

**PENGARUH KRIM EKSTRAK KOMBUCHA TERHADAP
KADAR *TNF- α* DAN *TGF- β* PADA TIKUS MODEL
*XEROSIS-LIKE***

TESIS

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister (S2)



Magister Ilmu Biomedik

Maya Beauty Angelina

MBK. 2424010487

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

2026

HALAMAN PENGESAHAN
TESIS
PENGARUH KRIM EKSTRAK KOMBUCHA TERHADAP
KADAR *TNF- α* DAN *TGF- β* PADA TIKUS MODEL *XEROSIS-*
LIKE

disusun oleh:

Maya Beauty Angelina

MBK. 2424010487

akan dipertahankan di depan Tim Penguji

pada tanggal 28 Januari 2026

dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I



Prof. Dr. Siti Thomas Zulaikhah, SKM.,

M.Kes

NIP. 210109119

Pembimbing II



Dr. dr. Sri Priyantini Mulyani, Sp.A

NIP. 210105097

Mengetahui,

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



Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes

NIP. 210198046

LEMBAR PENGESAHAN DEWAN PENGUJI

Laporan Tesis dengan Judul “PENGARUH KRIM EKSTRAK KOMBUCHA TERHADAP KADAR *TNF- α* DAN *TGF- β* PADA TIKUS MODEL *XEROSIS-LIKE*” ini telah dipertahankan di depan Penguji Sidang Akhir pada:

Hari : Rabu

Tanggal : 28 Januari 2026

NO	NAMA	JABATAN	TANDA TANGAN
1	Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B., FINACS	Penguji I	
2	Prof. Dr. Prasetyawati Subchan, Sp.DVE., Subs (DKE), FINSDV., FAADV	Penguji II	
3	Dr. Suparmi, S.Si., M.Si (ERT)	Penguji III	
4	Prof. Dr. Siti Thomas Zulaikhah, SKM., M.Kes	Pembimbing I	
5	Dr. dr. Sri Priyantini Mulyani, Sp.A	Pembimbing II	

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, 26 Januari 2026



(Maya Beauty Angelina)

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Maya Beauty Angelina

Tempat tanggal lahir : Surabaya, 28 Februari 1989

Agama : Islam

Jenis kelamin : Perempuan

Alamat : Perumahan Tropicana Residence Blok A2 no.3A Bengkong
- Batam

B. Riwayat Pendidikan

1. TK Mujahidin Surabaya : 1992-1994

2. SD Hang Tuah IV Surabaya : 1994-2000

3. SMP Negeri 2 Surabaya : 2000-2003

4. SMA Negeri 72 Jakarta : 2003-2006

5. S1 Fakultas Kedokteran : 2006-2010

Universitas YARSI

6. Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran : 2010-2013

Universitas YARSI

7. S2 Magister Ilmu Biomedis FK Unissula : 2024-sekarang

C. Riwayat Keluarga

Nama Ayah : Dr. Adv. Surya Wiranto, SH, MH

Nama Ibu : Tuti Murdjiwati, SH

Nama Suami : Dr. Reza Morandi Tarigan, SIK, MH

Anak : Aryaza Mahdi Prawira Tarigan

Aureya Ety Caroline Tarigan

Attar Ilyas Wirabakty Tarigan



KATA PENGANTAR

Dengan penuh rasa syukur, penulis menyampaikan terima kasih atas segala berkat, kesempatan, dan dukungan yang telah diberikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis dengan judul " Pengaruh Krim Ekstrak Kombucha terhadap Kadar *TNF- α* dan *TGF- β* pada Tikus Model *Xerosis-Like* " ini dengan baik.

Tesis ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Ilmu Biomedik pada Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang.

Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Prof. Dr. H. Gunarto, S.H., M.H.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H.
3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B., FINACS.
4. Prof. Dr. Siti Thomas Zulaikhah, SKM., M.Kes., selaku pembimbing pertama yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan dukungan selama proses penyusunan tesis ini.
5. Dr. dr. Sri Priyantini Mulyani, Sp.A., selaku pembimbing kedua yang telah

memberikan banyak masukan, saran, dan waktu dalam proses penyusunan ini.

6. Prof. Dr. Prasetyawati Subchan, Sp.DVE., Subs (DKE)., FINSADV., FAADV., selaku penguji yang telah memberikan saran dan dukungan selama proses penyusunan tesis ini.
7. Dr. Suparmi, S.Si., M.Si., selaku penguji yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan dukungan selama proses penyusunan tesis ini.
8. Seluruh Dosen Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang atas ilmu, arahan, dan semangat yang diberikan selama masa perkuliahan.
9. Staf administrasi Program Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang atas bantuan dan dukungan administrasi.
10. Serta semua pihak yang telah memberikan bantuan, baik secara langsung maupun tidak langsung, yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan tesis ini masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan kritik yang membangun untuk perbaikan di masa mendatang.

Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang biomedik.

Semarang, 26 Januari 2026

Penulis

Maya Beauty Angelina

ABSTRAK

Latar Belakang: *Xerosis cutis* merupakan kondisi kulit kering akibat gangguan fungsi sawar kulit, ditandai oleh peningkatan TNF- α serta perubahan kadar TGF- β . Kombucha mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan membuktikan pengaruh krim ekstrak kombucha terhadap kadar TNF- α dan TGF- β pada tikus model *xerosis-like*.

Metode: Penelitian eksperimental in vivo dengan desain *post-test only control group* dilakukan pada tikus jantan galur Wistar. 30 hewan uji dibagi secara acak ke dalam lima kelompok: tikus normal, kontrol negatif, kontrol positif(krim urea 5%), krim kombucha 10%, dan 20%. Kondisi *xerosis-like* diinduksi melalui aplikasi topikal larutan SLS 5% dua kali sehari selama 9 hari dilanjutkan dengan aplikasi krim sesuai kelompok secara topikal dua kali sehari selama 7 hari. Jaringan kulit diambil pada hari ke-8 untuk pengukuran kadar TNF- α dan TGF- β dengan metode ELISA. Analisis data dilakukan dengan uji Shapiro–Wilk untuk normalitas, Levene untuk homogenitas. Kadar TNF- α dianalisis dengan *ANOVA* dilanjutkan dengan uji *post hoc Tamhane T2* dan kadar TGF- β dianalisis dengan *Kruskal Wallis* untuk perbandingan antar kelompok, dan uji *post hoc Mann–Whitney*.

Hasil: Rerata kadar TNF- α pada kontrol negatif ($438,61 \pm 36,02$ ng/L), kombucha 10% ($408,83 \pm 3,89$ ng/L), dan 20% ($448,48 \pm 6,21$ ng/L). Rerata TNF- α tertinggi terdapat pada K3 (kontrol positif), sedangkan rerata terendah terdapat pada K4 (krim ekstrak kombucha 10%). Kadar TGF- β pada kontrol negatif ($641,62 \pm 31,66$ ng/L), kombucha 10% ($611,76 \pm 17,11$ ng/L), sedangkan kombucha 20% ($552,36 \pm 32,68$ ng/L). Rerata kadar TGF- β tertinggi terdapat pada K1 dan terendah pada K5 (krim ekstrak kombucha 20%).

Kesimpulan: Krim ekstrak kombucha berpengaruh terhadap kadar TNF- α dan TGF- β pada tikus model *xerosis-like*. Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar TNF- α antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan tetapi terdapat perbedaan yang bermakna kadar TGF- β antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan pada tikus model *xerosis-like*.

Kata Kunci: *xerosis cutis*, kombucha, TNF- α , TGF- β , krim topikal

ABSTRACT

Background: Xerosis cutis is a dry-skin condition resulting from impaired skin barrier function, characterized by increased TNF- α and altered TGF- β levels. Kombucha contains bioactive compounds with potential anti-inflammatory properties. This study aimed to determine the effect of kombucha extract cream on TNF- α and TGF- β levels in a xerosis-like rat model.

Methods: This in vivo experimental study employed a post-test only control group design in male Wistar rats. Thirty animals were randomly allocated into five groups: normal rats, negative control, positive control, 10% kombucha cream, and 20% kombucha cream. A xerosis-like condition was induced by topical application of 5% SLS twice daily for 9 days, followed by topical application of the assigned cream twice daily for 7 days. Skin tissue was collected on day 8 for measurement of TNF- α and TGF- β levels using ELISA. TNF- α levels were analyzed using One-Way ANOVA followed by Tamhane T2 post hoc test and TGF- β levels were analyzed using Kruskal Wallis for comparison between groups, and Mann–Whitney post hoc test

Results: The mean TNF- α concentration in the negative control group was 438.61 ± 36.02 ng/L, while it was 408.83 ± 3.89 ng/L in the 10% kombucha cream group and 448.48 ± 6.21 ng/L in the 20% kombucha cream group. The highest mean TNF- α level was observed in K3 (positive control), whereas the lowest was observed in K4 (10% kombucha extract cream). The mean TGF- β concentration in the negative control group was 641.62 ± 31.66 ng/L, while it was 611.76 ± 17.11 ng/L in the 10% kombucha cream group and 552.36 ± 32.68 ng/L in the 20% kombucha cream group. The highest mean TGF- β level was observed in K1, and the lowest was observed in K5 (20% kombucha extract cream).

Conclusion: Kombucha extract cream affected TNF- α and TGF- β levels in a xerosis-like rat model. There was no significant difference in TNF- α levels between the control group and the treatment group, but there was a significant difference in TGF- β levels between the control group and the treatment group in the xerosis-like rat model.

Keywords: xerosis cutis, kombucha, TNF- α , TGF- β , topical cream

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK	ix
<i>ABSTRACT</i>	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xvix
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat Teoritis	5
1.4.2. Manfaat Praktis	5
1.5. Originalitas Penelitian.....	5
BAB II	10

TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1. <i>Tumor Necrosis Factor-alfa</i> (TNF- α)	10
2.1.1. Definisi TNF- α	10
2.1.2. Jalur Molekuler TNF- α	11
2.1.3. Dampak Peningkatan TNF- α	13
2.1.4. TNF- α dalam kulit.....	15
2.1.5. TNF- α sebagai Target Terapi Dermatologis	19
2.1.6. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi TNF- α	19
2.2. <i>Transforming Growth Factor-β</i> (TGF- β)	20
2.2.1. Definisi TGF- β	20
2.2.2. Peran Umum TGF- β	21
2.2.3. Jalur Molekuler Sinyalisasi TGF- β	22
2.2.4. TGF- β pada Sel Kulit	25
2.2.5. Temuan In Vivo dan Klinis pada Kulit Kering, Luka Kronis, dan Penuaan	28
2.2.6. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi TGF- β	29
2.3. Peran TGF- β dan TNF- α pada Penyembuhan Luka Kulit	30
2.4. Kombucha	34
2.4.1. Definisi	34
2.4.2. <i>Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast</i> (SCOBY)	36
2.4.3. Fermentasi Kombucha	38
2.4.4. Kandungan dan Mekanisme kerja Kombucha	39
2.5. <i>Xerosis cutis</i>	41
2.5.1. Definisi	41
2.5.2. Etiologi	43

2.5.3.	Epidemiologi.....	45
2.5.4.	Patofisiologi	47
2.6.	Hewan Uji	50
2.7.	Pengaruh Krim Ekstrak Kombucha terhadap Ekspresi TGF- β dan TNF- α pada Xerosis	53
BAB III.....		56
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....		56
3.1.	Kerangka Teori.....	56
3.2.	Kerangka Konsep.....	62
3.3.	Hipotesis Penelitian.....	62
BAB IV		63
METODE PENELITIAN		63
4.1.	Rancangan Penelitian	63
4.2.	Populasi dan Sampel	64
4.2.1.	Populasi dan Sampel	64
4.2.2.	Besar Sampel.....	64
4.2.3.	Cara Pengambilan Sampel Penelitian	65
4.2.4.	Kriteria Inklusi	65
4.2.5.	Kriteria Eksklusi.....	65
4.2.6.	Kriteria <i>Drop Out</i>	65
4.3.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	65
4.3.1.	Variabel Prakondisi	65
4.3.2.	Variabel Bebas.....	66
4.3.3.	Variabel Terikat	66
4.3.4.	Definisi Operasional.....	66

4.4.	Alat dan Bahan Penelitian.....	67
4.4.1.	Alat.....	67
4.4.2.	Bahan.....	68
4.5.	Prosedur Penelitian.....	68
4.5.1.	Cara Pembuatan Krim Ekstrak Kombucha	68
4.5.2.	Penetapan Konsentrasi	69
4.5.3.	Pembagian Kelompok	70
4.5.4.	Induksi Xerosis pada Tikus Wistar.....	70
4.5.5.	Penelitian Pendahuluan	71
4.5.6.	Pengukuran Kadar alfa TNF- α , dan kadar TGF- β	75
4.6.	Alur Penelitian	76
4.7.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	77
4.8.	Analisis Data	77
BAB V		78
HASIL DAN PEMBAHASAN		78
5.1	Hasil	78
5.2	Pembahasan.....	88
BAB VI		95
KESIMPULAN DAN SARAN		95
6.1	Kesimpulan	95
6.2	Saran.....	95
DAFTAR PUSTAKA		97
LAMPIRAN		111

DAFTAR SINGKATAN

AQP3	<i>Aquaporin 3</i>
AMP	<i>Adenosine Monophosphate</i>
ANG-II	<i>Angiotensin II</i>
AP-1	<i>Activator Protein-1</i>
CCL	<i>C-C Motif Chemokine Ligand</i>
CXCL	<i>C-X-C Motif Chemokine Ligand</i>
DIC	<i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ESRD	<i>End-Stage Renal Disease</i>
EGCG	<i>Epigallocatechin Gallate</i>
FLG	<i>Filaggrin</i>
HGF	<i>Hepatocyte Growth Factor</i>
HSP47	<i>Heat Shock Protein 47</i>
IBL	<i>Integrated Biomedical Laboratory</i>
ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>
IFN- γ	<i>Interferon Gamma</i>
IL-1A	<i>Interleukin 1 Alpha</i>
IL-1B	<i>Interleukin 1 Beta</i>
IL-4	<i>Interleukin 4</i>
IL-6	<i>Interleukin 6</i>
iNOS	<i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
JAK/STAT	<i>Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
JNK	<i>c-Jun N-terminal Kinase</i>
LOX	<i>Lysyl Oxidase</i>
LPS	<i>Lipopolysaccharide</i>
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MEK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase</i>
MMP-1	<i>Matrix Metalloproteinase-1</i>
MMP/TMP	<i>Matrix Metalloproteinase/Tissue Metalloproteinase</i>
NAD ⁺ /NADH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide/Nicotinamide Adenine Dinucleotide Hydrogen</i>

NF-KB	<i>Nuclear Factor Kappa-Light Chain Enhancer of Activated B Cells</i>
Nf2	<i>Neurofibromin 2</i>
NO	<i>Nitric Oxide</i>
PBS	<i>Phosphate-Buffered Saline</i>
PI3K/AKT	<i>Phosphoinositide 3-Kinase/Protein Kinase B</i>
PLOD2	<i>Procollagen-Lysine, 2-Oxoglutarate 5-Dioxygenase</i>
P4HA2	<i>Prolyl 4-Hydroxylase Subunit Alpha 2</i>
PCA	<i>Principal Component Analysis</i>
PAI-1	<i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
RIP1	<i>Receptor-Interacting Protein 1</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RAS	<i>Renin-Angiotensin System</i>
SCOBY	<i>Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast</i>
SMAD	<i>Small Mothers Against Decapentaplegic</i>
SOD	<i>Superoxide Dismutase</i>
TGF-B	<i>Transforming growth factor beta</i>
TGF-B1	<i>Transforming growth factor beta 1</i>
TNF-A	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
TNF-B	<i>Tumor Necrosis Factor Beta</i>
TNFR1	<i>Tumor Necrosis Factor Receptor 1</i>
TRAF2	<i>TNF Receptor-Associated Factor 2</i>
TRADD-FADD-caspase8	<i>TNF Receptor-Associated Death Domain-Fas-Associated Death Domain-Caspase 8</i>
UPLC-MSE	<i>Ultra Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian.....	5
Tabel 4.1 Formulasi Krim Ekstrak Kombucha	86
Tabel 4.2 Hasil Pemeriksaan Histopatologi	93
Tabel 5.2 Hasil Pemeriksaan Kadar TNF- α , Uji Normalitas, Homogenitas, dan Uji Perbedaan Antar Kelompok	99
Tabel 5.3 Hasil Uji Lanjutan Post Hoc Tamhane T2 Kadar TNF- α antar Kelompok	100
Tabel 5.4 Hasil Pemeriksaan Kadar TGF- β , Uji Shapiro-Wilk, Levene's test, Kruskal-Wallis dan Uji Beda Antar Kelompok	102
Tabel 5.5 Hasil Uji Lanjutan Post Hoc Tamhane T2 Kadar TGF- β antar Kelompok	103

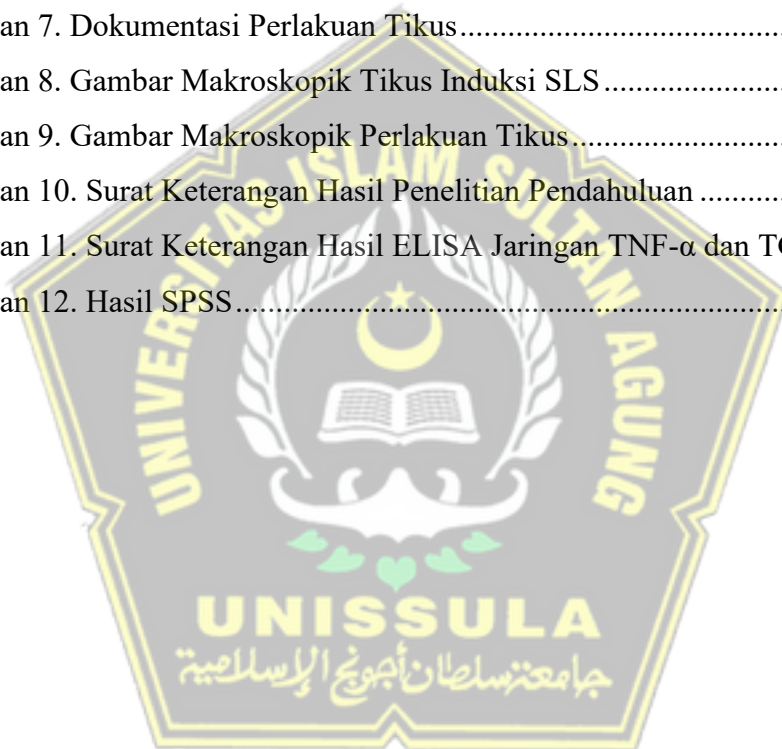


DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 TGF- β signaling pathways	13
Gambar 2.2 Peran TGF- β 1 pada Sel Fibroblas Mesenkimal Kulit, Menunjukkan Dua Jalur Divergen	16
Gambar 2.3 TNF- α signaling pathways	22
Gambar 2.4 Skema jalur sinyal TNF- α pada sel	26
Gambar 2.5 Cairan dan SCOBY Kombucha	40
Gambar 2.6 Dermatitis akibat kulit kering.....	47
Gambar 3.1 Kerangka Teori.....	78
Gambar 3.2 Kerangka Konsep	79
Gambar 4.1 Rancangan Penelitian	80
Gambar 4.2 Hasil pengamatan mikroskopis jaringan kulit dengan pewarnaan Hematoksilin–Eosin (HE) pada perbesaran 100 $\times$. (I) Kelompok sehat, epitel squamous berlapis normal tanpa ekskoriiasi dan tanpa infiltrasi sel radang. (II) Kelompok perlakuan 7 hari, epitel squamous berlapis dengan ekskoriiasi dan infiltrasi sel radang sedang. (III) Kelompok perlakuan 14 hari, epitel squamous berlapis dengan ekskoriiasi dan infiltrasi sel radang ringan. (IV) Kelompok perlakuan 14 hari dengan provokasi SLS 0,5%, epitel squamous berlapis dengan ekskoriiasi serta infiltrasi sel radang ringan–sedang.....	99
Gambar 4.3 Alur Penelitian.....	89
Gambar 5.1 Validasi <i>Xerosis-like</i> Makroskopis Hari ke-0 (H0) dan Hari ke-9 (H9) pada Model Xerosis Antar Kelompok Penelitian (K1: Tikus sehat, K2: Kontrol negatif, K3: Kontrol positif, K4: Krim ekstrak kombucha 10%, K5: Krim ekstrak kombucha 20%)	102
Gambar 5.2 Dokumentasi makroskopik kondisi kulit pada hari ke-7 (H7) setelah perlakuan pada masing-masing kelompok (K1 kelompok sehat, K2 kontrol negatif, K3 kontrol positif, K4 krim ekstrak kombucha 10%, K5 krim ekstrak kombucha 20%).....	99
Gambar 5.3 Rata-rata Kadar TNF- α	106
Gambar 5.4 Rata-rata Kadar TGF- β	109

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Ethical Clearance	135
Lampiran 2. Surat Keterangan Kesehatan Hewan	136
Lampiran 3. Sertifikat Hewan Coba.....	137
Lampiran 4. COA dan MSDS Ekstrak Kombucha	138
Lampiran 5. COA dan MSDS SLS	145
Lampiran 6. Alat dan Bahan yang Digunakan untuk Perlakuan Tikus.....	164
Lampiran 7. Dokumentasi Perlakuan Tikus.....	165
Lampiran 8. Gambar Makroskopik Tikus Induksi SLS	166
Lampiran 9. Gambar Makroskopik Perlakuan Tikus.....	167
Lampiran 10. Surat Keterangan Hasil Penelitian Pendahuluan	172
Lampiran 11. Surat Keterangan Hasil ELISA Jaringan TNF- α dan TGF- β	173
Lampiran 12. Hasil SPSS.....	174



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Xerosis cutis muncul ketika hidrasi stratum korneum turun akibat defisit lipid antarsel dan *Natural Moisturizing Factor*, sehingga kulit menjadi kering, kasar, bersisik, mudah *fissure*, dan sering disertai pruritus yang mengganggu fungsi harian.^{1,2} Kondisi ini mencerminkan gangguan sawar kulit, namun peta *biomarker* inflamasi dan regenerasi pada xerosis masih belum spesifik karena telaah sistematik molekuler menunjukkan marker yang dominan diteliti adalah lipid dan komponen NMF, sedangkan sitokin yang berulang dilaporkan terutama IL-8 dan keluarga IL-1, bukan TNF- α maupun TGF- α .³ Di sisi lain, bukti tentang keterlibatan TNF- α pada *xerotic skin* mulai muncul pada konteks tertentu (misalnya xerosis pascaprosedur) dan dikaitkan dengan disrupsi *tight junction* serta pemulihan sawar setelah modulasi sinyal TNF- α ,⁴ sementara TGF- α lebih mapan sebagai ligan EGFR yang mempertahankan integritas sawar epidermis dan mendukung proses perbaikan jaringan.^{5,6} Terapi yang lazim adalah pelembap, tetapi berbagai bahan dalam pelembap dapat memicu dermatitis kontak iritan maupun alergi pada sebagian individu sehingga diperlukan alternatif yang lebih aman.⁷ Pada konteks ini, daun teh hijau (*Camellia sinensis*) relevan sebagai kandidat berbasis bahan alam karena polifenolnya bersifat antioksidan dan antiinflamasi serta dilaporkan mendukung fungsi sawar kulit melalui perbaikan parameter seperti TEWL dan sifat kulit pada studi manusia.^{8,9}

Xerosis cutis, atau kulit kering, merupakan masalah dermatologis yang cukup sering ditemui pada kelompok dewasa terutama pada wanita yang sering menggunakan sabun cuci (detergent). Angka prevalensinya dilaporkan sekitar 29% pada populasi umum, dan pada beberapa studi dapat mencapai hingga 85% bergantung pada desain serta karakteristik sampel yang diteliti.^{10,11} Di Indonesia, studi pada populasi lansia di dua panti wredha di Surakarta menemukan *xerosis cutis* pada 18 dari 34 subjek dengan keluhan kulit (52%), dengan 18 subjek (53%) mengalami pruritus yang berasosiasi dengan *xerosis cutis*.¹² Kondisi ini mencerminkan terganggunya sawar epidermis, ditandai oleh peningkatan kehilangan air transepidermal (TEWL). Pruritus, yang sering menjadi keluhan utama, dapat menyebabkan ketidaknyamanan yang signifikan dan mempengaruhi kualitas hidup pasien. Apabila tidak ditangani, *xerosis cutis* dapat berlanjut menjadi pengelupasan kulit, fisura, dermatitis, maupun infeksi sekunder oleh bakteri atau oleh jamur. Garukan terus-menerus dapat memperburuk kerusakan barier kulit dan memperlambat proses penyembuhan.^{1,13} Pendekatan terapi topikal yang menekankan pada pemulihan lipid epidermis dan modulasi respon inflamasi dianggap penting untuk menjaga integritas sawar kulit serta mencegah komplikasi lebih lanjut.

