiya T, Hara-Chikuma M, Yasui M, Fukui Y. Identification of compounds in red wine that effectively upregulate aquaporin-3 as a potential mechanism of enhancement of skin moisturizing. *Biochem Biophys Rep*. 2020 Dec 1;24.
24. Shen X, Guo M, Yu H, Liu D, Lu Z, Lu Y. Propionibacterium acnes related anti-inflammation and skin hydration activities of madecassoside, a pentacyclic triterpene saponin from *Centella asiatica*. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2019;83(3):561–8.
25. Keen MA. Hyaluronic Acid in Dermatology [Internet]. 2017. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/322129731>
26. Selyanin MA, Boykov PYa, Khabarov VN, Polyak F. Hyaluronic Acid. Wiley; 2015.

27. Waggett S, Lyles E, Schlesinger T. Update on Low-Molecular Weight Hyaluronic Acid in Dermatology: A Scoping Review. *EMJ Dermatology*. 2024 Nov 7;134–46.
28. Selyanin MA, Boykov PY, Khabarov VN. *Hyaluronic Acid: Preparation, Properties, Application in Biology and Medicine*. 2015.
29. Assaf SM, Assaf SM, Taieb Maarouf K, Altaani BM, Ghareeb MM, Awad A, *et al*. Jojoba oil-based microemulsion for transdermal drug delivery [Internet]. 2021. Available from: <http://journals.lww.com/rips>
30. Flores M, Saravia C, Vergara C, Avila F, Valdés H, Ortiz-Viedma J. Avocado Oil: Characteristics, Properties, and Applications. *Molecules*. 2019 Jun 10;24(11):2172.
31. Gad HA, Roberts A, Hamzi SH, Gad HA, Touiss I, Altyar AE, *et al*. Jojoba Oil: An Updated Comprehensive Review on Chemistry, Pharmaceutical Uses, and Toxicity. *Polymers (Basel)*. 2021 May 24;13(11):1711.
32. Tietel Z, Melamed S, Ogen-Shtern N, Eretz-Kdosha N, Silberstein E, Ayzenberg T, *et al*. Topical application of jojoba (*Simmondsia chinensis* L.) wax enhances the synthesis of pro-collagen III and hyaluronic acid and reduces inflammation in the ex-vivo human skin organ culture model. *Front Pharmacol*. 2024;15.
33. Krumreich FD, Borges CD, Mendonça CRB, Jansen-Alves C, Zambiasi RC. Bioactive compounds and quality parameters of avocado oil obtained by different processes. *Food Chem*. 2018 Aug 15;257:376–81.
34. Forero-Doria O, García MF, Vergara CE, Guzman L. Thermal analysis and antioxidant activity of oil extracted from pulp of ripe avocados. *J Therm Anal Calorim*. 2017 Nov 5;130(2):959–66.
35. Bravo B, Correia P, Gonçalves Junior JE, Sant'Anna B, Kerob D. Benefits of topical hyaluronic acid for skin quality and signs of skin aging: From literature review to clinical evidence. Vol. 35, *Dermatologic Therapy*. John Wiley and Sons Inc; 2022.
36. Ying Y, Yang B. Physiological Functions of Aquaporin-3 in Mediating Water and Solutes. *Physiology*. 2024 May;39(S1).

37. Hara-Chikuma M, Verkman AS. Roles of Aquaporin-3 in the Epidermis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008 Sep;128(9):2145–51.
38. Choudhary V, Olala LO, Kagha K, Pan Z qiang, Chen X, Yang R, *et al*. Regulation of the Glycerol Transporter, Aquaporin-3, by Histone Deacetylase-3 and p53 in Keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017 Sep;137(9):1935–44.
39. Lister INE, Amiruddin HL, Fachrial E, Girsang E. Anti-Aging Effectiveness of Avocado Peel Extract Ointment (*Persea americana* Mill.) against Hydration, Collagen, and Elasticity Levels in Wistar Rat. *J Pharm Res Int*. 2021 Jun 22;173–84.
40. Marra A, Manousakis V, Zervas GP, Koutis N, Finos MA, Adamantidi T, *et al*. Avocado and Its By-Products as Natural Sources of Valuable Anti-Inflammatory and Antioxidant Bioactives for Functional Foods and Cosmetics with Health-Promoting Properties. *Applied Sciences*. 2024 Jul 9;14(14):5978.
41. Sturtevant D, Lu S, Zhou ZW, Shen Y, Wang S, Song JM, *et al*. The genome of jojoba (*Simmondsia chinensis*): A taxonomically isolated species that directs wax ester accumulation in its seeds [Internet]. Vol. 6, *Sci. Adv*. 2020. Available from: www.ijec.net
42. Abobatta WF. *Simmondsia chinensis* Jojoba tree. *Journal of Advanced Trends in Basic and Applied Science* [Internet]. 2017;1:160–5. Available from: www.JATBAS.com
43. Satriana S, Supardan MD, Arpi N, Wan Mustapha WA. Development of Methods Used in the Extraction of Avocado Oil. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2019 Jan 23;121(1).
44. Hurtado-Fernández E, Fernández-Gutiérrez A, Carrasco-Pancorbo A. Avocado fruit— *Persea americana*. In: *Exotic Fruits*. Elsevier; 2018. p. 37–48.
45. Ritter CG. Xerosis. In: *Dermatology in Public Health Environments*. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 1827–38.