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) merupakan sitokin proinflamasi utama yang diproduksi sel imun dan memicu pelepasan mediator lain, termasuk IL-1 β , IL-6, serta COX-2, melalui aktivasi makrofag secara autokrin maupun parakrin.¹⁴ Rangkaian ini membentuk respons inflamasi berantai yang, bila tidak terkontrol, berkontribusi pada peradangan kronis dan kerusakan jaringan; penurunan TNF- α di

kulit menekan inflamasi kronis, misalnya pada *xerosis cutis*, sekaligus mencegah kerusakan lanjutan.¹⁴ *Transforming growth factor-β* (TGF-β) berperan krusial dalam perbaikan jaringan dengan berikatan pada reseptornya, mengaktifkan jalur SMAD, lalu merangsang proliferasi, migrasi, dan diferensiasi keratinosit serta fibroblas sehingga re-epitelialisasi dan sintesis kolagen meningkat.¹⁵ TGF-β juga bersifat imunomodulator dengan menekan hiperaktivitas sel efektor dan meningkatkan fungsi sel imun supresor, yang menjaga homeostasis imun kutan.¹⁶ Efek biologis yang diinginkan pada kedua sumbu ini dapat dimediasi oleh senyawa bioaktif dalam Kombucha yang menunjukkan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi kuat.¹⁷ Dalam penelitian ini, Kombucha yang digunakan berbasis green tea. Asam organik dan polifenol Kombucha berbasis green tea menghambat jalur NF-κB sehingga ekspresi mediator proinflamasi menurun.¹⁷⁻¹⁹ Vitamin B kompleks mendukung metabolisme serta regenerasi sel kulit, sedangkan eksopolisakarida selulosa membantu mempertahankan hidrasi epidermis. Kombinasi mekanisme tersebut menngeser profil sitokin lokal menuju penurunan TNF-α dan mendukung peningkatan TGF-β, yang pada akhirnya mempercepat penyembuhan dan pemulihan integritas epidermis.^{17,16}

Sejumlah studi menunjukkan emolien berbasis bahan alam mampu meningkatkan hidrasi dan menurunkan inflamasi pada xerosis, namun bukti topikal kombucha masih terbatas terutama terkait pengaruhnya pada *biomarker* inflamasi dan regenerasi.¹⁸⁻²¹ Pada penelitian ini, xerosis diinduksi pada tikus Wistar melalui paparan surfaktan atau deterjen topikal berulang untuk menimbulkan disrupsi sawar dan penurunan lipid stratum korneum yang memicu kulit kering bersisik. Ekstrak

kombucha diformulasikan sebagai krim karena bentuk semipadat ini memfasilitasi aplikasi merata, memperpanjang kontak dengan kulit, dan memberikan efek emolien-oklusif yang mendukung pemulihan hidrasi. Tujuan penelitian adalah menilai secara kuantitatif pengaruh krim ekstrak kombucha terhadap TNF- α sebagai mediator inflamasi dan TGF- β sebagai penanda perbaikan jaringan pada model *xerosis-like*, sehingga hasilnya dapat menjadi dasar pengembangan terapi topikal regeneratif untuk pemulihan fungsi sawar dan pengendalian inflamasi.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian krim ekstrak Kombucha berpengaruh terhadap kadar TNF- α dan TGF- β pada tikus model *xerosis-like*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh pemberian krim ekstrak Kombucha terhadap konsentrasi TNF- α dan TGF- β pada tikus model *xerosis-like*.

1.3.2. Tujuan Khusus

Penelitian ini memiliki tujuan khusus sebagai berikut:

1. Menganalisis pengaruh pemberian krim ekstrak Kombucha terhadap kadar TNF- α pada tikus model *xerosis-like*.
2. Menganalisis pengaruh pemberian krim ekstrak Kombucha terhadap kadar TGF- β pada tikus model *xerosis-like*.

3. Menganalisis perbedaan kadar TNF- α antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada tikus model *xerosis-like*
4. Menganalisis perbedaan kadar TGF- β antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada tikus model *xerosis-like*.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan dan dasar penelitian lebih lanjut mengenai mengenai efek krim ekstrak Kombucha terhadap TNF- α dan TGF- β pada tikus model *xerosis-like*

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat mendorong pemanfaatan ekstrak Kombucha sebagai krim untuk mengatasi *xerosis*.

1.5. Originalitas Penelitian

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian

No	Peneliti, tahun	Judul	Metode	Hasil
1.	Meki ¹¹ et al., 2018.	<i>Prevalence and Determinants for Xerosis cutis in the Middle-Aged and Elderly Population.</i>	Survei <i>cross-sectional kohort</i> Rotterdam; <i>grading xerosis</i> oleh dokter; analisis asosiasi faktor demografis, gaya hidup, obat	60 % populasi (n = 5.547) mengalami dry skin; faktor risiko utama: usia, jenis kelamin, warna kulit, suhu rendah, penggunaan statin/diuretik, komorbiditas (eczema, diabetes).

2.	Pakravan <i>Cosmeceutical et al., Effect of Ethyl Acetate Fraction of Kombucha Tea by Intradermal Administration in the Skin of Aged Mice.</i> 2017. ²⁰	Fraksionasi kombucha (chloroform, butanol, etil asetat); injeksi ID pada tikus tua; evaluasi histologi, kolagen, NAD ⁺ /NADH.	Fraksi etil asetat meningkatkan kolagen total ~31,8 %, memulihkan struktur dermis, dan menaikkan NAD ⁺ /NADH pada kulit tikus tua tanpa iritasi.
3.	Cardoso <i>Kombuchas from green and black teas reduce oxidative stress, liver steatosis and inflammation, and improve glucose metabolism in Wistar rats fed a high-fat high-fructose diet.</i> 2021. ¹⁸	Tikus Wistar diet tinggi lemak-fruktosa; perlakuan kombucha vs kontrol selama 10 minggu; uji stres oksidatif dan inflamasi.	↑ kapasitas antioksidan, ↑ SOD, ↓ marker stres oksidatif dan inflamasi sistemik; perbaikan profil metabolik.
4.	Rajaei <i>Clinical and Histopathological Effects of Ointment Prepared from Kombucha Floating Cellulose Layer on Wound Healing in Diabetic Rats.</i> 2022. ²²	Tikus diabetes STZ; ulkus 6 mm; salep selulosa kombucha 10% dan 20% topikal; histopatologi dan MMP-1.	20% kombucha ↓ inflamasi dan angiogenesis berlebih, ↑ infiltrasi fibroblas dan remodeling vaskular; dinamika MMP-1 mendukung pelestarian kolagen saat remodeling.
5.	Lacerda <i>Antioxidant, Antiproliferative, Antibacterial, and Antimalarial Effects of Phenolic-Rich Green Tea Kombucha</i> 2025. ¹⁹	In vitro: karakterisasi fenolik UPLC-MSE, total fenolik (Folin-Ciocalteu), kapasitas antioksidan (ABTS), uji antibakteri, antimalaria, antiproliferatif; uji penurunan ROS & proteksi eritrosit dari stres oksidatif	Teridentifikasi 92 fenolik (70,7% flavonoid) dengan kapasitas antioksidan tinggi; menurunkan ROS dan melindungi eritrosit dari AAPH; aktif antibakteri (paling efektif vs <i>Salmonella</i>), antimalaria (<i>P. falciparum</i>), dan antiproliferatif (A549, HCT8, HepG2, HUVEC).

-
6. Vázquez Oak Kombucha - Fermentasi - Penurunan signifikan
 -Cabral *Protects against* analog kombucha NO, TNF- α , dan IL-6
et al., Oxidative Stress menggunakan pada makrofag
 2017.²³ *and Inflammatory* infus daun Quercus LPS-stimulasi
Processes. spp. (oak) dan - Teridentifikasi
 black tea selama 7 biotransformasi
 hari pada 28 °C EGCG→epi-
 - Uji komposisi gallic acid, epigallocatechin, epicatechin
 LC-ESI-MS/MS gallic acid, epicatechin oleh
 - Uji antioksidan SCORBY
 (H₂O₂-induksi) dan - Bukti potensi oak-based
 anti-inflamasi kombucha sebagai
 (LPS) pada antioksidan &
 makrofag (TNF- α , antiinflamasi.
 IL-6, NO).
-
7. Iwai *et Correlations* Studi pada wanita Pelembap memperbaiki
al., Between Serum lansia; 4 minggu kekeringan dan hidrasi;
 2024.²⁴ *Cytokine Levels* pelembap tubuh vs IL-6 serum turun
and the Use of a kontrol. Ukur skor bermakna, dengan
Moisturizer in kulit kering, hidrasi korelasi TEWL-IL-4 serta
Elderly Women in stratum korneum, evaluasi subjektif yang
Accordance with TEWL, serta membaik. TNF- α diukur
the Improvement sitokin serum IL- sebagai marker inflamasi
of Objective and 1 α , IL-1 β , IL-4, IL- tetapi tidak menunjukkan
Subjective Skin 5, IL-6, IL-8, TNF- perubahan signifikan
Condition. α . Tujuannya dalam 4 minggu. Studi ini
 menilai apakah mendukung bahwa kulit
 kulit kering pada kering berkaitan dengan
 usia lanjut memicu aktivasi sitokin sirkulasi
 inflamasi sistemik
 dan apakah
 pelembap
 menurunkannya.
-

8. Ho <i>et al.</i> , <i>Altered skin microbiome, inflammation, and JAK/STAT signaling in Southeast Asian ichthyosis patients.</i>	Kasus-kontrol 36 pasien <i>ichthyosis</i> vs 15 kontrol. Profil mikrobioma kulit dan mRNA sitokin dari leukosit perifer: Th1 (IFN- γ , TNF- α), Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, CCL18), Th17 (IL-1 β , IL-6, IL-17A/F, IL-22, CCL20), Treg (IL-10, TGF- β).	Pasien dengan kulit sangat kering/skalasi dan defek barrier menunjukkan peningkatan mRNA TNF- α pada klaster tertentu serta kenaikan TGF- β Treg, bersamaan dengan aktivasi JAK/STAT dan inflamasi Th17. Hal ini menegaskan bahwa gangguan barrier dan kekeringan kulit memicu milieu <i>biomarker</i> termasuk TNF- α dan TGF- β .
9. Wang <i>et al.</i> , <i>Alterations in Epidermal Function and Their Clinical Significance.</i>	- Kajian literatur tentang perubahan epidermal seiring penuaan: barrier function, hidrasi stratum corneum, pH kulit, molekular signaling (<i>filaggrin</i> , lipid, <i>growth factors</i>). - Rekomendasi intervensi topikal (asidifikasi, lipid).	- Menjelaskan kerusakan barrier, ↓ hidrasi, ↑ pH, ↓ <i>filaggrin</i> & lipid, ↑ glukokortikoid lokal menyebabkan “ <i>inflammaging</i> ” - Terapi asidifikasi SC & topikal lipid terbukti memperbaiki barrier dan hidrasi pada kulit lansia.

Berdasarkan Tabel 1.1, bukti praklinis menunjukkan kombucha memiliki aktivitas antioksidan–antiinflamasi: pada hewan menurunkan stres oksidatif dan inflamasi sistemik,¹⁸ fraksi kombucha meningkatkan kolagen dan memperbaiki arsitektur dermis pada kulit tua,²⁰ serta biomaterial selulosa kombucha memperbaiki *remodeling* luka dan dinamika MMP-1.²² Karakterisasi kimia *green tea* kombucha mengonfirmasi kandungan fenolik tinggi dengan kemampuan menurunkan ROS,¹⁹ sementara fermentasi juga berkorelasi dengan penurunan

mediator proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6 pada model makrofag.²³ Celah yang tersisa: belum ada studi topikal krim ekstrak kombucha pada model xerosis yang secara kuantitatif mengevaluasi TNF- α dan TGF- β sebagai dua *biomarker* kunci jalur inflamasi-perbaikan. Penelitian ini akan mengisi kekosongan tersebut dengan menilai secara kuantitatif modulasi TNF- α dan TGF- β oleh krim topikal ekstrak kombucha pada tikus model *xerosis-like*.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Tumor Necrosis Factor-alfa* (TNF- α)

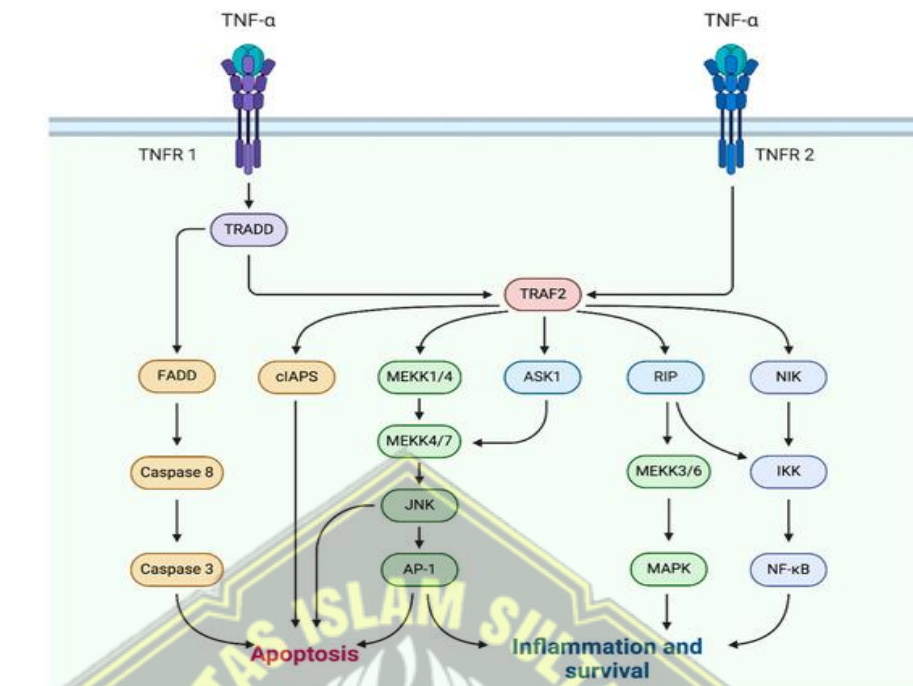
2.1.1. Definisi TNF- α

Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF- α) merupakan produk makrofag tipe 1 yang bersifat sitokin proinflamasi dan mampu mengaktifkan fibroblas, sel-sel inflamasi, serta sel epitel. Faktor ini dinamai TNF- α untuk membedakannya dari TNF- β (limfotoksin). Pembentukan TNF- α oleh makrofag selanjutnya akan diatur oleh sel NK, sel antigen, sel mast, dan limfosit T.²⁷ Pada kondisi sehat, TNF- α tidak terdeteksi, sedangkan saat terjadi infeksi atau inflamasi, TNF- α meningkat. Salah satu peran penting TNF- α adalah dalam proses penyembuhan luka. Apabila kadarnya tinggi pada area luka, hal itu menandakan sedang berlangsung proses peradangan.²⁸

TNF- α pada tingkat lokal memicu produksi molekul adhesi pada sel endotel dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. TNF- α pada respons sistemik menstimulasi hipotalamus untuk memproduksi prostaglandin yang memicu demam. Saat kadar TNF- α berlebih, misalnya pada infeksi berat, dapat memicu kejadian syok septik seperti hipotensi, koagulasi intravaskular diseminata (DIC), dan gangguan metabolisme.^{29 27}

2.1.2. Jalur Molekuler TNF- α

TNF- α adalah sitokin pro-inflamasi utama yang berperan sebagai mediator sentral dalam respon imun dan inflamasi akut maupun kronis.³⁰ Sitokin ini disintesis secara *de novo* oleh berbagai jenis sel imun, termasuk makrofag, limfosit T, dan sel NK, sebagai tanggapan terhadap rangsangan infeksi (misalnya lipopolisakarida bakteri), antigen, atau sitokin lain seperti IL-1 dan interferon.³⁰ TNF- α berpengaruh luas terhadap homeostasis jaringan: ia dapat merangsang ekspresi molekul adhesi dan kemokin, sehingga memfasilitasi *rolling* dan *chemotaxis* sel inflamasi menuju daerah cedera.³⁰ Di samping itu, TNF- α adalah pemicu kuat jalur kematian sel terprogram: melalui ikatan ke reseptor TNFR1, ia membentuk kompleks sinyal kematian (*TRADD-FADD-caspase8*) yang mengaktifkan kaskade kaspase-3 untuk memicu apoptosis.³⁰ Dengan demikian, TNF- α memiliki fungsi ganda sebagai pemacu peradangan dan pengatur pergantian sel, yang penting untuk pembersihan sel rusak namun dapat menjadi destruktif bila berlebihan.



Gambar 2.1 *TNF- α signaling pathways*³⁰

Jalur sinyal TNF- α dimediasi oleh dua reseptor utama, TNFR1 dan TNFR2, dengan output molekuler yang berbeda.³⁰ Pada aktivasi TNFR1 terbentuk kompleks kematian (TRADD-FADD-caspase8) yang mengarahkan sel pada apoptosis.³⁰ Sementara itu, baik aktivasi TNFR1 maupun TNFR2 juga dapat memicu jalur pro-inflamasi dan kelangsungan hidup sel melalui protein adaptor TRAF2. TRAF2 akan mengaktifkan kinases seperti RIP1, NIK, dan MEK yang selanjutnya mengaktifasi kaskade MAPK (misalnya JNK, p38) dan faktor transkripsi NF- κ B.³⁰ Hasilnya, ekspresi gen-gen inflamasi (mis. sitokin, kemokin, iNOS, COX-2) meningkat, memperkuat respon imun lokal. Dengan demikian, TNF- α menghubungkan sinyal penerimaan reseptor (membran) dengan aktivasi jalur nuklir (NF- κ B) dan sitokin pro-inflamasi, serta dapat memotong sel secara apoptosis jika jalur kematian didominasi.³⁰ Proses-proses inilah yang digambarkan dalam Gambar 2.3

Di konteks fisiologis kulit, TNF- α mengatur homeostasis epidermis dan dermis.³⁰ TNF- α menstimulasi produksi molekul adhesi seperti ICAM-1 dan kemokin pada keratinosit dan sel endotel, sehingga mempermudah masuknya leukosit ke lapisan kulit yang teriritasi.³⁰ Selain itu, TNF- α dapat menginduksi apoptosis keratinosit sebagai mekanisme natural pergantian sel korneum.³⁰ Hilangnya sel korneosit lama oleh apoptosis dan pembentukan sel baru merupakan proses regenerasi normal kulit. Akan tetapi, bila TNF- α diproduksi secara berlebihan atau tidak terkendali, proses apoptosis dan proliferasi ini menjadi terganggu, berpotensi menyebabkan hiperproliferasi atau penebalan kulit (sebagai pada psoriasis).³⁰ Singkatnya, TNF- α menjaga keseimbangan antara pembentukan dan penghancuran sel kulit; ketidakseimbangan TNF- α berkontribusi pada disfungsi epidermal dan inflamasi lokal.³⁰

2.1.3. Dampak Peningkatan TNF- α

Ekspresi TNF- α yang tinggi secara kronis di kulit mengganggu homeostasis epidermis. Pada kondisi normal, TNF- α menurun setelah fase awal peradangan, tetapi bila tetap tinggi, sitokin ini dapat memicu hiperproliferasi keratinosit dan kelainan diferensiasi mirip psoriasis. Secara khusus, kombinasi TNF- α dengan sitokin seperti IFN- γ , IL-17, dan IL-22 menyebabkan keratinosit memproduksi beragam kemokin dan AMP (protein antimikroba) serta mengubah program proliferasi dan diferensiasi epidermis, menciptakan *loop* inflamasi sendiri yang melemahkan sifat sawar kulit.³¹ TNF- α juga menginduksi IL-36 γ di lesi kulit, yang selanjutnya menghambat keratinisasi terminal dan memperburuk disfungsi epidermis.³¹ Dampak kumulatifnya, sawar epidermis menjadi tidak teratur,

kehilangan komponen struktural, dan memicu TEWL yang tinggi, kondisi khas pada xerosis. Dengan kata lain, peningkatan TNF- α yang menetap di kulit berdampak pada gangguan proliferasi/diferensiasi keratinosit dan meningkatkan peradangan kulit kronis.³¹

TNF- α tidak hanya mempengaruhi keratinosit, tetapi juga berdampak pada matriks ekstrasel (MKS) dan sel fibroblas di dermis. Sebagai contoh, TNF- α merangsang produksi metaloproteinase matriks (MMP) oleh fibroblas, khususnya MMP-1 dan MMP-3, yang mengakibatkan degradasi kolagen tipe I pada kulit manusia.³² Aktivitas kolagenase yang dipicu TNF- α ini merupakan salah satu mekanisme utama rusaknya MKS, sebagaimana terungkap bahwa TNF- α mempercepat kerusakan kolagen *in vitro* melalui peningkatan aktivitas MMP-1/MMP-3.³² Selain itu, paparan jangka panjang terhadap TNF- α menekan kapasitas antioksidan seluler fibroblas, sehingga mengakumulasi spesies oksigen reaktif (ROS) dan memicu senesensi seluler melalui aktivasi p38 MAPK.³³ Studi menunjukkan bahwa perlakuan kronis TNF- α pada fibroblas manusia meningkatkan ROS dan menurunkan ekspresi gen antioksidan Nrf2 (misalnya HO-1), serta memacu fenotipe katabolik dan inflamasi pada sel-sel tersebut.³³ Akumulasi ROS ini juga mendorong kerusakan MKS lebih lanjut dan penuaan dini jaringan dermal. Dengan demikian, TNF- α berperan dalam merusak struktur dukungan kulit (kolagen dan elastisitas) dan meningkatkan stres oksidatif pada kulit kering.

2.1.4. TNF- α dalam kulit

TNF- α merupakan sitokin proinflamasi sentral yang menghubungkan respons imun bawaan dan adaptif pada kulit. Pada fase awal inflamasi, neutrofil dan makrofag melepaskan TNF- α untuk menstimulasi keratinosit dan sel dendritik, sehingga memperkuat aktivasi imun lokal serta mendorong migrasi sel *Langerhans* ke kelenjar getah bening guna mengaktifasi limfosit T.^{30,34} TNF- α kemudian berikatan dengan TNFR1 atau TNFR2 pada sel target termasuk keratinosit dan fibroblas, mengaktifkan jalur NF- κ B dan MAPK yang menginduksi ekspresi gen proinflamasi.³⁵ Pada fase adaptif, TNF- α juga diproduksi oleh sel T efektor terutama Th1 dan Th17 sehingga memperpanjang dan memperkuat inflamasi kulit. Pada psoriasis, TNF- α berkontribusi terhadap rekrutmen sel inflamasi melalui induksi molekul adhesi endotel, aktivasi sel imun dermal, serta stimulasi respons keratinosit yang mempertahankan lesi.³⁰ Dengan demikian, TNF- α berperan sebagai pengatur utama yang mengoordinasikan kemotaksis dan produksi sitokin pada respons bawaan serta aktivasi dan diferensiasi limfosit pada respons adaptif di kulit yang mengalami iritasi.