46. Gimenez-Arnau AM. Xerosis Means “Dry Skin”: Mechanisms, Skin Conditions, and Its Management. In: Filaggrin. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 235–49.
47. Augustin M, Wilsmann□ Theis D, Körber A, Kerøcher 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.
48. Paul C, Maumus-Robert S, Mazereeuw-Hautier J, Guyen CN, Saudez X, Schmitt AM. Prevalence and Risk Factors for Xerosis in the Elderly: A Cross-Sectional Epidemiological Study in Primary Care. *Dermatology*. 2011;223(3):260–5.
49. 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.
50. Malewicz-Oeck NM, Zhang Z, Shimada SG, LaMotte RH. Itch and Pain Behaviors in Irritant Contact Dermatitis Produced by Sodium Lauryl Sulfate in Mice. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 1;25(14).
51. Pareek A, Kumari L, Pareek A, Chaudhary S, Ratan Y, Janmeda P, *et al.* Unraveling Atopic Dermatitis: Insights into Pathophysiology, Therapeutic Advances, and Future Perspectives. *Cells*. 2024 Feb 28;13(5):425.
52. Draelos ZD. The science behind skin care: Moisturizers. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Apr 10;17(2):138–44.
53. 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.
54. Vestergaard C, Torrelo A, Christen-Zaech S. Clinical Benefits of Basic Emollient Therapy for the Management of Patients With Xerosis Cutis. *International Journal of Dermatology*. John Wiley and Sons Inc; 2025.
55. Wong QYA, Chew FT. Defining skin aging and its risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).

56. Görög A, Bánvölgyi A, Holló P. Characteristics of the ageing skin, xerosis cutis and its complications. *Developments in Health Sciences*. 2022 Jan 12;4(4):77–80.
57. Saputra Yasir A, Azizah Muhtar W, Febina Sholeha A, Alvin Peter Ambarita P, Noviantoro T. Analysis Of Skin Conditions In Early Adult Consumers Using A Skin Analyzer: Implications For Cosmetic Product Formulation. *Indonesian Journal of Cosmetic*. 2024;2(1):35.
58. Widiawaty A, Sukasihati, Ayda KP, Nasution SA. Skin Moisture Profile of Normal Skin and Inflammatory Skin Disease Using Skin Analyzer. In: 4th Riau Medical Scientific and Expo 2022. *Galaxy Science*; 2022.
59. Phan TL, Hieu N Van, Li TS, Tsao KC, Ching CTS. Noninvasive and real-time in vivo characterization of Inflammation skin. A feasibility of animal study. *Skin Research and Technology*. 2021 Sep 1;27(5):846–53.
60. Celleno L. Topical urea in skincare: A review. Vol. 31, *Dermatologic Therapy*. Blackwell Publishing Inc.; 2018.
61. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Granger C, Trullàs C, Jesús-Silva A, Krutmann J. Urea in Dermatology: A Review of its Emollient, Moisturizing, Keratolytic, Skin Barrier Enhancing and Antimicrobial Properties. Vol. 11, *Dermatology and Therapy*. Adis; 2021. p. 1905–15.
62. Cobos-Moreno P, Astasio-Picado Á, Martínez-Nova A, Rodríguez RS, Escamilla-Martínez E, Gómez-Martín B. Influence of creams with different urea concentrations on plantar skin hydration. *J Tissue Viability*. 2021 Nov 1;30(4):608–11.
63. Danby SG, Brown K, Higgs-Bayliss T, Chittock J, Albenali L, Cork MJ. The effect of an emollient containing urea, Ceramide NP, and lactate on skin barrier structure and function in older people with dry skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2016 Jul 1;29(3):135–47.
64. Albanova VI, Kalinina O V., Petrova SY. The use of urea for skin barrier correction. *Vestn Dermatol Venerol*. 2022;98(4):67–75.
65. Prakoeswa CRS, Huda BKN, Indrawati D, Umborowati MA, Anggraeni S, Damayanti, *et al*. Effectiveness and Tolerability of an Emollient “Plus”