Gambar 2.2 Skema jalur sinyal TNF- α pada sel³⁵

TNF- α berikatan dengan TNFR1 atau TNFR2 dan merekrut *adaptor* TRADD, FADD, TRAF2, serta RIP untuk mengaktifkan dua lintasan utama, yaitu lintasan kaspase yang memicu apoptosis melalui aktivasi *caspase-8* dan *caspase-3*, serta lintasan transkripsi inflamasi melalui aktivasi p38 MAPK atau JNK dan faktor transkripsi NF- κ B maupun AP-1 yang meningkatkan ekspresi gen proinflamasi.³⁵

Dengan demikian, TNF- α dapat mendorong kematian sel atau memperkuat respons inflamasi bergantung pada konteks seluler.³⁵

Pada keratinosit, aktivasi NF- κ B dan jalur MAPK oleh TNF- α meningkatkan ekspresi molekul adhesi dan kemokin seperti ICAM-1, CXCL1,

CXCL8, CCL2, dan CCL5 yang memfasilitasi rekrutmen neutrofil, sel T, serta sel dendritik ke lokasi inflamasi.³¹ NF- κ B dan AP-1 juga memperkuat produksi sitokin sekunder termasuk IL-6 dan IL-1 β yang mempertahankan jejaring inflamasi dan mendukung diferensiasi respons imun tertentu pada kulit.³¹

Dalam psoriasis, peningkatan TNF- α pada lesi dilaporkan konsisten dan berkontribusi pada amplifikasi inflamasi epidermis melalui sinergi dengan sumbu sitokin lain seperti IL-17 dan IL-23, serta peningkatan molekul adhesi endotel dermal yang memudahkan infiltrasi sel T.³⁰ Efektivitas klinis antagonis TNF seperti *infliximab*, *adalimumab*, dan *etanercept* dalam meredakan lesi memperkuat peran sentral TNF- α dalam patogenesis psoriasis.³⁰

Pada dermatitis atopik dan kondisi eksem lain, TNF- α ikut memperburuk disfungsi sawar. Model eksperimental kulit manusia menunjukkan bahwa TNF- α bersama sitokin Th2 seperti IL-4 dan IL-13 dapat menimbulkan spongiosis dan menekan ekspresi protein diferensiasi epidermis serta mengubah komposisi lipid stratum korneum, termasuk penurunan asam lemak rantai panjang dan *EO-ceramide* yang krusial bagi integritas barier.³⁶ Secara fungsional, perubahan tersebut meningkatkan kerentanan kulit terhadap kehilangan air dan iritan, sehingga memperkuat siklus inflamasi dan gangguan sawar.³⁶

Lingkungan luka kronis juga sering menunjukkan TNF- α tinggi akibat produksi berkelanjutan oleh makrofag proinflamasi dan neutrofil, yang mempertahankan fase inflamasi, meningkatkan aktivitas protease seperti MMP, serta stres oksidatif yang merusak matriks ekstraseluler sehingga penyembuhan

terhambat.³⁷ Gambaran ini merepresentasikan konsekuensi TNF- α yang persisten secara patologis terhadap kegagalan transisi menuju fase regenerasi.³⁷

Pada xerosis, walaupun bukan inflamasi primer, disfungsi sawar dan peningkatan TEWL dapat disertai mikroinflamasi. Secara mekanistik, TNF- α dilaporkan menurunkan ekspresi *aquaporin-3* pada keratinosit melalui aktivasi p38 MAPK, yang berpotensi mengurangi transport air atau gliserol dan mempercepat dehidrasi epidermis.³⁸ TNF- α juga dapat berkontribusi pada penurunan sintesis *ceramide* rantai panjang, terutama dalam konteks sinergi dengan sitokin tertentu, sehingga melemahkan matriks lipid interseluler yang esensial untuk retensi kelembapan.^{36,38} Selain itu, TNF- α terkait peningkatan jalur ROS dan induksi MMP yang mendorong degradasi kolagen dermis, sehingga kulit menjadi lebih tipis dan rapuh pada proses penuaan dan dapat memperberat fenotipe kulit kering.³⁰

Namun, data klinis yang secara spesifik mengkuantifikasi TNF- α pada xerosis idiopatik masih terbatas, karena sebagian besar literatur berfokus pada xerosis yang menyertai dermatitis atopik atau luka kronis.³⁶ Sebuah studi intervensi pelembap pada lansia dengan xerosis melaporkan penurunan IL-6 serum, tetapi perubahan TNF- α tidak bermakna, sehingga kontribusi TNF- α pada xerosis murni belum terdefinisi secara tegas.³⁹ Meski demikian, bukti mekanistik dan model eksperimental menunjukkan bahwa peningkatan TNF- α berpotensi memperburuk kulit kering melalui kombinasi mikroinflamasi, gangguan transport air, penurunan lipid sawar, dan degradasi matriks.^{36,38}

2.1.5. TNF- α sebagai Target Terapi Dermatologis

Karena peran kunci TNF- α dalam inflamasi kulit, TNF- α menjadi target terapeutik utama dalam beberapa penyakit dermatologis. Agen antagonis TNF (TNF-inhibitor) seperti *etanercept*, *infliximab*, dan *adalimumab* telah disetujui untuk pengobatan psoriasis dan *psoriatic arthritis* pada manusia.⁴⁰ Terapi ini bekerja dengan menetralkan TNF- α , sehingga mengurangi aktivasi sel imun kulit (keratinosit, sel T, dendritik, mastosit) dan meredam inflamasi kronis.^{30,40} Efikasi TNF-inhibitor dalam menurunkan indeks berat lesi psoriasis (PASI) dan meningkatkan kualitas hidup pasien telah terbukti dalam banyak studi klinis.⁴⁰ Namun, penggunaan TNF-inhibitor juga dapat menimbulkan efek samping, termasuk peningkatan risiko infeksi dan reaktivasi tuberkulosis.⁴⁰ Menariknya, paradoks terjadi pula kasus munculnya atau memburuknya ruam *psoriasiform* dan xerosis pada sebagian pasien yang menerima TNF-inhibitor,⁴¹ kemungkinan akibat perubahan imunitas kulit yang kompleks. Secara keseluruhan, modulasi TNF- α melalui terapi biologis telah terbukti memberikan manfaat terapeutik bagi kondisi inflamasi kulit, menjadikan TNF- α target penting dalam dermatologi modern.^{30,40}

2.1.6. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi TNF- α

Regulasi TNF- α dipengaruhi oleh kondisi fisiologis dan status kesehatan sistemik. Peningkatan usia berkaitan dengan fenomena inflamm-aging dan kecenderungan peningkatan TNF- α sistemik.⁴² Stres oksidatif seluler melalui akumulasi ROS dan RNS mengaktifasi jalur proinflamasi seperti NF- κ B, MAPK, dan AP-1 sehingga mendorong ekspresi TNF- α , termasuk pada konteks paparan UV yang memicu ROS dan aktivasi jalur tersebut.^{43,44}

Komorbiditas ikut memperkuat regulasi TNF- α . Diabetes melitus melalui hiperglikemia dan stres oksidatif kronik berkorelasi dengan ekspresi TNF- α yang lebih tinggi dan lebih persisten, terutama pada kondisi penyembuhan luka yang buruk.⁴⁵ Penyakit autoimun dan inflamasi kronik juga ditandai oleh overekspresi TNF- α dengan keterlibatan aktivasi NF- κ B dan MAPK pasca ikatan ligan-reseptor TNFR.⁴⁶

Faktor eksternal seperti UV dan polusi memperkuat ekspresi TNF- α melalui aktivasi jalur peka oksidan serta NF- κ B dan MAPK.⁴³ Polutan udara seperti PM_{2.5} dapat mengaktifkan reseptor AhR dan TLR, meningkatkan mediator inflamasi dan mendorong aktivasi inflammasom NLRP3 yang memperberat pelepasan sitokin termasuk TNF- α .⁴⁷ Infeksi mikroorganisme memicu PAMP yang dikenali TLR pada keratinosit dan sel imun sehingga mengaktifkan NF- κ B dan meningkatkan ekspresi TNF- α .⁴⁸ Iritan topikal seperti SLS merusak sawar stratum korneum dan memicu inflamasi melalui peningkatan mediator seperti IL-6 dan aktivasi jalur TLR, MAPK, dan NF- κ B yang berujung pada peningkatan TNF- α lokal.⁴⁹ Trauma fisik juga memicu pelepasan IL-1 dan TNF- α pada fase inflamasi penyembuhan luka.⁴⁵

2.2. *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β)

2.2.1. Definisi TGF- β

Transforming Growth Factor- β (TGF- β) merupakan protein yang disekresikan untuk mengatur proliferasi, diferensiasi, dan kematian berbagai jenis sel.⁵⁰ TGF- β mampu memicu pertumbuhan pembuluh darah (angiogenesis) meskipun juga dapat menghambat proliferasi sel endotel. Selain itu, TGF- β bersifat

kemotaktis yang kuat bagi makrofag. TGF- β dapat dihasilkan oleh bermacam jenis sel kekebalan seperti makrofag, sel dendritik, sel B, dan sel T, dan berfungsi sebagai immunosupresor yang berperan penting dalam berbagai kondisi seperti inflamasi, autoimun, dan kanker.⁵¹

TGF- β tergabung dalam famili faktor pertumbuhan *transforming growth factor beta* (superfamili TGF- β) yang mencakup beberapa anggota lain seperti activin, inhibin, *bone morphogenic protein*, *anti-mullerian hormone*, dan *decapentaplegic*.⁵¹ TGF- β sendiri terbagi menjadi tiga isoform, yakni TGF- β 1, TGF- β 2, dan TGF- β 3, yang ketiganya memiliki struktur peptida hampir serupa. Secara umum, TGF- β juga merangsang produksi molekul matriks ekstrasel, molekul adhesi, dan faktor pertumbuhan lain.⁵²

2.2.2. Peran Umum TGF- β

TGF- β adalah sitokin multifungsi yang dapat mengatur sejumlah proses seluler, antara lain proliferasi, diferensiasi, migrasi, dan apoptosis, sehingga sangat berperan dalam memelihara homeostasis jaringan.⁵² TGF- β dan reseptornya terekspresi di hampir semua jaringan dalam tubuh. Gangguan pada fungsi TGF- β bisa memicu berbagai kelainan, seperti inflamasi, penyakit autoimun, dan pembentukan tumor.⁵¹ Sebaliknya, ekspresi TGF- β yang berlebihan di jaringan dapat memperkuat efek immunosupresi.

Berikut beberapa contoh peran TGF- β dalam kondisi tertentu:

1. Kardiovaskuler

Beberapa penelitian menyatakan bahwa TGF- β bisa bersifat protektif ataupun memperburuk perkembangan penyakit kardiovaskular.⁵³

Hal ini terjadi karena TGF- β adalah sitokin imunomodulator yang memengaruhi banyak jenis sel pembentuk dinding pembuluh darah, terutama dalam proses migrasi, diferensiasi, proliferasi, dan apoptosis. Keberadaan TGF- β sering dijadikan penanda terjadinya aktivitas pada jaringan tempat TGF- β terekspresi.

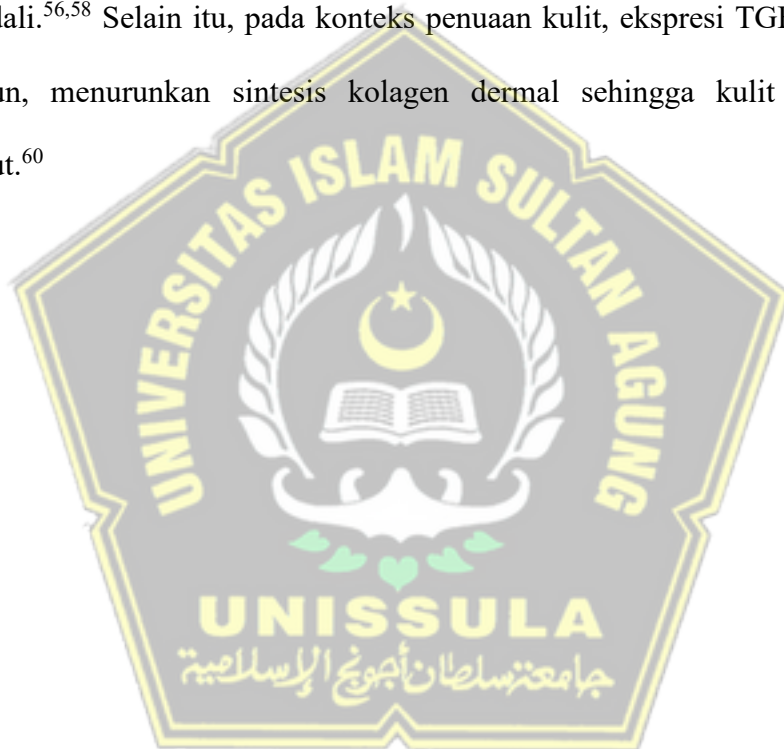
2. Endometriosis

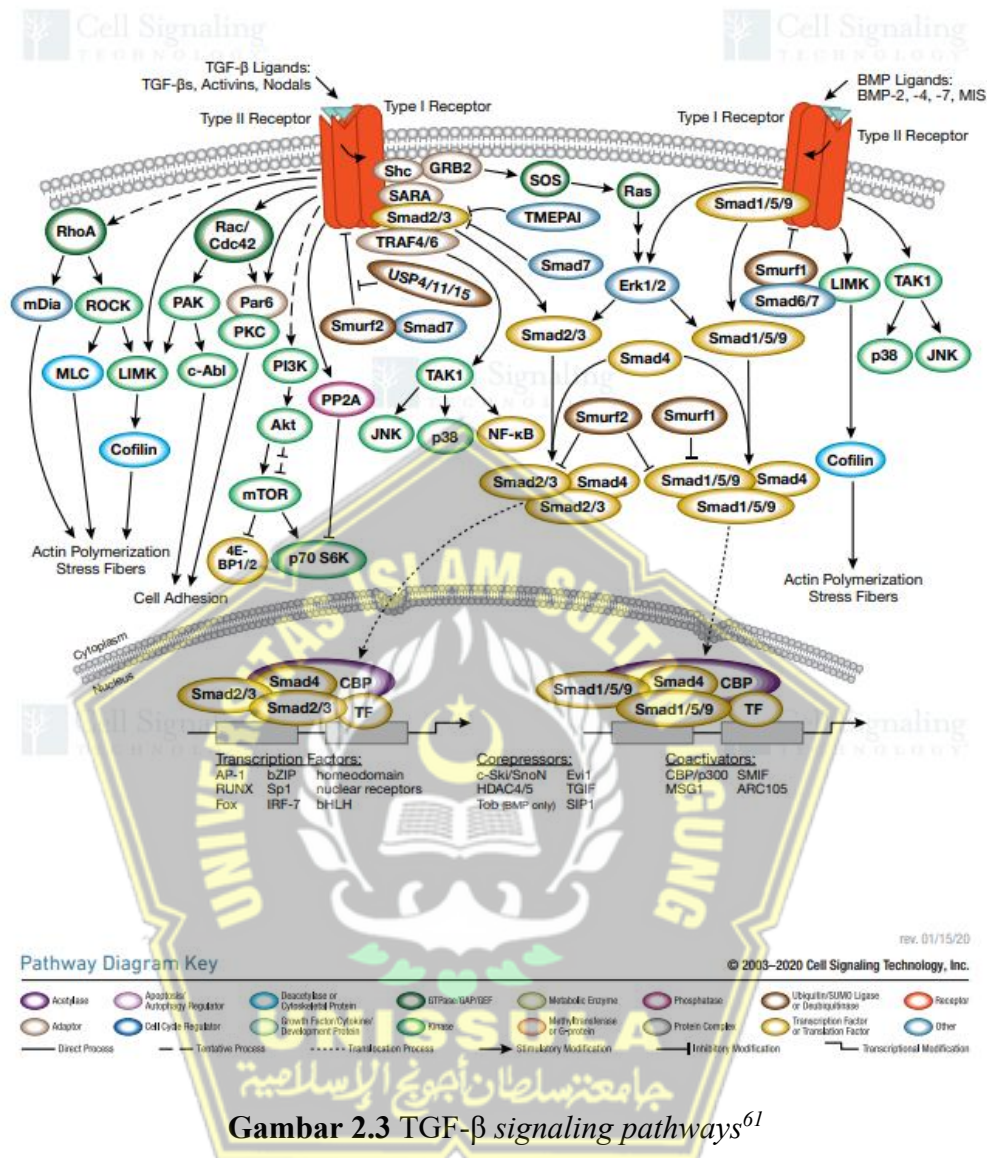
Endometriosis ditandai oleh peningkatan TGF- β , IGF-1, HGF, dan VEGF.⁵⁴ Faktor-faktor ini bersifat mitogenik pada sel endometrium. Produksi sitokin pada lesi endometriosis sering berubah secara aberan, termasuk peningkatan sekresi sitokin oleh makrofag peritoneal. Studi sebelumnya membuktikan bahwa superfamili TGF- β berperan dalam menstimulasi pertumbuhan sel-sel endometrium yang mengalami endometriosis.⁵⁵

2.2.3. Jalur Molekuler Sinyalisasi TGF- β

TGF- β adalah sitokin multifungsi yang dihasilkan oleh hampir semua tipe sel, berperan penting dalam regulasi proliferasi, diferensiasi, dan imunitas.^{56,57} Dalam sistem imun, TGF- β menghambat proliferasi limfosit dan mengatur diferensiasi sel T untuk mempertahankan toleransi imunologis serta menyelesaikan respon inflamasi melalui regulasi kemotaksis dan aktivasi sel-sel imun seperti T regulator, NK, dan makrofag.⁵⁷ Di samping itu, TGF- β berperan sentral dalam penyembuhan luka; faktor ini merangsang kemotaksis neutrofil, makrofag, sel mast, sel endotel, dan fibroblas serta mengatur angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, re-epitelialisasi, deposisi matriks ekstraselular, dan *remodeling*

jaringan.^{56,58} Dengan kata lain, TGF- β memicu sintesis kolagen tipe I dan III serta *fibronectin* oleh fibroblas dermis, sehingga memfasilitasi pembentukan dan perbaikan jaringan ikat selama penyembuhan luka.^{56,59} Perlu diperhatikan bahwa meski TGF- β sering disebut sebagai promotor penyembuhan (*wound-healing promoting factor*), kadar berlebih pada tahap akhir dapat menyebabkan pembentukan bekas luka hipertrofik dan keloid akibat sintesis kolagen yang tidak terkendali.^{56,58} Selain itu, pada konteks penuaan kulit, ekspresi TGF- β cenderung menurun, menurunkan sintesis kolagen dermal sehingga kulit menipis dan berkerut.⁶⁰





Gambar 2.3 TGF- β signaling pathways⁶¹

Mekanisme pensinyalan TGF- β dimulai dari ikatan TGF- β yang diaktifkan dengan reseptornya di membran, yaitu kompleks heteromerik serin/treonin kinase: reseptor tipe II (T β R_{II}) dan tipe I (T β R_I).⁵⁶ Setelah T β R_{II} terikat ligand, ia memfosforilasi T β R_I pada domain GS, yang kemudian memfosforilasi faktor transkripsi SMAD. Protein SMAD yang diaktifkan (Smad2/3) berasosiasi dengan Smad4 (co-SMAD) menjadi oligomer kompleks yang berpindah ke nukleus untuk mengatur transkripsi gen target.⁵⁶ Jalur Smad ini merupakan jalur kanonik TGF- β

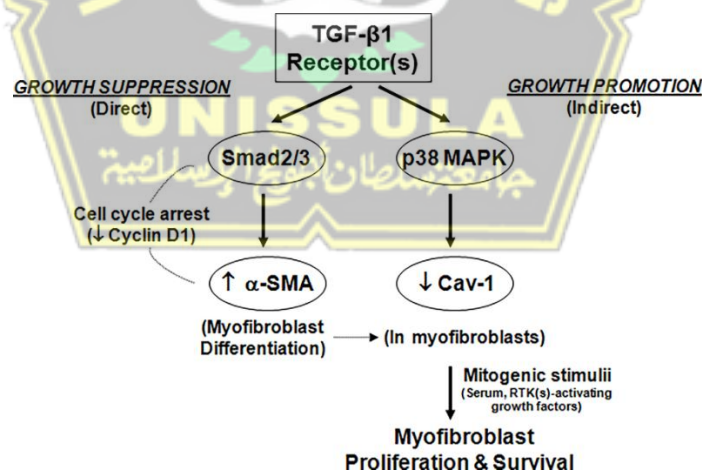
yang mengontrol ekspresi gen-gen penghambat proliferasi serta pengatur diferensiasi dan sintesis matriks.⁵⁶ Selain jalur Smad, TGF- β juga dapat mengaktifkan jalur pensinyalan non-Smad melalui interaksi dengan adaptor dan kinase lain. Contohnya, TGF- β dapat merangsang kaskade MAPK (termasuk ERK, p38, JNK) serta jalur PI3K/AKT atau Rho/ROCK melalui adaptor seperti TRAF yang memicu aktivasi TAK1 dan MAPKKK.⁵⁶ Jalur-jalur ini memperluas pengaruh TGF- β pada bertambahnya kelangsungan hidup sel, proliferasi invarian, migrasi, dan pengaturan aktivitas MMP/TIMP, sehingga kolaborasi antara jalur Smad dan non-Smad menghasilkan efek biologis yang kompleks tergantung konteks seluler.⁵⁶

2.2.4. TGF- β pada Sel Kulit

TGF- β memodulasi tingkah laku kedua komponen penting: keratinosit epidermis dan fibroblas dermis. Pada keratinosit, TGF- β memiliki efek antiproliferatif *in vitro*, yaitu menghambat pertumbuhan dan proliferasi sel keratinosit.⁶² Meskipun demikian, penelitian menunjukkan bahwa TGF- β tidak secara langsung merangsang migrasi keratinosit pada kondisi *scratch assay*; perbedaan ini mengindikasikan bahwa peran penyembuhan luka oleh TGF- β bukan karena peningkatan motilitas keratinosit secara langsung, melainkan kemungkinan melalui efek sekunder seperti stimulasi faktor lain atau koordinasi antar sel dalam epitel.⁶² Sebagai contoh, walaupun TGF- β menekan proliferasi keratinosit, faktor ini tetap penting dalam pengaktifasian keratinosit selama proses re-epitelialisasi luka, bekerja bersama sinyal lain untuk memulai diferensiasi dan penutupan luka.⁶²

Sedangkan pada fibroblas dermis, TGF- β adalah pendorong utama sintesis dan *remodelling* matriks ekstraselular. Kajian *in vitro* mendemonstrasikan bahwa

penambahan TGF- β secara eksogen meningkatkan produksi kolagen tipe I dan III serta *fibronectin* oleh fibroblas dermal hingga 2–3 kali lipat dibanding kontrol.⁵⁹ Peningkatan protein matriks ini sejalan dengan peningkatan mRNA kolagen dan *fibronectin* sampai 5–8 kali.⁵⁹ Oleh karena itu, TGF- β dianggap sebagai regulator utama homeostasis kolagen in vivo. Selain itu, TGF- β juga meningkatkan ekspresi faktor-faktor biologis lain: selain kolagen dan *fibronectin*, fibroblas yang diaktivasi TGF- β menghasilkan matriks metalloproteinase (MMP) dan inhibitor MMP (TIMP) serta PAI-1 yang turut memengaruhi deposisi dan *remodeling* matriks.⁵⁶ Faktor pertumbuhan ini bahkan mempromosikan diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas (dengan ekspresi α -SMA) untuk meningkatkan kontraksi luka.⁵⁶ Secara kolektif, pengaruh TGF- β pada fibroblas mendorong pembentukan jaringan granulasi dan penataan ulang dermis, menyediakan fondasi kolagen-*fibronectin* yang esensial bagi perbaikan struktur kulit.



Gambar 2.4 Peran TGF- β 1 pada Sel Fibroblas Mesenkimal Kulit, Menunjukkan Dua Jalur Divergen⁶³

TGF- β bersifat fibrogenik; ia memacu diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas yang aktif memproduksi kolagen dan komponen matriks lain.^{64,65}

Aktivasi jalur Smad diperlukan untuk induksi ekspresi α -SMA dan program pertumbuhan-mati (*growth-arrest*) yang berhubungan dengan diferensiasi miofibroblas, sedangkan aktivasi jalur p38 MAPK non-Smad menurunkan ekspresi Cav-1 yang “mematangkan” miofibroblas sehingga lebih proliferaatif dan resisten terhadap apoptosis.^{63,65} Secara keseluruhan, TGF- β menginduksi ekspresi lebih dari selusin protein tambahan bersamaan dengan kolagen (seperti enzim hidrolase prolin/ lisin (P4HA3, PLOD2), HSP47, LOX, *fibronectin*, PAI-1, TIMP, dan lainnya) yang diperlukan untuk pemrosesan, pelepasan, dan perakitan kolagen dalam matriks ekstraseluler.⁶⁵ Dengan demikian, TGF- β mengoordinasikan program ekspresi kolagen dan pembentukan matriks ekstraseluler yang komprehensif dalam proses fibrogenesis kulit.^{64,65}

Dalam kondisi kerusakan atau kekeringan kulit (*xerosis*), proses perbaikan sawar kulit memerlukan aktivasi jalur penyembuhan luka, di mana TGF- β berperan penting. Pada tahap proliferasi dan *remodeling* luka, TGF- β berpartisipasi dalam re-epitelialisasi kulit, stimulasi angiogenesis, dan aktivasi fibroblas untuk mengganti matriks ekstraseluler yang rusak.⁵⁶ Dengan merangsang sintesis kolagen dan *fibronectin*, TGF- β membantu memperkuat dermis dan memperbaiki integritas sawar kulit yang terganggu akibat kekeringan atau luka mikro. Di samping itu, TGF- β mendukung timbulnya pembuluh darah baru (*angiogenesis*) dan mengendalikan peradangan lokal untuk mengoptimalkan kondisi perbaikan jaringan.^{56,58} Dalam konteks kulit kering kronis yang sering disertai inflamasi subklinis, aktivitas TGF- β dapat membantu menyeimbangkan respons imun dan memicu akumulasi matriks perbaikan. Namun demikian, efek ini harus terkendali;

kelebihan TGF- β jangka panjang dapat justru mengarah pada fibrosis dermis yang tidak diinginkan. Selain itu, pada kulit yang menua, fungsi TGF- β dalam reparasi melemah (ekspresi TGF- β menurun dan respons seluler terganggu) sehingga penyembuhan luka lebih lambat dan kualitas penyembuhan menurun.^{60,66}

2.2.5. Temuan In Vivo dan Klinis pada Kulit Kering, Luka Kronis, dan Penuaan

Beberapa studi in vivo dan klinis menggambarkan dinamika kadar TGF- β pada kondisi kulit kering atau luka kronis. Misalnya, luka kronis pada manusia secara historis diasumsikan memiliki kadar TGF- β yang rendah, namun tinjauan terbaru menunjukkan kompleksitas distribusi TGF- β pada jaringan kulit luka.⁶⁷ Pada luka kronis, kadar TGF- β dapat terkumpul di epidermis luka meski secara umum produksi fibroblas terhambat, sehingga argumentasi lama bahwa TGF- β selalu rendah pada luka kronis kini dipertanyakan.⁶⁷ Di sisi lain, model hewan memperlihatkan bahwa faktor usia memengaruhi efektivitas TGF- β . Pada tikus tua dengan luka iskemik, pemberian TGF- β 1 eksogen tidak lagi meningkatkan proses penyembuhan seperti yang terlihat pada hewan muda.⁶⁶ Hal ini disebabkan penurunan ekspresi TGF- β intrinsik dan kegagalan kenaikan ekspresi *procollagen* meski TGF- β 1 diberikan pada kulit tua.⁶⁶ Fenomena ini mencerminkan situasi klinis: penderita lanjut usia cenderung mengalami luka sulit sembuh karena jalur TGF- β tidak berfungsi optimal. Secara keseluruhan, data klinis menyiratkan bahwa pada kulit kering/penuaan sering terjadi disfungsi sinyal TGF- β yang menyebabkan penurunan sintesis kolagen dan elastin, terangnya kulit kusam dengan kerutan dalam.^{60,66}

2.2.6. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi TGF- β

1. Oksidatif Stres

Stres oksidatif menandakan ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan, sehingga radikal bebas meningkat ataupun antioksidan berkurang. Akibatnya, timbul kerusakan oksidatif pada lemak, protein, dan DNA.⁶⁸ Keadaan ini dapat memicu pengeluaran berbagai sitokin serta faktor pertumbuhan, termasuk TGF- β , yang kemudian memperberat proses inflamasi dan disfungsi endotel.

2. Glukosa Darah

Kenaikan kadar glukosa darah memicu glikosilasi non-enzimatik pada makromolekul seluler, menimbulkan perubahan struktural maupun fungsional.⁶⁹ Konsentrasi glukosa yang tinggi juga meningkatkan *reactive oxygen species* (ROS) lewat berbagai jalur, salah satunya dengan merangsang pembentukan TGF- β 1 dan Angiotensin II (Ang-II), yang pada akhirnya mengaktifkan kaskade transduksi sinyal intrasel.

3. Renin Angiotensin System (RAS)

Aktivasi RAS berpengaruh besar dalam meningkatkan produksi TGF- β di jaringan ginjal.⁷⁰ Prorenin yang dilepaskan ke sirkulasi dikonversi menjadi renin aktif dan memodifikasi banyak jalur pengaturan volume cairan. Penelitian *in vivo* mengungkapkan bahwa perfusi tubulus proksimal dengan larutan ultrafiltrat memengaruhi laju transpor volume, dan aktivasi RAS intrarenal juga memicu peningkatan TGF- β sehingga dapat memperparah proses inflamasi maupun gangguan regulasi cairan.

2.3. Peran TGF- β dan TNF- α pada Penyembuhan Luka Kulit

Penyembuhan luka kulit berlangsung melalui fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, hingga *remodeling*, yang semuanya diatur oleh berbagai sitokin dan faktor tumbuh. *Transforming Growth Factor-beta* (TGF- β) dan *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α) merupakan dua mediator kunci dengan pola kemunculan dan fungsi yang berbeda di tiap fase. TNF- α adalah sitokin pro-inflamasi yang dilepaskan segera setelah terjadinya luka, mencapai puncak ekspresinya pada fase inflamasi awal (sekitar hari ke-2 pasca-cedera).⁷¹ Ekspresi TNF- α kemudian menurun saat memasuki fase proliferasi dan kembali mendekati basal pada fase *remodeling*.⁷¹ Sebaliknya, TGF- β 1 sudah tersedia sejak awal cedera (dilepaskan dalam bentuk laten oleh trombosit saat hemostasis, serta disekresikan oleh makrofag dan keratinosit segera setelah luka) sehingga kadarnya meningkat dini pada fase inflamasi dan tetap tinggi sepanjang fase proliferasi.⁷¹ TGF- β mencapai puncak selama fase proliferasi (sekitar hari ke-7–10 pasca-luka) dan baru menurun kembali pada fase *remodeling* akhir.⁷¹ Pola temporal ini menunjukkan peran TNF- α yang dominan pada fase inflamasi awal, sedangkan TGF- β berperan penting pada fase proliferasi hingga *remodeling*.

TNF- α terutama dihasilkan oleh sel-sel inflamasi akut seperti neutrofil dan makrofag M1 di area luka secara sumber seluler.⁷¹ Makrofag M1 (fenotip pro-inflamasi) direkrut segera pasca-luka dan mengeluarkan sitokin-sitokin inflamasi termasuk TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 untuk memicu respon imun awal dan respons Th1.⁷² TNF- α tersebut berfungsi meningkatkan permeabilitas pembuluh dan

kemotaksis leukosit ke lokasi luka, serta mengaktifkan sel imun lokal. Berbagai efek TNF- α dalam penyembuhan luka antara lain merekrut sel melalui kemotaksis, merangsang proliferasi awal keratinosit dan fibroblas, mengatur sintesis maupun degradasi matriks ekstrasel, serta mengaktifkan respons imun lokal di sekitar luka.⁷¹ Peran pro-inflamasi TNF- α ini didukung oleh peningkatan ekspresinya yang tajam pada fase inflamasi,⁷¹ yang membantu sterilisasi jaringan luka dari patogen dan mengawali proses penyembuhan.⁷¹ Akan tetapi, penting dicatat bahwa pengaruh TNF- α harus menurun pada tahap proliferasi dan *remodeling*; pembatasan respon TNF- α di fase lanjut mencegah inflamasi yang berlarut-larut yang dapat menghambat penyembuhan dan meningkatkan risiko jaringan parut berlebih.⁷¹ Secara paralel, seiring pembersihan debris dan berkurangnya rangsangan patogen, makrofag beralih menuju fenotip M2 (anti-inflamasi dan pro-penyembuhan). Makrofag M2 mulai mendominasi saat fase proliferaatif berlangsung dan melepaskan sitokin anti-inflamasi serta faktor pertumbuhan seperti TGF- β , IL-10, dan lainnya untuk meredakan inflamasi dan mendorong perbaikan jaringan.⁷² TGF- β yang diekspresikan oleh makrofag M2 inilah salah satu kunci transisi dari fase inflamasi ke fase proliferaatif: TGF- β menekan aktivitas inflamasi berlebih sekaligus menstimulasi sel-sel struktural untuk regenerasi. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa makrofag M2 mengandung kadar TGF- β lebih tinggi dan TNF- α lebih rendah, dan keseimbangan antara kedua sitokin ini secara langsung memengaruhi laju penyembuhan luka.⁷² Dengan kata lain, pergeseran dominasi dari TNF- α (profil M1) ke TGF- β (profil M2) menandai transisi fase yang krusial; kegagalan beralih

ke fenotip M2 (sehingga $\text{TNF-}\alpha$ tetap tinggi) dikaitkan dengan terhambatnya penyembuhan atau luka kronis.^{71,72}

TGF- β berperan menonjol pada fase prolifерatif dan *remodeling* dengan mengarahkan proses reparatif jaringan. Setelah fase inflamasi mereda, peningkatan TGF- β mendorong proliferasi fibroblas, deposisi kolagen, pembentukan jaringan granulasi, angiogenesis, dan re-epitelialisasi kulit yang luka. Secara mekanistik, TGF- β aktif bekerja melalui reseptor serin/treonin kinase tipe I dan II pada permukaan sel, mengaktifkan jalur transduksi Smad intraseluler yang mengatur ekspresi gen-gen target penyembuhan.⁷¹ Dampaknya, TGF- β merangsang sintesis komponen matriks ekstraseluler (seperti kolagen, *fibronectin*) dan enzim *remodeling* (misal TIMP, sekaligus mengaktifkan MMP *latent*), meningkatkan migrasi sel dan diferensiasi miofibroblas, serta memfasilitasi kontraksi luka.⁷¹ TGF- β memang unik karena bersifat pleiotropik: di satu sisi ia berperan pro-inflamasi pada awal cedera (misalnya menarik sel imun dan memperkuat respon inflamasi lokal bersama platelet),⁷¹ namun di sisi lain berfungsi dominan sebagai faktor pertumbuhan fibrogenik pada fase lanjut (mendorong fibrosis dan penutupan luka). Kehadiran TGF- β terbukti diperlukan sepanjang proses perbaikan luka (tinggi di fase proliferasi dan tetap ada hingga *remodeling*) meskipun kadarnya menurun saat penyembuhan mendekati tuntas.⁷¹ Dengan bantuan TGF- β inilah fase prolifерatif ditandai oleh produksi matriks baru dan regenerasi jaringan kulit. Namun, apabila aktivitas TGF- β berlebihan atau berkepanjangan, hal itu dapat menyebabkan pembentukan jaringan parut yang berlebihan (fibrosis patologis) pada fase *remodeling*. Karena itu, tubuh mengatur agar kadar TGF- β menurun ke level

moderat di akhir proses penyembuhan untuk mengurangi terbentuknya jaringan parut yang tidak perlu.⁷¹

Kondisi xerosis dapat mengganggu keseimbangan jalur TGF- β dan TNF- α dalam konteks homeostasis kulit, yang berdampak pada penyembuhan luka maupun fungsi barier kulit. Kulit yang sangat kering akibat disfungsi sawar epidermis biasanya mengalami inflamasi ringan kronis (“inflamasi *low-grade*”) secara terus-menerus. Hal ini terjadi karena berkurangnya fungsi barier menyebabkan kehilangan air transepidermal yang berlebihan dan memicu aktivasi imunologi di kulit.⁴³ Akibatnya, pada xerosis sering terdeteksi peningkatan ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α di jaringan kulit secara kronis meskipun rangsang patologis minimal.⁴³ Keadaan inflamasi ringan yang persisten ini dapat menghambat proses penyembuhan optimal dan mengganggu sinyal reparatif normal yang diatur TGF- β . Selain itu, disfungsi barier pada xerosis berarti efek perlindungan TGF- β terhadap kulit berkurang. TGF- β diketahui berperan menjaga keutuhan barier kulit; peningkatan kadar TGF- β sistemik berasosiasi dengan penurunan TEWL dan perbaikan fungsi barier.⁷³ Sebaliknya, pada kulit kering dengan barier rusak, kadar TGF- β lokal mungkin tidak memadai untuk menutup celah barier, sementara TNF- α dan mediator inflamasi lain terus sedikit meningkat. Menariknya, intervensi yang memperbaiki hidrasi dan barier kulit (misalnya suplementasi probiotik atau penggunaan emolien) terbukti dapat menurunkan TEWL dan kadar TNF- α di kulit, seiring dengan meningkatnya ekspresi TGF- β yang memperkuat fungsi barier.⁷³ Hal ini menunjukkan bahwa xerosis dapat mencetuskan lingkaran setan peradangan kronis tingkat rendah: kerusakan sawar kulit dan TEWL meningkatkan TNF- α ,

sedangkan sinyal TGF- β pro-penyembuhan terhambat; jika dibiarkan, situasi ini tidak hanya memperburuk kekeringan dan inflamasi ringan pada kulit, tetapi juga dapat mengganggu efisiensi penyembuhan luka kulit. Dengan demikian, menjaga keseimbangan jalur TNF- α dan TGF- β melalui perbaikan barier (misalnya hidrasi kulit yang adekuat) merupakan aspek penting, terutama pada individu dengan xerosis, agar proses penyembuhan luka kulit dapat berlangsung optimal tanpa komplikasi inflamasi kronis atau gangguan *remodeling*.

2.4. Kombucha

2.4.1. Definisi

Kombucha adalah minuman fermentasi tradisional yang dihasilkan dari larutan teh manis yang difermentasi oleh kultur simbiosis bakteri dan khamir (SCOBY).⁷⁴ Minuman ini berasal dari Asia Timur dan dikenal pula sebagai “*teh jamur*” karena kultur mikroba yang terbentuk menyerupai jamur pada permukaan cairan.^{75 76} Proses fermentasi menghasilkan kombucha dengan rasa asam ringan, sensasi berkarbonasi, dan kadar alkohol rendah.⁷⁴ Kombucha umumnya dibuat dengan menyeduh teh hitam atau hijau, lalu larutan manis tersebut dicampur dengan gula dan kultur SCOBY untuk difermentasi⁷⁴.

Kombucha tradisional dibuat dengan menyeduh teh hitam atau hijau, kemudian larutan manis tersebut dicampur dengan gula dan kultur SCOBY sebagai starter fermentasi.⁷⁴ Fermentasi kombucha berlangsung sekitar 8–14 hari pada suhu ruang. Selama proses fermentasi, ragi (*Saccharomyces*) mengubah gula menjadi

etanol, sedangkan bakteri asam asetat (seperti *Gluconacetobacter xylinus*) mengoksidasi etanol tersebut menjadi asam asetat dan asam organik lainnya.^{77 78}

Secara historis, asal mula kombucha diyakini dari wilayah Timur Laut Tiongkok (Manchuria) pada masa Dinasti Tsin (sekitar 220 SM), dengan tujuan utama sebagai minuman detoksifikasi. Kombucha kemudian menyebar sejalan dengan perpindahan penduduk dan aktivitas perdagangan, hingga akhirnya dikenal di berbagai negara Eropa pada abad ke-20, terutama sejak popularitasnya menanjak pada era 1960-an. Saat ini, kombucha telah tersebar secara luas di pasar internasional.⁷⁹

Teh (*Camellia sinensis*) umumnya menjadi substrat pokok fermentasi kombucha karena kandungan polifenol, nitrogen, dan mineral yang mendukung pertumbuhan konsorsium mikroba pada SCOBY. Variasi substrat turut menentukan profil sensorik dan biokimia minuman hasil fermentasi. Berbagai bahan seperti susu, kedelai, kopi, buah, sayuran, dan rempah dapat dimanfaatkan sebagai alternatif, masing-masing menyumbang komponen gizi dan prekursor berbeda yang memengaruhi keasaman, kadar gula tersisa, komposisi asam organik, serta spektrum metabolit bioaktif. Penggunaan substrat non-teh juga membuka peluang formulasi fungsional, misalnya peningkatan kandungan protein dan peptida bioaktif pada basis susu atau pemanfaatan isoflavon pada kedelai. Pemilihan substrat pada akhirnya disesuaikan dengan tujuan produk, ketersediaan bahan, dan karakter mikrobiota starter agar fermentasi berlangsung stabil dan mutu yang dihasilkan tetap konsisten.⁸⁰

2.4.2. *Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast (SCOBY)*

SCOBY merupakan suatu biofilm selulosa yang terbentuk melalui proses polimerisasi monosakarida hasil metabolisme mikroba selama fermentasi.⁸¹ Struktur ini berfungsi sebagai rumah bagi komunitas mikroorganisme simbiotik yang berperan penting dalam menjaga stabilitas ekosistem fermentasi kombucha. Mikroflora penyusunnya terdiri atas bakteri asam asetat (AAB), khamir, serta bakteri asam laktat (LAB), yang bersama-sama menciptakan kondisi fermentasi optimal sekaligus menghasilkan metabolit penting bagi produk akhir kombucha.⁸¹

Kultur starter kombucha secara umum mengandung berbagai spesies AAB, antara lain *Acetobacter* (*A. aceti*, *A. pasteurianus*, *A. nitrogenifigens*) dan *Gluconacetobacter* (*G. sacchari*).⁸² Kelompok LAB biasanya didominasi oleh *Lactobacillus*, *Lactococcus*, serta *Bifidobacterium*, yang berkontribusi pada produksi asam organik serta peningkatan nilai probiotik kombucha.⁸² *Saccharomyces*, khususnya *S. cerevisiae*, merupakan khamir yang paling sering ditemukan dan memproduksi etanol serta senyawa volatil penentu aroma.⁸² Kehadiran berbagai mikroorganisme tersebut menunjukkan adanya hubungan simbiotik yang kompleks, di mana hasil metabolit satu mikroba dapat menjadi substrat bagi mikroba lainnya.

Proses fermentasi kombucha dengan SCOBY menghasilkan dua komponen utama, yaitu lapisan selulosa yang mengapung di permukaan cairan, dan media fermentasi cair yang sering disebut sebagai kaldu fermentasi.⁸⁰ Media tersebut bukan hanya sekadar lingkungan tumbuh mikroorganisme, melainkan juga tempat akumulasi berbagai senyawa hasil metabolisme, termasuk asam organik, asam

amino, etanol, vitamin, mineral, enzim, serta berbagai komponen bioaktif.⁸⁰ Kehadiran senyawa-senyawa ini memberikan kontribusi terhadap aktivitas biologis kombucha, seperti sifat antioksidan, antimikroba, hingga potensi imunomodulator.



Gambar 2.1 Cairan dan SCOBY Kombucha⁷⁵

Bentuk fisik SCOBY umumnya menyerupai lapisan berbentuk “*pancake*” dengan warna putih pucat dan tekstur kenyal, yang selalu berada di bagian atas cairan selama fermentasi berlangsung. Karakteristik morfologi ini tidak hanya menjadi penanda visual keberadaan fermentasi yang aktif, tetapi juga berfungsi sebagai penghalang alami terhadap kontaminan dari luar, sehingga menjaga proses fermentasi tetap stabil.⁸⁰ Hal tersebut menunjukkan bahwa SCOBY dapat dipandang sebagai inti dari proses fermentasi kombucha yang tidak hanya menentukan keberhasilan produksi, tetapi juga memengaruhi kualitas nutrisi dan bioaktivitas produk akhir.

2.4.3. Fermentasi Kombucha

Fermentasi kombucha merupakan suatu proses biokonversi kompleks yang melibatkan aktivitas berbagai mikroorganisme di dalam kultur starter. Selama berlangsungnya fermentasi, terbentuk beragam metabolit utama, di antaranya etanol dan asam laktat.⁸³ Proses ini tidak hanya menghasilkan senyawa baru, melainkan juga memicu perubahan fisik maupun kimiawi pada medium fermentasi, seperti fluktuasi kadar glukosa, perubahan konsentrasi alkohol, penurunan pH, serta modifikasi kapasitas antioksidan. Faktor-faktor eksternal seperti lamanya fermentasi, suhu inkubasi, konsentrasi substrat, kandungan gula awal, serta volume inokulum SCOBY terbukti menjadi determinan penting dalam menentukan arah dan besarnya perubahan yang terjadi.⁸⁴

Khamir merupakan mikroorganisme utama yang memulai proses dengan cara memecah molekul organik kompleks menjadi komponen sederhana melalui jalur metabolisme anaerob.⁸⁵ Sukrosa yang terdapat dalam medium dihidrolisis menjadi fruktosa dan glukosa, lalu difermentasi oleh khamir menjadi etanol dan karbon dioksida. Selanjutnya, bakteri asam asetat memanfaatkan etanol tersebut untuk membentuk asam asetat, yang berkontribusi pada cita rasa asam khas kombucha sekaligus menurunkan kadar etanol akhir dalam produk. Proses fermentasi ini juga ditandai oleh pembentukan biofilm selulosa yang menjadi ciri khas SCOBY. Aktivitas enzimatik yang dihasilkan mikroba tidak hanya mendukung jalannya fermentasi, tetapi juga terbukti meningkatkan jumlah polifenol bebas, sehingga memperkaya nilai bioaktif kombucha.⁸⁴

Aktivitas antioksidan dalam kombucha dilaporkan mencapai tingkat optimal pada sekitar hari ke-8 fermentasi.⁸⁶ Setelah melewati periode ini, fermentasi yang terus berlanjut menimbulkan berbagai perubahan signifikan terhadap komposisi kimia minuman. Kandungan total gula cenderung menurun karena terus-menerus dikonsumsi oleh mikroorganisme untuk menghasilkan etanol dan karbon dioksida. Sebagian gas karbon dioksida yang terbentuk bereaksi dengan air membentuk asam karbonat, yang pada gilirannya meningkatkan sifat keasaman medium dan menyebabkan pH semakin menurun.⁸⁷

Kandungan etanol juga menunjukkan tren peningkatan seiring bertambahnya waktu fermentasi, terutama akibat aktivitas khamir yang menjalankan fermentasi etanol sebagai mekanisme metabolisme anaerob.⁸⁸ Proses ini mengubah karbohidrat menjadi etanol dan karbon dioksida, yang tidak hanya memengaruhi profil kimia kombucha tetapi juga menentukan karakteristik sensori minuman. Dinamika fermentasi kombucha merepresentasikan keseimbangan antara metabolisme khamir dan bakteri, yang bersama-sama menciptakan produk akhir dengan sifat fisik, kimia, dan biologis yang khas.