- Compared to Urea 10% in Patients With Mild to Moderate Atopic Dermatitis. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2025 Feb 19;24(2). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.70051>
66. Ramdhan B, Yusuf AL. Formulation and Evaluation of Avocado Leaf Extract (*Persea americana* Mill.) Cream Based on Variations Stearic Acid Concentration. *Ad-Dawaa Journal Of Pharmacy*. 2023;
 67. 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
 68. 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.
 69. 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/>
 70. 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.
 71. Wibowo SA, Budiman A, Hartanti D. Formulasi dan Aktivitas Anti Jamur Sediaan Krim M/A Ekstrak Etanol Buah Takokak (*Solanum torvum* Swartz) terhadap *Candida albicans*. *Jurnal Riset Sains dan Teknologi*. 2017;1.
 72. Niczyporuk M. Rat skin as an experimental model in medicine. *Progress in Health Sciences*. 2018 Dec 31;8(2):223–8.
 73. Khvatov IA, Ganza PN, Kharitonov AN, Samuleeva M V. Wistar Male Rats (*Rattus norvegicus domestica*) Are Aware of Their Dimensions. *Animals*. 2024 Dec 1;14(23).

74. Agarwal Y, Beatty C, Ho S, Thurlow L, Das A, Kelly S, *et al.* Development of humanized mouse and rat models with full-thickness human skin and autologous immune cells. *Sci Rep.* 2020 Dec 1;10(1).
75. Vigneshwar R, Arivuchelvan A, Mekala P, Imayarasi K. Sex-specific reference intervals for Wistar albino rats: hematology and clinical biochemistry. *Indian Journal of Animal Health.* 2021 Jun 1;60(1):58–65.
76. Ghasemi A, Jeddi S, Kashfi K. The Laboratory Rat: Age and Body Weight Matter. *EXCLI J.* 2021;20:1431–45.
77. 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.
78. Kohn LL, Kang Y, Antaya RJ. A randomized, controlled trial comparing topical steroid application to wet versus dry skin in children with atopic dermatitis (AD). In: *Journal of the American Academy of Dermatology.* Mosby Inc.; 2016. p. 306–11.
79. Mârza SM, Dăescu AM, Purdoi RC, Dragomir M, Tătaru M, Melega I, *et al.* Healing of Skin Wounds in Rats Using Creams Based on Symphytum Officinale Extract. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 1;25(6).
80. Shah K, Maghsoudlou P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): the basics. *Br J Hosp Med.* 2016 Jul 2;77(7):C98–101.
81. Cahya RW, Yudaniayanti IS, Wibawati PA, Yunita MN, Triakoso N, Saputro AL. The Effect of Sukun Leaf (*Artocarpus altilis*) Extract on Collagen Density of Excision Wound Healing in Albino Rats (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Medik Veteriner.* 2020 Apr 1;3(1):25–30.
82. Dayanti EW, Arimbi A, Yunita MN, Plumeriastuti H, Purnama MTE, Wibawati PA. Efektivitas Kitosan Dari Limbah Kulit Udang Terhadap Angiogenesis dalam Penyembuhan Luka Eksisi pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan. *Media Kedokteran Hewan.* 2021 May 22;32(2):60.
83. Mufidah T, Wibowo H, Subekti DT. Pengembangan Metode Elisa dan Teknik Deteksi Cepat dengan Imunostik Terhadap Antibodi

- Anti *Aeromonas hydrophila* pada Ikan Mas (*Cyprinid carpio*). Jurnal Riset Akuakultur. 2015 Dec 30;10(4):553.
84. Beserra FP, Gushiken LFS, Vieira AJ, Bérqamo DA, Bérqamo PL, de Souza MO, *et al.* From inflammation to cutaneous repair: Topical application of lupeol improves skin wound healing in rats by modulating the cytokine levels, NF- κ B, Ki-67, growth factor expression, and distribution of collagen fibers. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 2;21(14):1–22.
 85. Leoty-Okombi S, Gillaizeau F, Leuillet S, Douillard B, Fresne-Languille S Le, Carton T, *et al.* Effect of sodium lauryl sulfate (Sls) applied as a patch on human skin physiology and its microbiota. *Cosmetics.* 2021 Mar 1;8(1):1–12.
 86. Bollag WB, Aitkens L, White J, Kelly X, Hyndman A. Aquaporin-3 in the epidermis: more than skin deep. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2020;318:1144–53. Available from: www.ajpcell.org
 87. Tietel Z, Melamed S, Eretz-Kdosha N, Guetta A, Gvirtz R, Ogen-Shtern N, *et al.* Anti-herpes simplex 1 activity of *simmondsia chinensis* (Jojoba) wax. *Molecules.* 2021 Oct 1;26(19).
 88. Prakoeswa CRS, Huda BKN, Indrawati D, Umborowati MA, Anggraeni S, Damayanti, *et al.* Effectiveness and Tolerability of an Emollient “Plus” Compared to Urea 10% in Patients With Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis. *J Cosmet Dermatol.* 2025 Feb 1;24(2).
 89. Tončić RJ, Kezić S, Hadžavdić SL, Marinović B. Skin barrier and dry skin in the mature patient. *Clin Dermatol.* 2018 Mar;36(2):109–15.