2.4.4. Kandungan dan Mekanisme kerja Kombucha

Kombucha merupakan produk fermentasi berbasis koloni bakteri dan khamir (SCOBY) yang dapat dibuat dari berbagai substrat seperti teh atau kopi. Selama fermentasi, mikroba SCOBY mendegradasi polifenol kompleks termasuk flavonoid menjadi fenolik yang lebih sederhana, sehingga meningkatkan bioaktivitasnya.⁸⁹ Polifenol seperti flavonoid dan asam fenolat bertindak sebagai antioksidan melalui mekanisme donor elektron untuk menetralkan *reactive oxygen*

species (ROS), sehingga menurunkan kerusakan sel akibat stres oksidatif, termasuk pada kulit yang terpapar radiasi UV.⁹⁰ Selain menangkap radikal bebas secara langsung, polifenol juga dapat memodulasi jalur pensinyalan intraseluler, antara lain dengan menekan aktivasi MAPK (ERK, JNK, *p38*) sehingga menurunkan ekspresi AP-1 (*c-Fos*, *c-Jun*) dan pada akhirnya menurunkan ekspresi MMP seperti MMP-1, MMP-3, dan MMP-9, yang berimplikasi pada preservasi matriks kolagen dermal.⁹⁰⁻⁹⁵

Secara kimiawi, kombucha memiliki komposisi yang kompleks, mencakup polifenol, asam organik, vitamin, serta metabolit fermentasi khas. Salah satu metabolit yang sering disorot adalah *D-saccharic acid-1,4-lactone* (DSL), yang terdeteksi pada kombucha dan dilaporkan dapat menghambat β -glukuronidase sehingga berkontribusi pada proses detoksifikasi dan peningkatan kapasitas antioksidan.^{96,97} Selain DSL, fermentasi menghasilkan asam organik utama seperti asam asetat, glukonat, glukuronat, laktat, serta asam askorbat, yang ikut mengatur pH dan dikaitkan dengan aktivitas antimikroba maupun kontribusi antiinflamasi pada berbagai model.⁹⁶ Polifenol yang dominan bersumber dari bahan baku teh, termasuk katekin dan berbagai flavonoid, tidak hanya berperan sebagai antioksidan tetapi juga dilaporkan memodulasi jalur regulasi redoks dan inflamasi, misalnya melalui aktivasi Nrf2 dan penekanan sinyal proinflamasi NF- κ B.^{96,97}

Komponen lain yang turut memperkaya sifat fungsional kombucha meliputi asam amino serta enzim hasil fermentasi yang mendukung transformasi biokimia substrat menjadi metabolit aktif, serta keberadaan mikroba seperti *Lactobacillus*, *Acetobacter*, dan *Saccharomyces* yang sering dikaitkan dengan potensi modulasi

mikrobiota dan efek imunomodulator.⁹⁶ Secara keseluruhan, bioaktif kombucha diperkirakan bekerja sinergis melalui tiga mekanisme utama. Mekanisme antioksidan terutama dimediasi polifenol dan vitamin C melalui netralisasi ROS dan penguatan respons detoksifikasi seluler.⁹⁷ Mekanisme antiinflamasi melibatkan asam organik dan DSL, dengan laporan bahwa DSL dapat menekan aktivasi NF- κ B dan menurunkan produksi sitokin proinflamasi, sementara asam organik menunjukkan efek antiinflamasi pada model eksperimental tertentu.^{97,98} Mekanisme imunomodulator dilaporkan muncul dari kombinasi polifenol, asam organik, dan probiotik, di mana beberapa studi mengaitkan konsumsi kombucha dengan penurunan TNF- α dan IL-6 serta peningkatan IL-10.⁹⁹

Melalui kombinasi aktivitas antioksidan, penekanan inflamasi, dan modulasi mikrobiota, kombucha juga dikaitkan dengan kondisi biologis yang mendukung perbaikan jaringan, termasuk peningkatan mediator pro-regeneratif dan antiinflamasi tertentu, sehingga secara konseptual berpotensi mendukung perlindungan dan regenerasi jaringan kulit.⁹⁹ Dengan demikian, komposisi kimia dan mikrobiologi kombucha menempatkannya sebagai produk fungsional dengan mekanisme biologis yang saling melengkapi.

2.5. *Xerosis cutis*

2.5.1. Definisi

Xerosis cutis (disebut juga *xeroderma* atau *asteatosis*) adalah istilah medis untuk kondisi kulit kering yang ditandai oleh kekurangan kelembapan dan lipid alami pada lapisan terluar kulit (stratum korneum epidermis).¹⁰⁰ Akibat defisiensi

faktor hidrasi tersebut, permukaan kulit menjadi kering, terasa kasar, bersisik halus, dan sering kali terasa kencang atau kurang elastis.¹⁰⁰ Kulit yang sangat kering juga dapat menimbulkan rasa gatal (pruritus); garukan berulang akibat pruritus ini bisa menyebabkan luka lecet (ekskoriasi) dan bahkan meningkatkan risiko infeksi pada kulit yang teriritasi.¹⁰⁰ Kondisi *xerosis cutis* sangat umum terjadi pada berbagai kelompok usia, namun cenderung lebih sering dijumpai dengan derajat yang lebih berat pada populasi lanjut usia (di atas 60 tahun).



Gambar 2.2 Dermatitis akibat kulit kering¹⁰¹

Kulit lengan yang kering dan bersisik pada kondisi *xerosis cutis*. Kulit dengan *xerosis* biasanya memiliki tekstur yang kasar dan tampak bersisik; pada kasus yang berat, kulit dapat mengalami retakan mendalam (fisura) yang kadang sampai berdarah.¹⁰⁰ Secara klinis, *xerosis cutis* paling sering mengenai area tubuh dengan kelenjar sebacea yang relatif sedikit, misalnya permukaan ekstensor tungkai (terutama daerah tulang kering), lengan bawah, punggung tangan, dan kaki.¹⁰⁰ Keluhan kulit kering sebenarnya dapat dialami oleh siapa saja, tetapi prevalensinya meningkat pada individu usia lanjut.¹⁰⁰ Penurunan aktivitas kelenjar sebacea dan kelenjar keringat seiring proses penuaan (karena perubahan hormonal) turut

berkontribusi terhadap berkurangnya kelembapan kulit pada lansia, sehingga kelompok ini lebih rentan mengalami xerosis yang berat.¹⁰⁰

Tikus Wistar merupakan hewan laboratorium yang dapat digunakan sebagai model untuk mempelajari *xerosis cutis*. Dalam konteks penelitian, kondisi kulit kering pada hewan model dapat diinduksi secara artifisial. Sebagai contoh, aplikasi larutan aseton pada kulit punggung tikus Wistar terbukti merusak lipid permukaan kulit dan meningkatkan kehilangan air transepidermal, sehingga memicu kulit kering yang gatal dan menyerupai lesi xerosis pada manusia.¹⁰²

2.5.2. Etiologi

Xerosis cutis merupakan kondisi dermatologis berupa kekeringan kulit akibat berkurangnya hidrasi stratum korneum, yang secara klinis tampak sebagai sisik halus hingga kasar, mudah pecah-pecah, dan dapat disertai pruritus maupun peradangan ringan.³ Dari perspektif dermatologi manusia, etiologinya bersifat multifaktorial dan secara praktis dikelompokkan menjadi faktor endogen dan eksogen.³ Faktor endogen mencakup penuaan, penyakit metabolik atau sistemik, kelainan genetik, serta dermatosis kronis yang mengganggu sawar epidermis, sedangkan faktor eksogen terutama berasal dari lingkungan dan kebiasaan yang mengurangi kelembapan atau merusak barier kulit, seperti udara dingin atau kering, paparan iritan, kebiasaan mandi berlebihan, serta penggunaan sabun atau deterjen yang keras.³

Pada usia lanjut, *xerosis senilis* sering muncul karena penurunan aktivitas kelenjar *sebacea* dan keringat yang berkaitan dengan perubahan hormonal, sehingga lapisan minyak fisiologis yang membantu menahan air berkurang, disertai

penurunan *turnover* epidermis dan berkurangnya faktor pelembap alami kulit.^{103, 104} Sejumlah penyakit metabolik atau sistemik juga dapat menimbulkan xerosis, terutama diabetes melitus melalui disfungsi kelenjar keringat dan neuropati, serta kondisi lain seperti gagal ginjal kronis, penyakit hati, dan kelainan hematologis, dengan laporan prevalensi xerosis yang bervariasi pada kelompok penyakit sistemik tersebut.¹⁰⁵ Gangguan endokrin seperti hipotiroidisme turut berkontribusi melalui penurunan aktivitas kelenjar minyak.¹⁰⁴ Dari sisi genetik, kelainan seperti *ichthyosis vulgaris* akibat mutasi gen *filaggrin* (FLG) menyebabkan defek pembentukan sawar sehingga kulit cenderung sangat kering dan bersisik menetap.¹⁰⁶ Selain itu, dermatosis kronis seperti dermatitis atopik dan psoriasis kerap disertai xerosis akibat disfungsi barier yang persisten.¹⁰³

Faktor eksogen berperan kuat melalui penurunan kelembapan lingkungan dan peningkatan penguapan air dari kulit, misalnya pada suhu dingin, kelembapan rendah, atau paparan udara kering akibat pendingin udara, yang secara konsisten dikaitkan dengan memburuknya xerosis.¹⁰⁴ Paparan iritan, termasuk pelarut organik, deterjen, pembersih, desinfektan keras, dan bahan kimia industri, dapat melarutkan lipid epidermal dan meningkatkan kehilangan air, sering bermanifestasi sebagai kulit kering, kasar, kemerahan, dan mudah fisur pada area kontak.¹⁰⁷ Praktik kebersihan yang tidak tepat, seperti mandi terlalu lama terutama dengan air panas, frekuensi mandi berlebih, atau menggosok kulit terlalu keras, berkontribusi melalui deplesi lipid permukaan dan mikroiritasi yang memperberat xerosis.^{103, 104} Sejalan dengan itu, penggunaan sabun atau deterjen yang alkalis atau mengandung surfaktan kuat dapat menurunkan lipid pelindung serta komponen pelembap

stratum korneum, sehingga melemahkan fungsi barier dan mempermudah evaporasi air.¹⁰⁵

2.5.3. Epidemiologi

Xerosis cutis atau kulit kering merupakan kondisi dermatologis umum yang ditandai penurunan kadar air dan lipid stratum korneum, sehingga kulit tampak kasar, bersisik, mudah mengalami fisura halus, dan sering disertai pruritus yang dapat menurunkan kualitas hidup, terutama pada usia lanjut.¹⁰⁸ Keluhan gatal yang menetap dapat memicu ekskoriasi dan meningkatkan risiko komplikasi seperti dermatitis atau infeksi sekunder bila tidak ditangani adekuat.¹⁰⁹ Walaupun jarang mengancam nyawa, xerosis memiliki dampak klinis bermakna terhadap kenyamanan dan kesehatan kulit, sehingga relevan dalam dermatologi umum dan geriatri.

Prevalensi xerosis secara global bervariasi luas, dilaporkan sekitar 29% sampai 85% pada populasi umum, yang dipengaruhi perbedaan definisi, metode penilaian, karakteristik subjek, serta kondisi lingkungan.¹¹ Kelompok usia lanjut merupakan populasi yang paling terdampak, karena insidens dan keparahan xerosis meningkat seiring penuaan dan sering dianggap sebagai bagian dari proses penuaan kulit (*xerosis senilis*).^{108,11} Meta-analisis melaporkan rerata prevalensi xerosis pada lansia mendekati 53%, dan survei lintas-negara di Eropa menunjukkan sekitar separuh populasi berusia 65 tahun atau lebih mengalami kulit kering, dengan angka yang dapat lebih tinggi pada fasilitas perawatan lansia dan wilayah beriklim dingin.¹¹⁰ Secara klinis, xerosis juga sering termasuk salah satu masalah kulit tersering pada kelompok geriatri, dan sebagian studi menempatkannya di antara

lima besar diagnosis dermatologis pada lansia.¹¹¹ Secara umum tidak tampak perbedaan prevalensi global yang konsisten antara pria dan wanita.¹¹⁰

Data prevalensi xerosis di Indonesia masih terbatas, namun laporan klinis menunjukkan masalah ini tinggi pada populasi geriatri. Analisis kasus di Jakarta melaporkan *xerosis cutis* dan pruritus termasuk 10 besar penyakit kulit pada pasien geriatri di poliklinik dermatologi RSCM selama 2008 sampai 2013.¹⁰⁸ Selain itu, terdapat estimasi bahwa sekitar 56% lansia Indonesia berusia di atas 65 tahun mengalami xerosis, dengan sekitar 9% berada pada derajat sedang hingga berat, yang konsisten dengan kecenderungan global bahwa lebih dari separuh lansia berisiko mengalami kulit kering bermakna.¹¹²

Selain usia dan faktor lingkungan, sejumlah kondisi kronis berasosiasi dengan meningkatnya xerosis. Diabetes melitus sering disertai kulit kering akibat gangguan mikrosirkulasi dan neuropati otonom yang menurunkan fungsi kelenjar keringat, dengan laporan klinis menemukan xerosis pada sekitar 44% pasien diabetes pada suatu studi.¹¹³ Hiperglikemia kronis juga dikaitkan dengan disfungsi barier epidermis dan percepatan penuaan kulit yang meningkatkan risiko xerosis dan pruritus.¹¹⁴ Dermatitis atopik berkorelasi kuat dengan xerosis difus karena adanya defek barier bawaan, dan riwayat atopi dilaporkan meningkatkan risiko xerosis secara bermakna, termasuk pada lansia.¹⁰⁵ Pada gagal ginjal kronis stadium akhir, terutama pada pasien hemodialisis, xerosis sering terjadi akibat penurunan fungsi kelenjar *sebacea* dan keringat serta akumulasi faktor uremik, dengan prevalensi yang dilaporkan berkisar 54% sampai 91% dan pada beberapa populasi dapat mendekati 85%.^{115,116}

2.5.4. Patofisiologi

Stratum korneum normal tersusun sekitar 15 sampai 20 lapis korneosit yang rapat seperti “bata”, dikelilingi protein tanduk, dan dipersatukan oleh matriks lipid antar sel sebagai “mortar”.¹⁰⁰ Korneosit berasal dari diferensiasi keratinosit epidermis yang selama maturasi kehilangan inti dan organel serta membentuk sel gepeng dengan kerangka keratin yang kuat.¹⁰⁰ Pada *xerosis cutis*, struktur ini terdisrupsi disertai penurunan kadar air dan gangguan diferensiasi, sehingga kohesi antar korneosit melemah, deskuamasi menjadi tidak teratur, dan permukaan kulit tampak kasar serta bersisik.¹¹⁷

Komponen “mortar” lipid antar korneosit juga berubah pada *xerosis*. Secara fisiologis, lipid interseluler stratum korneum didominasi *ceramide*, kolesterol, dan asam lemak bebas yang tersusun sebagai lamela untuk mempertahankan kekokohan barier dan mencegah kehilangan air.¹¹⁸ Pada kulit kering, kadar lipid epidermal terutama *ceramide* cenderung menurun dan mengganggu kontinuitas lamela lipid, sehingga permeabilitas air meningkat. Pada dermatitis atopik yang sering disertai *xerosis* berat, defisiensi *ceramide* stratum korneum dilaporkan bermakna, dan penurunan *ceramide* tertentu berkorelasi dengan peningkatan kehilangan air transepidermal.¹¹⁸ Kondisi ini memperkuat konsep bahwa *xerosis* dicirikan oleh stratum korneum yang terdisrupsi dan dehidrasi, sehingga strategi utama tatalaksana adalah pemulihan barier lipid untuk mengembalikan hidrasi kulit.¹¹⁷

Disrupsi struktur dan komposisi stratum korneum meningkatkan *transepidermal water loss* (TEWL). Stratum korneum yang sehat umumnya mempertahankan kadar air sekitar 10 sampai 30 persen untuk menjaga kelembapan

dan elastisitas.¹⁰⁰ Pada xerosis, kadar air turun di bawah ambang tersebut sehingga kulit menjadi kering dan kaku, lalu memicu deskuamasi abnormal yang semakin merusak integritas barier dan memperberat TEWL.¹⁰⁰ Bila TEWL melampaui kapasitas perbaikan barier, muncul gambaran klinis kulit kusam, kasar, bersisik halus, kaku, dan sering disertai pruritus, terutama di area dengan kelenjar sebacea minimal serta memburuk pada kelembapan udara rendah.^{100,118} Peningkatan TEWL juga memicu respons homeostatik epidermis berupa pelepasan lipid dari *lamellar bodies* dan peningkatan sintesis *ceramide*, kolesterol, serta asam lemak untuk menutup kebocoran barier, disertai sinyal lokal yang dapat mendorong penebalan epidermis sebagai kompensasi.¹¹⁸ Namun, bila kerusakan berlanjut atau berat, mekanisme ini tidak memadai sehingga TEWL tetap tinggi dan kulit menetap dalam keadaan dehidrasi serta rentan iritasi.¹¹⁸

Kerusakan barier pada xerosis sering disertai mikroinflamasi, karena keratinosit melepaskan mediator seperti IL-1 dan TNF- α .¹¹⁸ TNF- α dapat meningkat segera setelah disrupsi barier dan memiliki peran ganda.¹¹⁹ Secara adaptif, sinyal TNF- α dapat mempercepat pemulihan barier dan menurunkan TEWL melalui aktivasi enzim yang mendukung pembentukan *ceramide* baru, dan model defisiensi reseptor TNF tertentu dilaporkan mengalami perbaikan barier yang lebih lambat.¹¹⁹ Sebaliknya, TNF- α yang tinggi atau persisten dapat menghambat ekspresi protein struktural epidermis seperti *filaggrin* dan *loricrin* yang penting untuk maturasi stratum korneum, sehingga memperburuk defek barier, seperti yang terlihat pada dermatosis inflamasi tertentu dan dapat membaik setelah antagonisme TNF- α .¹¹⁹ Pada xerosis kronis, aspek inflamasi juga dapat meluas

secara sistemik, misalnya pada populasi geriatri di mana hidrasi stratum korneum yang rendah berkorelasi dengan peningkatan sitokin proinflamasi sirkulasi termasuk IL-6 dan TNF- α , sejalan dengan konsep inflammaging.¹²⁰

TGF- β merupakan sitokin regulator pleiotropik yang berperan pada imunoregulasi, penyembuhan luka, dan homeostasis jaringan.¹²¹ Dalam kulit, TGF- β membantu menjaga keseimbangan proliferasi dan diferensiasi keratinosit agar pembentukan barier tetap terstruktur.¹²² Pada xerosis, TGF- β secara konseptual berkontribusi menekan respons inflamasi akibat kerusakan barier dan mendukung pematangan epidermis pascaperbaikan, termasuk melalui penekanan aktivitas sel imun yang dapat menurunkan mediator proinflamasi seperti TNF- α .⁷² Melalui jalur Smad, TGF- β juga diketahui menghambat proliferasi keratinosit dan mempromosikan diferensiasi terminal, sehingga interaksi antara sitokin proinflamasi dan sitokin regulator akan memengaruhi derajat inflamasi serta kecepatan pemulihan barier, di mana ketidakseimbangan dapat mempertahankan inflamasi atau mengganggu maturasi stratum korneum.

Filaggrin adalah komponen kunci organisasi stratum korneum dan kelembapan kulit. *Filaggrin* disintesis sebagai *profilaggrin* di lapisan granular, lalu dipecah menjadi monomer *filaggrin* yang mengagregasi filamen keratin dan memperkuat struktur “bata” korneosit bersama protein lain seperti *involucrin* dan *loricrin*.^{123, 100} *Filaggrin* kemudian terdegradasi menjadi *Natural Moisturizing Factor* (NMF), yaitu campuran molekul higroskopis kecil yang mengikat air di dalam korneosit dan menjaga elastisitas, sekaligus mempertahankan lingkungan yang mendukung enzim deskuamasi normal.^{118, 100} Penurunan *filaggrin*, baik

karena mutasi, usia, atau faktor lingkungan, akan menurunkan NMF sehingga kapasitas stratum korneum mengikat air merosot, kulit menjadi kering dan rapuh, serta lebih mudah mengalami fisur.¹⁰⁰ Kekurangan NMF juga dapat meningkatkan pH stratum korneum dan mendorong aktivitas protease yang memperparah kerusakan lipid dan protein barrier, sehingga memperkuat siklus xerosis dan mikroinflamasi.¹¹⁸ Pada lansia, penurunan *filaggrin* dan metabolit NMF dilaporkan berkaitan dengan fenomena *leaky skin* dan inflamasi derajat rendah sebagai bagian dari *inflammaging*, dengan kemiripan konseptual terhadap defek barrier pada dermatitis atopik akibat mutasi FLG.¹²³ Karena kompensasi endogen sering tidak mencukupi, terapi pelembap yang mengandung komponen mirip NMF serta lipid fisiologis menjadi dasar tatalaksana untuk mengisi kembali “mortar” lipid, meningkatkan retensi air, menormalkan pH, dan menekan siklus TEWL serta mikroinflamasi pada xerosis.¹¹⁷

2.6. Hewan Uji

Tikus Wistar sering digunakan sebagai model hewan dalam penelitian dermatologi karena memiliki sejumlah keunggulan biologis dan praktis. Strain Wistar mudah diperoleh secara luas dan memiliki latar belakang genetik yang relatif stabil, sehingga menghasilkan *reproducibility* yang baik dalam percobaan.¹²⁴ Secara anatomi dan fisiologi, kulit tikus (termasuk galur Wistar) cukup serupa strukturnya dengan kulit manusia, menjadikannya model yang relevan untuk studi fungsi barrier kulit.¹²⁵ Dibanding hewan kecil lain seperti mencit, ukuran tubuh tikus Wistar yang lebih besar juga memudahkan aplikasi topikal pada area kulit yang luas

serta mempermudah pengukuran parameter kulit (misalnya TEWL dan hidrasi stratum korneum) secara *in vivo*.

Penelitian ini menggunakan tikus putih galur Wistar berjenis kelamin jantan sebagai model hewan uji. Pemilihan tikus jantan didasarkan pada pertimbangan stabilitas hormonal dan konsistensi respon biologis selama percobaan. Tikus betina mengalami siklus estrus dengan fluktuasi periodik hormon (estrogen, progesteron) yang dapat memengaruhi fisiologi kulit dan modulasi imun, sehingga berpotensi meningkatkan variabilitas hasil penelitian.¹²⁶ Sebaliknya, tikus jantan memiliki profil hormonal yang lebih konstan tanpa siklus estrus, sehingga mengurangi faktor kerancuan akibat perubahan hormonal siklik.^{126,127} Selain itu, literatur menunjukkan bahwa hormon estrogen pada hewan betina cenderung memperkuat fungsi sawar kulit dan meningkatkan aktivitas imun tertentu, sedangkan hormon androgen pada jantan dapat melemahkan fungsi barier kulit.¹²⁸

Xerosis pada tikus Wistar dapat diinduksi menggunakan agen iritan yang merusak fungsi sawar epidermis, paling umum melalui aplikasi topikal *sodium lauryl sulfate* (SLS) 5%. SLS menghilangkan lipid pelindung *stratum corneum* dan mengganggu kohesi antar sel, sehingga menurunkan integritas barier kulit.¹²⁹ Dalam dermatologi eksperimental, SLS juga digunakan sebagai *inducer irritant contact dermatitis* standar karena efektif menimbulkan kerusakan sawar disertai inflamasi lokal yang menyerupai kondisi klinis.¹³⁰ Induksi biasanya dilakukan dengan mengoleskan SLS pada kulit punggung yang telah dicukur dan diberikan oklusi selama periode tertentu setiap hari selama beberapa hari, dengan derajat xerosis sangat dipengaruhi lama serta frekuensi paparan.¹³⁰ Paparan berulang

menghasilkan kulit kasar dan bersisik serta kehilangan kelembapan, disertai peningkatan TEWL sebagai penanda utama kerusakan barier.^{129,131} Peningkatan TEWL mencerminkan penguapan air epidermal yang tidak terkontrol dan berkaitan dengan hilangnya lipid esensial *stratum corneum* (*ceramide*, kolesterol, dan asam lemak bebas) akibat sifat deterjen SLS.¹²⁹ Selain itu, SLS 5% memicu inflamasi lokal dengan manifestasi seperti eritema, edema ringan, deskuamasi, dan penebalan epidermis yang dapat muncul dalam 1–2 hari, disertai pelepasan sitokin proinflamasi dan infiltrasi sel imun yang umumnya bersifat lokal non-imunologis.¹³⁰ Secara histologis, model ini dapat menunjukkan *stratum corneum* yang tidak utuh, penipisan lipid antar sel, serta hiperkeratosis kompensatorik akibat proliferasi keratinosit untuk memulihkan sawar.¹³¹ Keseluruhan perubahan tersebut menyerupai karakteristik kulit kering patologis pada manusia, sehingga relevan untuk pengujian terapi topikal.

Model xerosis pada tikus Wistar dengan induksi SLS 5% bermanfaat untuk mengevaluasi efektivitas krim topikal, termasuk berbahan kombucha. Kombucha, yaitu teh hasil fermentasi simbiotik bakteri dan ragi, dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan tinggi serta potensi efek melembapkan dan anti-inflamasi saat diaplikasikan pada kulit.¹³² Dalam sediaan krim, ekstrak kombucha diperkirakan membantu pemulihan fungsi sawar melalui kandungan asam organik, vitamin, dan polifenol yang mendukung nutrisi kulit serta menekan stres oksidatif. Efektivitasnya dapat dinilai secara terukur melalui perbaikan parameter kulit, seperti penurunan TEWL seiring pemulihan lapisan lipid epidermis, berkurangnya tanda inflamasi lokal (eritema dan sisik), serta meningkatnya hidrasi *stratum*

corneum. Bila krim efektif, normalisasi kondisi kulit pada tikus xerosis akan berlangsung lebih cepat dibanding kontrol, sehingga perbaikan bermakna setelah terapi topikal menjadi bukti pre-klinis yang kuat karena model ini meniru karakteristik xerosis pada manusia (kerusakan sawar, kehilangan kelembapan, dan iritasi). Dengan demikian, model tikus Wistar menyediakan platform ilmiah yang valid untuk menilai potensi, keamanan lokal, dan mekanisme perbaikan kulit kering dari krim kombucha sebelum dilanjutkan ke uji klinis.^{124,132}

2.7. Pengaruh Krim Ekstrak Kombucha terhadap Ekspresi TGF- β dan TNF- α pada Xerosis

Ekstrak kombucha kaya akan senyawa bioaktif hasil fermentasi teh, antara lain polifenol dan flavonoid teh, asam-asam organik (misalnya asam glukonat, asam asetat, asam DSL/*D-saccharic 1,4-lactone*, asam glukuronat, asam askorbat) serta vitamin (C, B-kompleks, E).^{82,133} DSL, salah satu metabolit kombucha, diketahui memiliki sifat antioksidan kuat dan menghambat kerusakan oksidatif sel.⁸² Konsentrasi DSL, asam glukonat, asam asetat dan asam askorbat dalam kombucha hitam relatif tinggi.¹³³ Kombucha juga mengandung vitamin yang bertindak sebagai antioksidan tambahan. Akumulasi senyawa-senyawa ini memberikan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi pada ekstrak kombucha.^{82,133} Dengan demikian, kombucha berpotensi melindungi kulit dari stres oksidatif dan inflamasi kronis.

Aktivitas antioksidan kombucha berperan menekan stres oksidatif yang menjadi pemicu produksi TNF- α oleh sel kulit. Studi *in vitro* melaporkan bahwa *ferments* kombucha menurunkan produksi ROS dan menghambat jalur inflamasi

pro-inflamasi. Misalnya, kombucha fermentasi daun *oak* secara signifikan menurunkan produksi TNF- α dan IL-6 pada makrofag yang diaktifkan LPS.²³ Begitu pula, ekstrak kombucha hasil fermentasi buah (*elderberry*) menurunkan sekresi TNF- α (serta IL-6) pada fibroblas yang diinduksi LPS.¹³⁴ Hasil-hasil ini menunjukkan bahwa antioksidan kombucha mampu menekan ekspresi sitokin inflamasi seperti TNF- α dengan mereduksi stres oksidatif pada sel kulit.

Pada mekanisme seluler, senyawa bioaktif kombucha dapat memodulasi jalur sinyal inflamasi seperti NF- κ B. Sebagai contoh, kombucha berbasis kunyit (*turmeric* kombucha) terbukti menekan aktivasi jalur NF- κ B dalam jaringan paru tikus model sepsis LPS, sehingga mengurangi ekspresi sitokin pro-inflamasi (termasuk TNF- α dan IL-6).⁹⁹ Demikian pula, penelitian sebelumnya menunjukkan kombucha fermentasi (dari berbagai sumber) menekan ekspresi TNF- α melalui penghambatan jalur NF- κ B dan jalur MAPK (meskipun bukti langsung untuk MAPK masih terbatas). Dengan menekan NF- κ B, kombucha secara tidak langsung menurunkan ekspresi TNF- α oleh sel inflamasi kulit. Hal ini menunjukkan potensi kombucha sebagai agen antiinflamasi yang bekerja lewat modulasi jalur NF- κ B.

Selain menekan inflamasi, kombucha juga mendukung proses penyembuhan dan regenerasi jaringan melalui stimulasi fibroblas dan sintesis kolagen. Penelitian *in vivo* pada luka kulit tikus mengungkap bahwa salep berbahan kombucha mempercepat pembentukan matriks kolagen yang lebih tebal dengan organisasi struktur kolagen lebih baik, serta peningkatan jumlah fibroblas dibandingkan kontrol.¹³⁵ Efek ini serupa dengan peran TGF- β dalam penyembuhan luka, yang merangsang proliferasi fibroblas dan produksi kolagen. Meskipun studi

langsung terkait perubahan ekspresi TGF- β pasca-aplikasi kombucha masih terbatas, hasil histologi menunjukkan kombinasi peningkatan fibroblas dan kolagen oleh kombucha mendukung proses rekonstruksi dermis pada luka.

Beberapa studi in vitro/in vivo telah menilai pengaruh kombucha terhadap TNF- α . Fermentasi kombucha menurunkan ekspresi TNF- α pada kultur sel fibroblas dan makrofag yang diinduksi (seperti model LPS).^{23,134} Sebaliknya, bukti eksperimen tentang perubahan TGF- β akibat kombucha pada kulit masih minim. Walau demikian, aktivitas promotif kombucha terhadap penyembuhan luka (pada fibroblas dan produksi kolagen) mengindikasikan kemungkinan keterlibatan jalur TGF- β dalam proses regenerasi jaringan. Kombucha fermentasi juga terbukti meningkatkan viabilitas fibroblas dan menghambat enzim kolagenase/elastase in vitro, yang relevan dengan mekanisme anti-penuaan dan perbaikan jaringan kulit.¹³⁶

Dalam konteks terapi xerosis (kulit kering dan rusak barrier), penggunaan topikal kombucha memiliki relevansi mekanistik. Produk kombucha *ferments* dapat meningkatkan hidrasi kulit dan menurunkan *transepidermal water loss* (TEWL),¹³⁶ yang membantu memperbaiki fungsi barrier stratum korneum. Disamping itu, sifat antiinflamasi kombucha yang menekan TNF- α akan mereduksi peradangan kronis di kulit kering.²³ Kombucha juga mendukung perbaikan struktur dermis melalui stimulasi proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen, sehingga mempercepat regenerasi jaringan yang rusak. Dengan kombinasi peningkatan hidrasi/barrier, penurunan inflamasi, dan rangsangan pembentukan kolagen, krim topikal ber-ekstrak kombucha dapat menjadi terapi komplementer untuk xerosis dengan mekanisme perbaikan ganda pada lapisan epidermis dan dermis.^{23,136}

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori

Xerosis cutis ditandai oleh gangguan barier kulit yang kerap disertai respons inflamasi tingkat rendah (mikroinflamasi). Kerusakan stratum korneum memicu keratinosit melepaskan mediator inflamasi seperti *interleukin-1* (IL-1) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α).¹³⁷ TNF- α merupakan sitokin proinflamasi kunci yang kadarnya meningkat segera setelah barier kulit mengalami disrupsi akut. Di satu sisi, TNF- α berperan adaptif dalam memfasilitasi perbaikan barier kulit: sinyal TNF- α terbukti dapat mempercepat pemulihan fungsi barier dengan menurunkan *transepidermal water loss* (TEWL), antara lain melalui aktivasi enzim sfingomielinase dan β -glukosidase yang meningkatkan produksi *ceramide* baru untuk mengisi kembali lipid stratum korneum.¹³⁸ TNF- α berperan dalam memperburuk kerusakan melalui penurunan ekspresi protein sawar kulit, sedangkan TGF- β berfungsi mendukung perbaikan dengan merangsang sintesis kolagen serta proliferasi keratinosit. Kedua *biomarker* ini tidak hanya mencerminkan proses inflamasi, tetapi juga keseimbangan antara kerusakan dan regenerasi, sehingga relevan digunakan untuk menilai efektivitas krim ekstrak kombucha pada model xerosis.^{139 110 140 141 142} Pemberian TNF- α pada kulit yang cedera secara eksperimental mempercepat perbaikan barier, sedangkan tikus tanpa reseptor TNF (p55) mengalami keterlambatan perbaikan.¹³⁸ Temuan tersebut menunjukkan bahwa jalur pensinyalan TNF- α penting untuk merangsang

regenerasi lipid (misalnya pembentukan *ceramide*) dan penebalan epitel sebagai upaya pemulihan barier kulit. Sebaliknya, kadar TNF- α yang berlebihan atau kronis dapat merugikan integritas kulit. TNF- α dalam konsentrasi tinggi menghambat ekspresi protein struktural epidermis seperti *filaggrin* (FLG) dan *loricrin* yang esensial untuk maturasi stratum korneum, sehingga paparan TNF- α berlebih justru melemahkan fungsi barier kulit.¹⁴³ Fenomena ini tampak pada dermatosis inflamasi seperti psoriasis dan dermatitis atopik, di mana kadar TNF- α yang tinggi berkontribusi terhadap defek barier dan kulit kering; terapi antagonis TNF- α pada kondisi tersebut diketahui dapat memperbaiki fungsi barier dan hidrasi kulit.¹⁴⁴ Selain efek lokal di kulit, xerosis yang kronis juga dikaitkan dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi sistemik. Studi pada populasi geriatri menunjukkan bahwa rendahnya hidrasi stratum korneum berkorelasi terbalik dengan tingginya level sitokin inflamasi (misalnya IL-6 dan TNF- α) dalam sirkulasi.¹²⁰ Hal ini sejalan dengan konsep *inflammaging*, di mana kulit kering dan barier yang lemah pada lansia berkontribusi pada peradangan sistemik derajat rendah seiring penuaan.

Transforming growth factor- β (TGF- β) merupakan sitokin regulator yang berperan penting dalam mengendalikan peradangan dan mempertahankan homeostasis jaringan. TGF- β bersifat sangat pleiotropik, terlibat dalam proses penyembuhan luka, angiogenesis, imunoregulasi, hingga patogenesis kanker.¹²¹ Dalam konteks kulit, TGF- β membantu menjaga keseimbangan antara proliferasi dan diferensiasi keratinosit guna mencegah pertumbuhan berlebihan dan memastikan pembentukan barier epidermis yang terstruktur baik.¹⁴⁵ Pada kondisi xerosis, TGF- β diduga berperan meredam respons inflamasi yang dipicu kerusakan

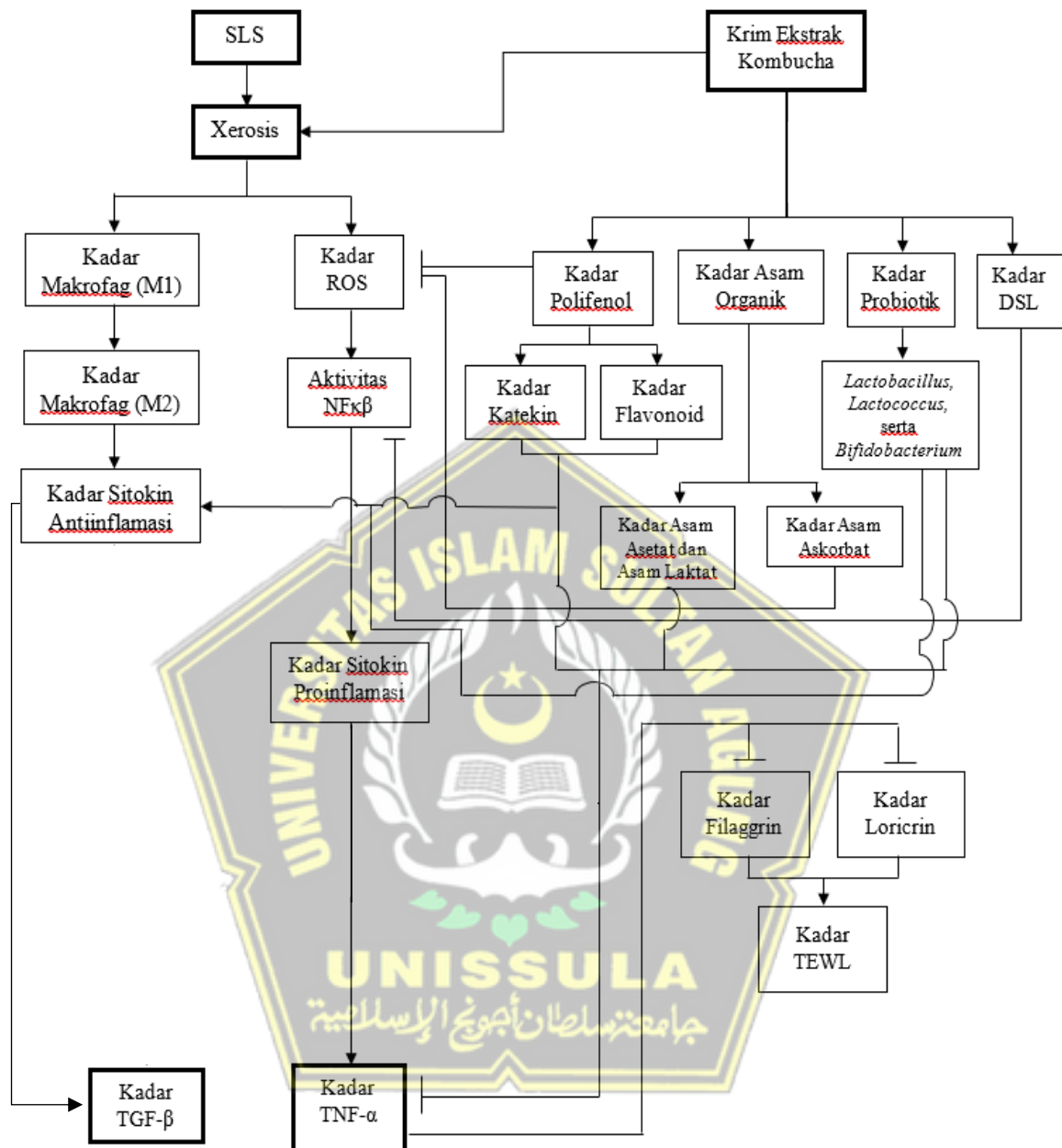
barier sekaligus mendorong pematangan epidermis yang sehat setelah perbaikan. Misalnya, TGF- β dapat menekan aktivitas sel-sel imun (seperti sel mast dan limfosit) sehingga pelepasan mediator proinflamasi (termasuk TNF- α) berkurang.¹⁴⁶ Selain itu, melalui jalur Smad, TGF- β diketahui menghambat proliferasi keratinosit dan mendorong diferensiasi terminalnya, yang pada akhirnya membantu pemulihan barier kulit dengan lapisan korneosit yang utuh dan terorganisasi. Dengan demikian, interaksi dinamis antara sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1) dan sitokin pengatur (TGF- β) akan menentukan derajat inflamasi yang menyertai xerosis serta kecepatan pemulihan fungsi barier. Ketidakseimbangan pada sumbu ini dapat memperburuk kerusakan kulit; sebagai contoh, defisiensi sinyal TGF- β dapat menyebabkan respons inflamasi berkepanjangan dan lambatnya perbaikan epidermis, sedangkan kelebihan TNF- α tanpa kontrol dapat mengganggu maturasi stratum korneum. Pada fase transisi dari inflamasi ke proliferasi, makrofag polarisasi menjadi tipe M2 berperan penting. Makrofag M2 melepaskan sitokin antiinflamasi seperti IL-10 serta faktor pertumbuhan (termasuk TGF- β) yang memfasilitasi resolusi peradangan dan penyusunan ulang jaringan.¹⁴⁷ Kombinasi penurunan TNF- α dan peningkatan IL-10/TGF- β menandakan beralihnya luka menuju fase proliferaatif. Intervensi terapeutik yang efektif diharapkan dapat menurunkan konsentrasi TNF- α lokal dan meningkatkan aktivitas jalur TGF- β di area luka.

Kombucha adalah minuman fermentasi tradisional yang dihasilkan dari teh manis melalui proses fermentasi oleh kultur simbiosis bakteri dan khamir (SCOBY). Minuman ini mengandung beragam komponen bioaktif (antara lain polifenol,

vitamin (misalnya vitamin C), asam organik, dan probiotik) yang bekerja secara sinergis melalui beberapa mekanisme farmakologis utama. Pertama, mekanisme antioksidan dikendalikan oleh polifenol dan vitamin C yang menetralkan radikal bebas (ROS) serta mengaktifkan jalur detoksifikasi seluler, sehingga menurunkan stres oksidatif.¹⁴⁸ Kedua, mekanisme antiinflamasi melibatkan asam-asam organik (misalnya asam asetat dan laktat) serta *D-saccharic acid-1,4-lactone* (DSL); DSL secara khusus dilaporkan menekan aktivasi faktor transkripsi NF- κ B dan menurunkan produksi sitokin proinflamasi,¹⁴⁹ sedangkan asam-asam organik menunjukkan efek antiinflamasi pada berbagai model eksperimental. Ketiga, mekanisme imunomodulator berasal dari kombinasi polifenol, asam organik, dan probiotik yang bersama-sama menekan mediator proinflamasi dan meningkatkan mediator antiinflamasi, sehingga konsumsi kombucha dikaitkan dengan penurunan kadar TNF- α dan IL-6 serta peningkatan IL-10 pada beberapa studi. Kombucha juga berimplikasi pada proses perbaikan dan regenerasi jaringan melalui modulasi jalur pensinyalan pertumbuhan dan antiinflamasi. Kombinasi aktivitas antioksidan, penekanan jalur inflamasi, serta modulasi mikrobiota menghasilkan kondisi yang mendukung ekspresi faktor pertumbuhan dan mediator antiinflamasi, yang pada akhirnya membantu regenerasi sel dan perlindungan jaringan kulit. Dengan demikian, komposisi kimiawi dan mikrobiologis kombucha menjadikannya suatu minuman fungsional multifaset yang tidak hanya kaya nutrisi, tetapi juga berpotensi memberikan efek biologis terapeutik melalui mekanisme-mekanisme yang saling melengkapi.

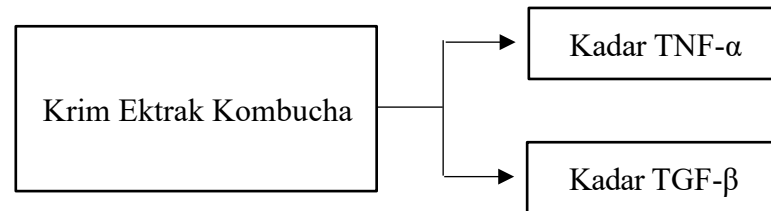
Dalam penelitian ini, variabel bebas adalah konsentrasi krim ekstrak Kombucha. Variabel terikat adalah kadar TNF- α dan kadar TGF- β di kulit. Variabel mediator meliputi ROS, aktivasi NF- κ B, aktivitas Smad, dan hidrasi kulit. Variabel kontrol meliputi metode induksi xerosis, durasi perlakuan, dan kontrol positif.

Xerosis memicu kerusakan sawar yang meningkatkan ROS dan aktivasi jalur proinflamasi. Kondisi inflamasi yang tinggi meningkatkan TNF- α dan menurunkan ekspresi protein sawar. TGF- β mendukung fase proliferaatif namun efektivitasnya berkurang bila inflamasi tinggi. Ekstrak Kombucha diharapkan menurunkan TNF- α dan mendukung aktivitas TGF- β melalui efek antioksidan dan antiinflamasi. Singkatnya, penurunan TNF- α dan peningkatan TGF- β mewakili dua mekanisme utama yang diharapkan terjadi di bawah pengaruh krim Kombucha, yaitu: (1) modulator inflamasi untuk mengurangi kerusakan jaringan akibat hiperreaksi imun, serta (2) fasilitator regenerasi dan perbaikan struktur kulit melalui jalur TGF- β . Hasil akhirnya adalah membaiknya fungsi sawar kulit, menurunnya TEWL, serta pemulihan hidrasi kulit yang lebih optimal.



Gambar 3.1 Kerangka Teori

3.2. Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka Konsep

3.3. Hipotesis Penelitian

Pemberian krim ekstrak Kombucha berpengaruh terhadap kadar TNF- α dan TGF- β pada tikus model xerosis-like

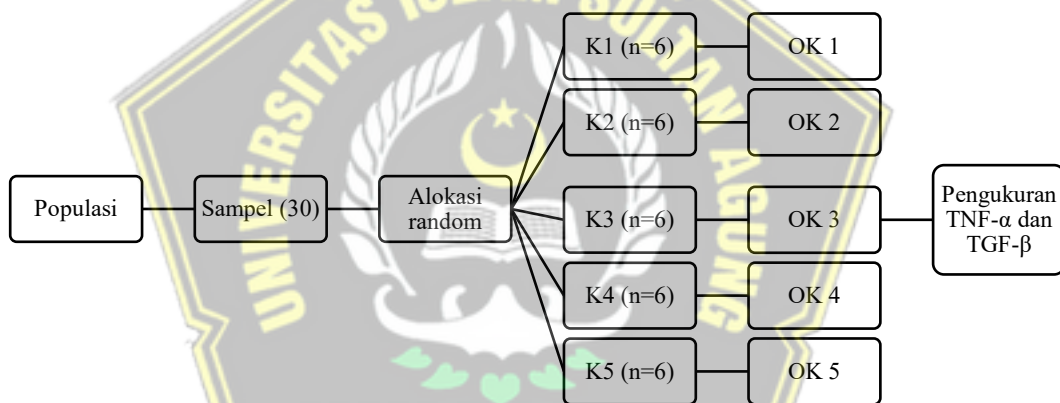


BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan studi eksperimental *in vivo* yang menggunakan metode *Post Test Only Control Group Design*, di mana pengamatan terhadap hasil penelitian dilakukan setelah perlakuan diberikan. Subjek penelitian adalah tikus Wistar jantan dengan bobot badan berkisar 180-220 g.



Gambar 4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini terdiri dari empat kelompok perlakuan sebagai berikut:

1. K1 (Tikus sehat): Tikus dalam kondisi sehat tanpa induksi *xerosis-like* dan tanpa pemberian perlakuan apa pun.
2. K2 (Kontrol negatif): Tikus yang diinduksi *xerosis-like* dan diberikan basis krim.
3. K3 (Kontrol positif): Tikus yang diinduksi *xerosis-like* dan diberikan krim urea 5%.

4. K4 (Perlakuan pertama): Tikus yang diinduksi *xerosis-like* dan diberikan krim ekstrak kombucha dengan konsentrasi 10%.
5. K5 (Perlakuan kedua): Tikus yang diinduksi *xerosis-like* dan diberikan krim ekstrak kombucha dengan konsentrasi 20%.
 - OK1: Observasi kadar TNF- α dan TGF- β pada kelompok 1
 - OK2: Observasi kadar TNF- α dan TGF- β pada kelompok 2
 - OK3: Observasi kadar TNF- α dan TGF- β pada kelompok 3
 - OK4: Observasi kadar TNF- α dan TGF- β pada kelompok 4
 - OK5: Observasi kadar TNF- α dan TGF- β pada kelompok 5

4.2. Populasi dan Sampel

4.2.1. Populasi dan Sampel

Populasi dan sampel penelitian ini menggunakan tikus jantan galur Wistar yang diperoleh dari peternak kemuning.co.id di Karanganyar, Jawa Tengah, dan dikirim ke Animal House Integrated Biomedical Laboratory IBL Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Agung Semarang.

4.2.2. Besar Sampel

Jumlah sampel dalam penelitian ini berdasarkan standar WHO, dengan minimal 5 ekor per kelompok ditambah 10% cadangan (1 ekor). Sampel dipilih secara acak menggunakan metode simple random sampling, kemudian dibagi menjadi 5 kelompok, yang terdiri dari 3 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan. Secara keseluruhan, penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus Wistar jantan.

4.2.3. Cara Pengambilan Sampel Penelitian

Penelitian ini menerapkan metode simple random sampling dalam pemilihan sampel. Sebanyak 30 ekor tikus Wistar jantan yang memenuhi kriteria inklusi dibagi secara acak menjadi 5 kelompok, terdiri dari tiga kelompok kontrol dan dua kelompok perlakuan.

4.2.4. Kriteria Inklusi

- a. Tikus dalam keadaan sehat, aktif bergerak, serta memiliki pola makan dan minum yang normal.
- b. Memiliki berat badan 180–220 g.

4.2.5. Kriteria Eksklusi

- a. Tikus yang menunjukkan kelainan morfologi saat diamati secara makroskopis.

4.2.6. Kriteria *Drop Out*

- a. Tikus yang mati selama pelaksanaan penelitian.

4.3. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1. Variabel Prakondisi

Model tikus *xerosis-like* pada penelitian ini menggunakan tikus jantan galur Wistar yang diinduksi dengan larutan *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) 5% topikal secara berulang pada kulit punggung selama 9 hari untuk menimbulkan kondisi kulit kering menyerupai xerosis pada manusia. Induksi ini memicu peningkatan TEWL, penurunan kelembapan, kulit bersisik, dan keretakan

epidermis. Validasi histopatologi menunjukkan gambaran hiperkeratosis, retakan epidermis, penurunan granula keratohialin, serta infiltrasi sel inflamasi ringan pada dermis. Standarisasi usia (8–12 minggu), berat badan (180–220 g), kondisi pemeliharaan, serta aklimatisasi minimal tujuh hari dilakukan untuk meminimalkan variasi biologis dan memastikan konsistensi hasil.

4.3.2. Variabel Bebas

Konsentrasi krim ekstrak kombucha 10% dan 20% yang diberikan secara topikal.

4.3.3. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar *Tumor Necrosis Factor-alfa* (TNF- α), dan kadar *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β).

4.3.4. Definisi Operasional

1. Konsentrasi Krim Ekstrak Kombucha

Ekstrak kombucha yang digunakan merupakan kombucha teh hijau berbentuk ekstrak *powder* yang dibeli dari PROVITAL GROUP. Mutu ekstrak diverifikasi dengan *Certificate of Analysis* (CoA) yang memuat informasi lengkap seperti nomor batch, tanggal produksi, kedaluwarsa, serta parameter mutu seperti kadar total fenolik, uji mikrobiologi, dan uji logam berat. Ekstrak kombucha kemudian dibuat dalam sediaan krim dengan konsentrasi 10% dan 20%. Kombucha teh hijau dibuat dari hasil

fermentasi teh hijau (*Camelia sinensis*) menggunakan SCOBY. Komposisi kombucha teh hijau terdiri dari asam amino, probiotik, zat antioksidan, dan antiinflamasi. Krim tersebut kemudian dioleskan pada area lesi xerosis tikus jantan Wistar mulai hari ke-10 setelah induksi *xerosis-like*, dengan frekuensi dua kali sehari pada pagi dan sore hari sebanyak 0,3 mL selama 7 hari berturut-turut.

Skala: ordinal

2. Kadar *Tumor Necrosis Factor-alfa*

Kadar TNF- α diperiksa dari sampel jaringan kulit pada hari ke-8 setelah perlakuan, menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).

Unit: pg/mL (pikogram/mL)

Skala: Rasio

3. Kadar *Transforming Growth Factor- β*

Kadar TGF- β diukur menggunakan teknik *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA), dengan sampel diambil dari jaringan kulit di area lesi pada hari ke-8 setelah perlakuan.

Unit: pg/mL (pikogram/mL)

Skala: Rasio

4.4. Alat dan Bahan Penelitian

4.4.1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi:

Pot 5 mL, mm *biopsy punch*, Mikropipet, Tip mikropipet 1000 μ L, Vial tube 1,5 mL, ELISA reader, Timbangan analitik, *Laminar airflow*, Mikroskop Cahaya, dan Inkubator

4.4.2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi:

SLS 100%, *Phosphate Buffered Saline* (PBS) 20%, ELISA kit reagen, Ketamin, Basis Krim, Krim Urea 100%, Ekstrak Kombucha Powder, dan *Chloroform*

4.5. Prosedur Penelitian

4.5.1. Cara Pembuatan Krim Ekstrak Kombucha

Ekstrak kombucha (*Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast*) dengan konsentrasi 10% dan 20% ditimbang, kemudian dicampurkan ke dalam basis krim terdiri dari bahan-bahan seperti asam stearat, *glycerin*, aquades, *triethanolamine* (TEA), dan borax. Campuran tersebut diaduk menggunakan *mixer homogenizer* hingga diperoleh krim dengan konsistensi yang stabil. Setelah proses homogenisasi selesai, krim disimpan dalam wadah steril pada suhu 4°C hingga siap digunakan dalam penelitian.¹⁵⁰ Formulasi dari krim ekstrak kombucha disajikan pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Formulasi Krim Ekstrak Kombucha

Bahan	Fungsi	Basis Krim Krim (± 200 g)	Krim Kombucha 10% (100 g)	Krim Kombucha 20% (100 g)
Ekstrak kombucha	Bahan aktif	-	10 g	20 g
Asam stearat	Agen pembentuk krim	58 g	-	-
Triethanolamine (TEA)	Emulgator	6 mL	-	-
Gliserin	Humektan	40 mL	-	-
Boraks	Penstabil emulsi	500 mg	-	-
Aquades	Pelarut	100 mL	-	-
Basis krim	Matriks sediaan	-	90 g	80 g
Bobot akhir		± 200 g	100 g	100 g

4.5.2. Penetapan Konsentrasi

Pemilihan konsentrasi krim ekstrak kombucha dalam penelitian ini mengacu pada hasil studi literatur dan uji pendahuluan. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak kombucha dengan konsentrasi 5% dan 10% memiliki efektivitas dalam meningkatkan hidrasi kulit, mengurangi peradangan, serta mendukung proses regenerasi jaringan kulit.^{151,152} Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan krim ekstrak kombucha dengan konsentrasi 10% dan 20%, yang diaplikasikan secara topikal sebanyak 0,3 mL per tikus per hari selama 7 hari berturut-turut.

4.5.3. Pembagian Kelompok

Kelompok perlakuan dibagi menjadi 5 kelompok, dengan masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus Wistar jantan, sehingga total sampel adalah 30 ekor tikus.

1. Kelompok I: Tikus sehat tanpa induksi *xerosis-like* dan tanpa perlakuan.
2. Kelompok II: Tikus diinduksi *xerosis-like* dan diberikan basis krim.
3. Kelompok III: Tikus diinduksi *xerosis-like* dan diberikan krim urea 5% secara topikal.
4. Kelompok IV: Tikus diinduksi *xerosis-like* dan diberikan krim ekstrak kombucha 10% secara topikal.
5. Kelompok V: Tikus diinduksi *xerosis-like* dan diberikan krim ekstrak kombucha 20% secara topikal.

4.5.4. Induksi Xerosis pada Tikus Wistar

Induksi xerosis dilakukan dengan mencukur bulu di area punggung tikus dengan ukuran 4x4 cm terlebih dahulu. Kemudian celupkan kasa steril ke dalam larutan SLS 5% yang sudah disiapkan, oleskan kasa satu arah dari atas ke bawah pada seluruh area punggung tikus yang sudah di cukur untuk memicu terjadinya dehidrasi kulit dan kondisi *xerosis-like*. Prosedur ini dilakukan dua kali sehari selama sembilan hari untuk memastikan terbentuknya kondisi xerosis derajat tiga pada kulit tikus yang menyerupai gejala kulit kering dan retak pada manusia. Setelah sembilan hari, lakukan

pengamatan pada kulit tikus secara makroskopis menggunakan alat *USB Digital Microscope*. Perubahan kondisi kulit tikus diamati setiap tiga hari kemudian disesuaikan dengan tabel xerosimeter.

4.5.5. Penelitian Pendahuluan

Penelitian pendahuluan ini bertujuan untuk menentukan waktu perlakuan pemberian krim ekstrak kombucha, mengingat keterbatasan literatur yang secara rinci membahas tentang periode aplikasi perlakuan pemberian krim. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efektivitas krim Kombucha dibandingkan basis krim dalam memperbaiki kondisi *xerosis* pada berbagai durasi perlakuan. Validasi model dilakukan melalui pemeriksaan histopatologi jaringan kulit untuk memastikan bahwa pemberian krim selama tujuh hari dapat memperbaiki kondisi epidermis.

Tujuh tikus Wistar jantan dengan area punggung tercukur sekitar 4×4 cm diinduksi SLS 5% dua kali sehari selama sembilan hari, dengan pemantauan derajat *xerosis* menggunakan *USB digital microscope* yang diselaraskan dengan xerosimeter. Setelah induksi, sebagian hewan mendapat aplikasi topikal dua kali sehari berupa base krim atau krim ekstrak kombucha 10% (0,3 mL) selama tujuh atau 14 hari sesuai kelompok, termasuk pada sebagian sampel yang memperoleh provokasi tambahan SLS 0,5% untuk memodelkan iritasi lebih persisten. Konfirmasi akhir dilakukan melalui histopatologi dengan indikator utama deskuamasi permukaan epidermis dan persebaran sel inflamasi dermis, dengan hasil disajikan pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Hasil Pemeriksaan Histopatologi

Kelompok Uji	Tanggal Pemeriksaan	Pengamatan					Deskuamasi
		I	II	III	IV	V	
1.1	28 Nov 2025	–	–	+1	–	–	Normal
II.1	28 Nov 2025	+2	+3	+1	+2	+2	Positif
II.2	28 Nov 2025	–	+1	–	–	+1	Positif
II.2* (dibaca ulang)	28 Nov 2025	–	+1	+1	+1	–	Konsisten Positif
3.1	6 Des 2025	+1	–	+1	+1	–	Respons Positif, intensitas lebih kuat
3.2	6 Des 2025	+1	–	–	+1	–	Positif
4.1	6 Des 2025	–	–	+1	+1	–	Positif
4.2	6 Des 2025	–	–	–	+1	–	Normal

Keterangan kriteria persebaran sel inflamasi:

+1 : 1 sampai 50 sel per lapang pandang, rendah.

+2 : lebih dari 50 sampai 100 sel per lapang pandang, sedang.

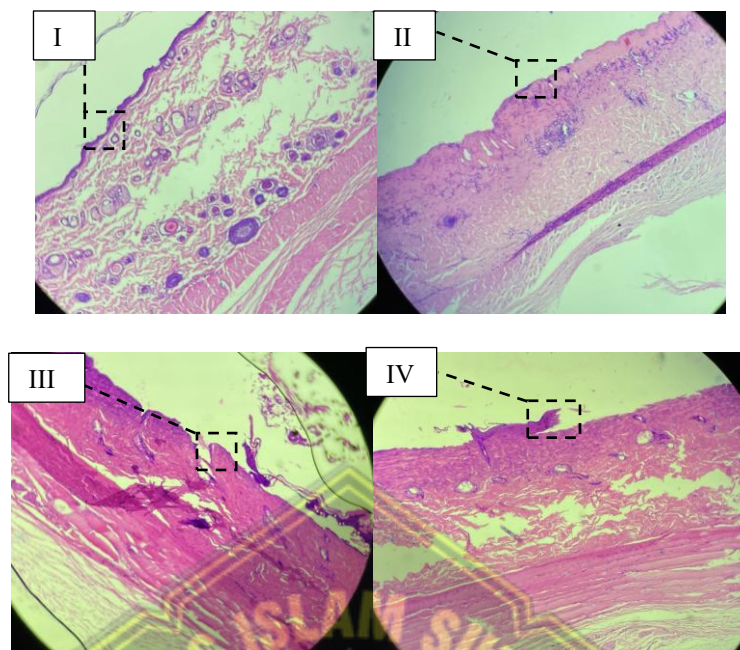
+3 : lebih dari 1 sampai 100 sel per lapang pandang, rapat

+4 : lebih dari 200 sel per lapang pandang, padat

Berdasarkan Tabel 3.2, preparat Kelompok 1.1 masih berada dalam batas normal karena deskuamasi tidak tampak dan infiltrasi sel inflamasi minimal serta tidak konsisten antar lapang pandang. Sebaliknya, preparat kelompok terinduksi menunjukkan gambaran yang lebih kompatibel dengan *xerosis-like*, terutama pada Kelompok II.1 yang memperlihatkan deskuamasi positif disertai infiltrasi sel inflamasi dermis yang lebih menonjol dan menyebar, dari derajat sedang hingga rapat pada hampir seluruh lapang pandang, sehingga mendukung keberhasilan induksi dalam memicu respons iritatif inflamatorik dan perubahan permukaan epidermis

sesuai target model. Kelompok II.2 menunjukkan pola yang lebih ringan dan fokal, dengan deskuamasi tetap positif namun infiltrasi inflamasi rendah pada sebagian lapang pandang, menegaskan adanya heterogenitas spasial yang lazim pada model berbasis surfaktan, baik akibat variasi penetrasi iritan, respons sawar kulit yang tidak seragam, maupun faktor sampling jaringan.

Pada kelompok lain, intensitas perubahan juga bervariasi dari deskuamasi yang lebih kuat dengan inflamasi rendah hingga gambaran yang mendekati normal, tetapi secara keseluruhan temuan pendahuluan mengindikasikan bahwa induksi SLS mampu menghasilkan karakteristik *xerosis-like* pada sebagian besar preparat, berupa deskuamasi dengan derajat bervariasi dan infiltrasi sel inflamasi dermis yang umumnya rendah hingga sedang, dengan beberapa preparat mencapai derajat rapat. Temuan ini memberikan landasan yang kuat untuk analisis morfologi jaringan secara lebih rinci melalui pengamatan mikroskopis dengan pewarnaan *Hematoxylin–Eosin* (HE) pada penelitian pendahuluan.



Gambar 4.2 Hasil pengamatan mikroskopis jaringan kulit dengan pewarnaan Hematoksin–Eosin (HE) pada perbesaran 100×. (I) Kelompok sehat, epitel squamous berlapis normal tanpa ekskoriasi dan tanpa infiltrasi sel radang. (II) Kelompok perlakuan 7 hari, epitel squamous berlapis dengan ekskoriasi dan infiltrasi sel radang sedang. (III) Kelompok perlakuan 14 hari, epitel squamous berlapis dengan ekskoriasi dan infiltrasi sel radang ringan. (IV) Kelompok perlakuan 14 hari dengan provokasi SLS 0,5%, epitel squamous berlapis dengan ekskoriasi serta infiltrasi sel radang ringan–sedang.

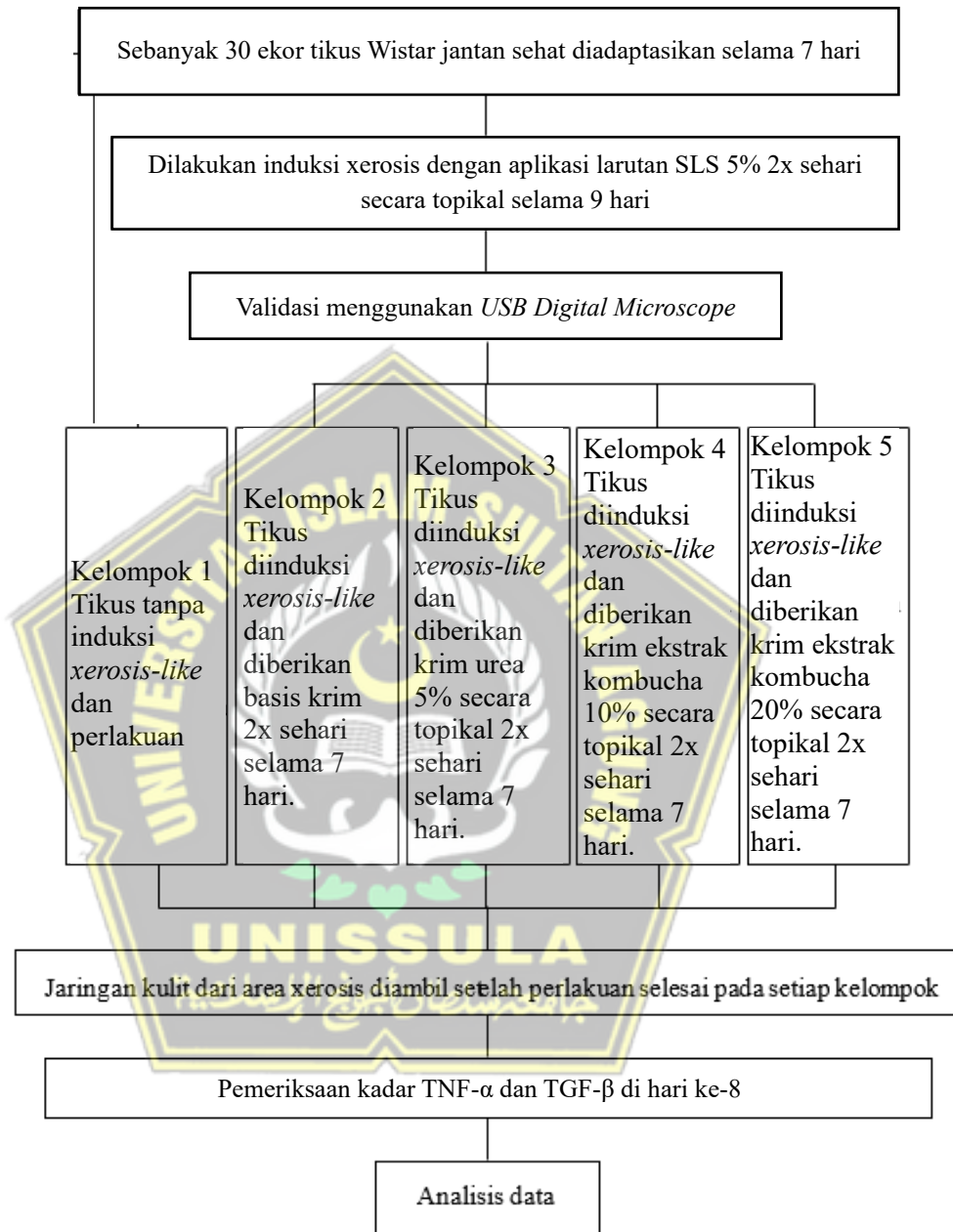
Pengamatan histopatologi kulit tikus dengan pewarnaan hematoksin-eosin pada perbesaran 100× memperlihatkan perbedaan morfologi epidermis dan derajat infiltrasi sel inflamasi antar kelompok. Pada kontrol sehat (Gambar 4.2 I), epidermis skuamosa berlapis tampak teratur dan kontinyu tanpa ekskoriasi maupun akumulasi sel radang, mencerminkan integritas kulit dalam kondisi fisiologis. Setelah induksi SLS 5% selama tujuh hari (Gambar 4.2 II), tampak ekskoriasi yang jelas disertai infiltrasi sel inflamasi derajat sedang (++), sejalan dengan respons iritatif akibat pajanan kimia dan menegaskan efektivitas induksi dalam membentuk

cedera epidermal pada model *xerosis-like*. Pada kelompok yang mendapat krim ekstrak kombucha 10% selama 14 hari pasca-induksi (Gambar 4.2 III), ekskoriiasi masih terlihat namun infiltrasi sel radang menurun menjadi ringan (+), mengarah pada perbaikan jaringan dan penurunan inflamasi meski belum sepenuhnya normal. Pada kelompok dengan provokasi tambahan SLS 0,5% selama 14 hari (Gambar 4.2 IV), ekskoriiasi tetap ada tetapi infiltrasi inflamasi minimal (+), yang mengindikasikan efek protektif krim terhadap iritasi lanjutan serta dukungan terhadap pemulihan struktur epidermis. Secara keseluruhan, induksi SLS berkaitan dengan peningkatan deskuamasi dan infiltrasi inflamasi, sedangkan aplikasi krim kombucha 10% berasosiasi dengan reduksi inflamasi dan perbaikan morfologi kulit, sehingga memperkuat keberhasilan pembentukan model *xerosis-like* dan relevansinya untuk evaluasi intervensi pemulihan sawar kulit.

4.5.6. Pengukuran Kadar alfa TNF- α , dan kadar TGF- β

Pengukuran kadar TNF- α , dan TGF- β dilakukan menggunakan metode ELISA setelah periode perlakuan selesai pada hari ke-8. Sampel jaringan kulit dari area lesi xerosis dihomogenkan, dan supernatan yang diperoleh dianalisis untuk mengukur kadar TNF- α dan TGF- β . Seluruh proses analisis dilakukan sesuai dengan protokol standar ELISA, guna memastikan akurasi serta validitas hasil.

4.6. Alur Penelitian



Gambar 4.3 Alur Penelitian

4.7.Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di *Animal House Integrated Biomedical Laboratory*- IBL Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Agung Semarang. Penelitian dilakukan pada bulan November 2025.

4.8.Analisis Data

Data kadar TNF- α dan TGF- β dianalisis menggunakan *SPSS for windows* versi 27 dengan tingkat kemaknaan semua uji ditetapkan pada $p < 0,05$. Pada biomarker TNF- α , uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan seluruh kelompok berdistribusi normal ($p > 0,05$), sedangkan uji homogenitas varians (*Levene*) menunjukkan varians antar kelompok tidak homogen ($p = 0,006$). Berdasarkan kondisi tersebut, perbedaan kadar TNF- α antar lima kelompok dianalisis menggunakan *One-way ANOVA*, kemudian dilanjutkan dengan uji *post hoc Tamhane T2* untuk perbandingan berpasangan. Pada biomarker TGF- β , uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan K1, K2, dan K3 memenuhi asumsi normalitas ($p > 0,05$), sedangkan K4 dan K5 tidak memenuhi asumsi normalitas ($p < 0,05$), dengan uji *Levene* berada pada batas signifikansi ($p = 0,050$), sehingga analisis komparatif antar kelompok dilakukan menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan uji *Mann-Whitney* untuk perbandingan berpasangan.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil

Sebanyak 30 ekor tikus Wistar jantan dengan berat badan awal 180 sampai 220 g digunakan sebagai hewan uji dan dialokasikan ke lima kelompok dengan masing-masing enam ekor. Seluruh hewan uji menyelesaikan rangkaian penelitian hingga tahap pengambilan sampel jaringan kulit. Tidak ditemukan kematian maupun kehilangan subjek selama penelitian, sehingga seluruh data dianalisis sesuai kelompok perlakuan untuk pemeriksaan kadar TNF- α dan TGF- β .

Kelompok perlakuan dibentuk untuk merepresentasikan kondisi fisiologis normal, kondisi *xerosis-like* tanpa terapi aktif, kondisi *xerosis-like* dengan terapi pembanding, serta kondisi *xerosis-like* dengan terapi uji. Kelompok K1 berperan sebagai kontrol normal tanpa induksi *xerosis-like*. Kelompok K2 digunakan sebagai kontrol negatif, yaitu hewan yang diinduksi *xerosis-like* dan diberikan basis krim tanpa bahan aktif. Kelompok K3 berfungsi sebagai kontrol positif dengan pemberian krim urea 5% sebagai pembanding. Kelompok K4 dan K5 merupakan kelompok perlakuan utama yang masing-masing mendapatkan krim ekstrak kombucha konsentrasi 10% dan 20% setelah induksi *xerosis-like*.

Tikus model *xerosis-like* diinduksi *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) 5% pada area punggung tikus yang telah dicukur, dengan frekuensi 2x sehari selama 9 hari berturut-turut. Prosedur ini ditujukan untuk menghasilkan perubahan permukaan

kulit yang konsisten dengan gangguan sawar dan kekeringan kulit. Keberhasilan induksi dievaluasi melalui observasi makroskopis menggunakan *USB Digital Microscope* dan penilaian derajat xerosis dengan xerosimeter, sehingga kondisi kulit sebelum perlakuan krim dipastikan telah menunjukkan pola *xerosis-like* yang dapat dievaluasi lebih lanjut.

Setelah fase induksi selesai, aplikasi krim topikal diberikan sesuai kelompok selama tujuh hari. Seluruh prosedur pengambilan sampel dilakukan pada akhir periode perlakuan, yaitu pada hari ke-8 setelah perlakuan. Jaringan kulit pada area perlakuan kemudian diproses untuk pemeriksaan kadar $\text{TNF-}\alpha$ dan $\text{TGF-}\beta$ menggunakan metode ELISA sebagai luaran utama penelitian.

5.1.1 Gambaran Makroskopis Xerosis-Like pada Model Hewan

Penilaian makroskopis sebagai validasi model *xerosis-like* pada penelitian ini dilakukan melalui observasi makroskopis permukaan kulit punggung tikus menggunakan *USB Digital Microscope*. Parameter yang diamati meliputi munculnya skuama atau sisik putih keabu-abuan, kesan kulit kering dan kasar, adanya retakan halus hingga pecah-pecah, serta perubahan warna menjadi kemerahan pada beberapa area. Gambar 5.1 menunjukkan gambaran dasar sebelum induksi (H0), dan hari ke-9 (H9) atau setelah induksi.



Gambar 5.1 Validasi *Xerosis-like* Makroskopis Hari ke-0 (H0) dan Hari ke-9 (H9) pada Model Xerosis pada K1: Tikus sehat, K2: Kontrol negatif, K3: Kontrol positif, K4: Krim ekstrak kombucha 10%, K5: Krim ekstrak kombucha 20%)

Seluruh kelompok pada H0 menunjukkan permukaan kulit punggung yang relatif seragam dan stabil. Secara visual, kulit tampak lebih halus, tidak disertai skuama yang jelas, tidak tampak retakan, serta tidak ditemukan perubahan warna kemerahan yang menonjol. Pada H9, kelompok K1 (tikus sehat tanpa induksi) menunjukkan mempertahankan karakter permukaan kulit yang mendekati keadaan awal. Permukaan kulit pada kelompok ini cenderung tampak lebih rata dan tidak

menunjukkan skuama yang nyata, sehingga secara deskriptif memberikan gambaran yang lebih menyerupai kondisi kulit normal dibandingkan kelompok yang mendapatkan induksi.

Perubahan permukaan kulit yang konsisten dengan xerosis mulai tampak pada kelompok yang diinduksi, yaitu K2, K3, K4, dan K5. Pada kelompok-kelompok tersebut terlihat skuama yang lebih jelas, permukaan kulit tampak lebih kering disertai kekasaran, serta pada beberapa bagian muncul perubahan warna kemerahan. Bila dibandingkan antara H0 dan H9, pola perubahan ini menunjukkan pergeseran gambaran permukaan kulit menuju karakteristik *xerosis-like*, sementara kelompok sehat tetap relatif stabil. Secara keseluruhan, hasil observasi ini mendukung bahwa induksi menggunakan SLS 5% mampu menimbulkan perubahan permukaan kulit yang menyerupai xerosis pada model hewan.

5.1.2 Hasil Perlakuan Hari ke-7 (H7) pada Setiap Kelompok

Evaluasi makroskopik pada hari ke-7 dilakukan untuk menilai kondisi permukaan kulit setelah pemberian perlakuan topikal pada model *xerosis-like*. Dokumentasi visual ini dipergunakan sebagai pelengkap data laboratorik, sehingga perubahan klinis yang tampak pada permukaan kulit dapat dipahami secara sejalan dengan dinamika *biomarker* yang diperiksa.

Gambar 5.2 menunjukkan permukaan kulit tampak relatif homogen dan tidak memperlihatkan skuama kasar yang menonjol pada kelompok sehat (K1),. Kulit pada K2 terlihat kemerahan dengan tekstur kulit lebih kasar disertai skuama yang jelas, sedangkan pada K3, K4, dan K5 permukaan kulit cenderung lebih halus

dengan skuama yang lebih minimal dibandingkan K2, meskipun variasi antar individu masih dijumpai.



Gambar 5.2 Dokumentasi makroskopik kondisi kulit pada hari ke-7 (H7) setelah perlakuan pada masing-masing kelompok (K1 kelompok sehat, K2 kontrol negatif, K3 kontrol positif, K4 krim ekstrak kombucha 10%, K5 krim ekstrak kombucha 20%).

5.1.3 Hasil Analisis Kadar TNF- α

Hasil pengukuran dengan metode ELISA menunjukkan bahwa rerata $\pm$ simpangan baku pada masing-masing kelompok, yaitu K1 $438,10 \pm 16,44$ ng/L, K2

432,83 $\pm$ 15,62 ng/L, K3 473,17 $\pm$ 12,59 ng/L, K4 408,83 $\pm$ 3,89 ng/L, dan K5 448,48 $\pm$ 6,21 ng/L. Secara deskriptif, rerata TNF- α tertinggi terdapat pada K3 (kontrol positif), sedangkan rerata terendah terdapat pada K4 (krim ekstrak kombucha 10%), sebagaimana disajikan pada Tabel 5.1.

Tabel 5.1 Hasil Pemeriksaan Kadar TNF- α , Uji Normalitas, Homogenitas, dan Uji Perbedaan Antar Kelompok

Kelompok Perlakuan	Rerata $\pm$ SD	<i>Shapiro-Wilk</i>	<i>p value</i>	
			<i>Levene test</i>	<i>ANOVA</i>
K1 Sehat	436,97 $\pm$ 18,99	0,380		
K2 Kontrol negatif	438,61 $\pm$ 36,02	0,468		
K3 Kontrol positif	473,17 $\pm$ 12,59	0,425		
K4 Kombucha 10%	408,83 $\pm$ 3,89	0,957		
K5 Kombucha 20%	441,72 $\pm$ 14,48	0,845		
			0,006	<0,001
Keterangan:				
<i>Shapiro-Wilk</i>	= Distribusi normal ($p>0,05$)			
<i>Levene Test</i>	= Data homogen ($p>0,05$)			
<i>ANOVA</i>	= Terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($p<0,05$)			

Hasil uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan seluruh kelompok memiliki distribusi data yang normal ($p>0,05$). Namun, uji homogenitas varians (*Levene*) menunjukkan varians antar kelompok tidak homogen ($p=0,006$), sehingga pengujian perbedaan rerata antar kelompok dilakukan menggunakan *ANOVA* satu arah. *ANOVA* menunjukkan terdapat perbedaan signifikan kadar TNF- α antar kelompok ($p<0,001$), sehingga analisis dilanjutkan dengan uji lanjutan *post hoc Tamhane T2*.

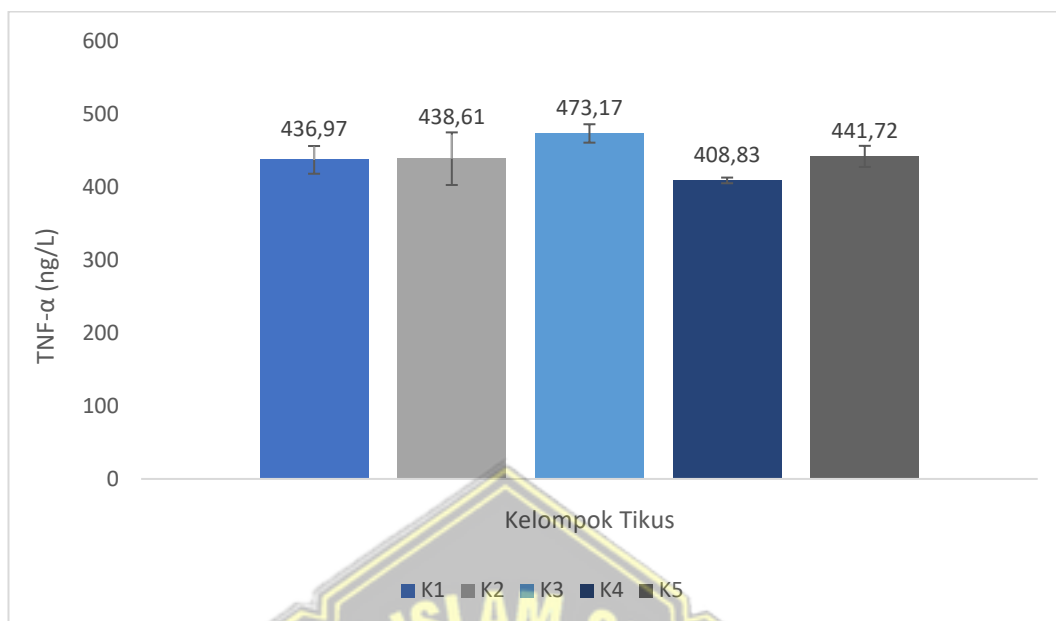
Tabel 5.2 Hasil Uji Lanjutan *Post Hoc Tamhane T2* Kadar TNF- α antar Kelompok

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5
K1	-	1,000	0,039*	0,134	1,000
K2		-	0,500	0,647	1,000
K3			-	<0,001*	0,025*
K4				-	0,020*
K5					-

Keterangan: *Bermakna $p < 0,05$

Berdasarkan uji lanjutan, terdapat perbedaan bermakna pada pasangan K1 vs K3, K3 vs K4, K3 vs K5, serta K4 vs K5 ($p < 0,05$). Kelompok lainnya tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada pasangan perbandingan yang diuji ($p > 0,05$).

Hasil pemeriksaan TNF- α menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada kelompok kontrol negatif (K2) dengan kelompok perlakuan, baik pada kelompok krim ekstrak kombucha 10% (K4) maupun kelompok krim ekstrak kombucha 20% (K5), namun keduanya memiliki perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol positif (K3). Selain itu, adanya perbedaan bermakna antara krim kombucha 10% dan 20% menunjukkan bahwa respon TNF- α pada kelompok perlakuan juga dipengaruhi oleh konsentrasi sediaan krim. Dengan demikian, uji lanjut mengindikasikan bahwa pasangan perbandingan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol positif dan perbandingan antara kelompok antar dosis kombucha memiliki perbedaan bermakna pada kadar TNF- α pada penelitian ini.



Gambar 5.3 Rata-rata Kadar TNF- α

5.1.4 Hasil Analisis Kadar TGF- β

Pemeriksaan kadar *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) dilakukan untuk menggambarkan profil *biomarker* yang berkaitan dengan respons jaringan pada kulit setelah induksi *xerosis-like* dan setelah pemberian krim sesuai kelompok perlakuan. TGF- β diukur pada jaringan kulit seluruh kelompok penelitian menggunakan pemeriksaan ELISA dari 30 sampel, dengan keluaran kadar dalam satuan ng/L. Data mentah per sampel menunjukkan variasi antar kelompok yang cukup konsisten, sehingga memungkinkan dilakukannya analisis deskriptif dan uji beda untuk menilai perbedaan kadar TGF- β antar kelompok perlakuan.

Hasil pengukuran kadar TGF- β menggunakan ELISA (Tabel 5.3) menunjukkan rerata $\pm$ simpangan baku pada masing-masing kelompok, yaitu K1 $802,06 \pm 37,87$ ng/L, K2 $654,83 \pm 23,72$ ng/L, K3 $734,89 \pm 18,02$ ng/L, K4 $626,81$

$\pm 16,97$ ng/L, dan K5 $552,36 \pm 32,68$ ng/L. Seluruh nilai tersebut merujuk pada keluaran laboratorium yang sama untuk marker TGF- β pada jaringan kulit Rerata kadar TGF- β tertinggi terdapat pada K1 dan terendah pada K5. Rincian rerata, simpangan baku, uji normalitas, uji homogenitas, serta uji beda antar kelompok disajikan pada Tabel 5.3.

Tabel 5.3 Hasil Pemeriksaan Kadar TGF- β , Uji *Shapiro-Wilk*, *Levene's test*, *Kruskal-Wallis* dan Uji Beda Antar Kelompok

Kelompok Perlakuan	Rerata $\pm$ SD	<i>Shapiro-Wilk</i>	<i>p value</i>	
			<i>Levene test</i>	<i>Kruskal-Wallis</i>
K1 Sehat	802,06 $\pm$ 37,87	0,259		
K2 Kontrol negatif	641,62 $\pm$ 31,66	0,766		
K3 Kontrol positif	735,74 $\pm$ 21,68	0,398		
K4 Kombucha 10%	611,76 $\pm$ 17,11	0,029		
K5 Kombucha 20%	552,36 $\pm$ 32,68	0,026		
			0,050	<0,001

Keterangan:

Shapiro-Wilk = Distribusi normal ($p > 0,05$)

Levene Test = Data homogen ($p > 0,05$)

Kruskal-Wallis = Terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($p < 0,05$)

Uji normalitas *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa K1, K2, dan K3 memiliki nilai $p > 0,05$, sedangkan K4 dan K5 menunjukkan $p < 0,05$, sehingga asumsi normalitas tidak terpenuhi pada sebagian kelompok. Selain itu, uji homogenitas varians (*Levene*) berada pada batas signifikansi, yang semakin menguatkan

pertimbangan untuk menggunakan pendekatan nonparametrik pada analisis komparatif antar kelompok. Oleh karena itu, uji beda kadar TGF- β antar lima kelompok dilakukan menggunakan *Kruskal-Wallis*. Hasil *Kruskal-Wallis* menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antar kelompok penelitian ($p < 0,001$), yang mengindikasikan bahwa distribusi kadar TGF- β setidaknya berbeda pada dua kelompok. Sebagai tindak lanjut untuk mengidentifikasi pasangan kelompok yang berbeda bermakna, dilakukan uji *Mann-Whitney* pada perbandingan berpasangan, dengan hasil disajikan pada Tabel 5.4.

Tabel 5.4 Hasil Uji Lanjutan *Mann-Whitney* Kadar TGF- β antar Kelompok

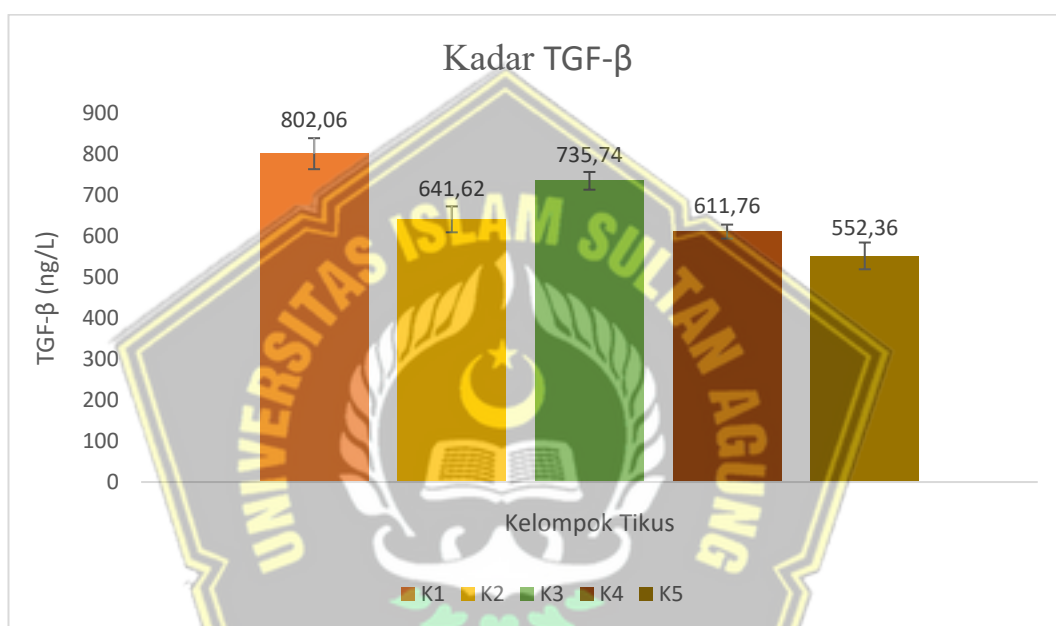
Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5
K1	-	0,002*	0,004*	0,002*	0,002*
K2		-	0,002*	0,093	0,002*
K3			-	0,002*	0,002*
K4				-	0,002*
K5					-

Keterangan: *Bermakna $p < 0,05$

Secara umum, sebagian besar pasangan kelompok menunjukkan perbedaan bermakna. Pengecualian utama tampak pada perbandingan K2 dengan K4 yang tidak menunjukkan perbedaan signifikan, sedangkan pasangan lainnya memperlihatkan perbedaan yang bermakna, termasuk perbedaan K1 terhadap seluruh kelompok, serta perbedaan K3 terhadap K2, K4, dan K5.

Secara keseluruhan, hasil pemeriksaan TGF- β memperlihatkan adanya perbedaan bermakna antar kelompok penelitian, dengan kecenderungan kadar tertinggi pada kelompok sehat (K1), diikuti kontrol positif (K3), kemudian kontrol

negatif (K2) dan Kombucha 10% (K4), serta kadar terendah pada Kombucha 20% (K5). Temuan uji beda (ANOVA dan *Kruskal-Wallis*) menunjukkan perbedaan antar kelompok, dan uji lanjut menegaskan bahwa sebagian besar pasangan kelompok berbeda bermakna, dengan pengecualian perbandingan K2 dan K4 yang tidak signifikan.



Gambar 5.4 Rata-rata Kadar TGF-β

5.2 Pembahasan

Penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh krim ekstrak kombucha terhadap kadar TNF- α dan TGF- β pada tikus model *xerosis-like* sebagai indikator modulasi inflamasi dan remodeling jaringan. Pada penelitian ini, kondisi kulit *xerosis-like* berhasil diinduksi. Hal ini berdasarkan hasil observasi menunjukkan bahwa sebelum induksi (hari ke-0) kulit tikus tampak normal, halus, dan lembap, sedangkan setelah induksi (hari ke-9) tikus pada kelompok tanpa terapi (K2) mengalami kulit kering yang kasar, tampak kusam dengan skuama putih tebal, serta

kemerahan (eritema). Perubahan morfologi ini sesuai dengan karakteristik iritasi kimia akibat paparan surfaktan kuat seperti SLS, yang mampu melarutkan lipid antar sel di stratum korneum dan menyebabkan denaturasi protein struktural di lapisan kulit terluar. Akibatnya, fungsi *barrier* kulit menurun, kehilangan air melalui kulit (*transepidermal water loss* atau TEWL) meningkat, dan kulit menjadi dehidrasi. Pelepasan sel-sel kulit mati (korneosit) pun menjadi tidak teratur, yang secara klinis tampak sebagai sisik atau *deskuamasi*. Kerusakan sawar ini memicu respons lanjutan berupa masuknya iritan lebih dalam ke kulit dan aktivasi sistem imun bawaan; mediator-mediator proinflamasi dilepaskan dan sel-sel radang direkrut ke area tersebut. Hal ini menjelaskan mengapa secara histologis jaringan kulit K2 pasca-induksi SLS menampilkan pengelupasan epidermis (skuama) disertai infiltrasi sel inflamasi di dermis tingkat ringan-sedang, sedangkan jaringan kulit kontrol sehat (K1) tetap dalam batas normal. Perlu dicatat bahwa lesi iritan biasanya bersifat fokal, sehingga kepadatan sel radang dapat bervariasi antar area kulit. Temuan ini menegaskan bahwa prosedur induksi SLS berhasil menciptakan model *xerosis-like* secara biologis, ditandai dengan gangguan sawar kulit dan tanda-tanda peradangan sesuai yang diharapkan.¹³⁰

Kelompok kontrol negatif K2 merepresentasikan kondisi *xerosis-like* akibat induksi *sodium lauryl sulfate* yang berkaitan dengan gangguan sawar kulit dan stres jaringan. Kadar TNF- α pada K2 tidak menunjukkan perbedaan bermakna dibanding kelompok sehat K1, sedangkan kadar TGF- β pada K2 lebih rendah dan berbeda bermakna dibanding K1. Pola tersebut mengindikasikan bahwa respons inflamasi yang ditangkap oleh TNF- α pada waktu pengambilan sampel tidak berada pada fase

puncak, sementara jalur perbaikan jaringan yang terkait TGF- β masih berada pada kondisi tertekan setelah kerusakan sawar. Interpretasi ini menempatkan TGF- β sebagai penanda yang lebih sensitif untuk membedakan kondisi sehat dan *xerosis-like* pada titik observasi penelitian ini.^{153,154}

Kelompok urea 5% K3 menunjukkan rerata TNF- α lebih tinggi daripada K2 namun tidak berbeda bermakna, sedangkan rerata TGF- β pada K3 lebih tinggi daripada K2 dan berbeda bermakna. Kelompok kombucha 10% K4 menunjukkan rerata TNF- α lebih rendah daripada K2 namun tidak berbeda bermakna, sedangkan rerata TGF- β pada K4 tidak berbeda bermakna dibanding K2. Kelompok kombucha 20% K5 menunjukkan rerata TNF- α lebih tinggi daripada K2 dan rerata TGF- β lebih rendah daripada K2 dengan perbedaan bermakna pada TGF- β . Rangkaian temuan ini menunjukkan bahwa evaluasi efektivitas terapi terhadap kondisi *xerosis-like* lebih informatif ketika K3, K4, dan K5 dibandingkan terhadap K2 sebagai *baseline* penyakit, karena arah perubahan *biomarker* dapat dibaca sebagai respons terhadap intervensi.

Perbandingan terhadap kontrol positif K3 memperlihatkan bahwa kelompok kombucha K4 dan K5 memiliki kadar TNF- α yang lebih rendah dan berbeda bermakna dibanding K3. Temuan tersebut menandakan bahwa kombucha pada kedua konsentrasi cenderung memberikan modulasi inflamasi yang lebih kuat daripada urea pada parameter TNF- α . Perbandingan pada TGF- β memperlihatkan bahwa kelompok K3 berada lebih tinggi daripada K4 dan K5, sehingga urea tampak lebih konsisten mempertahankan aspek respons perbaikan jaringan pada model ini. Secara sederhana, hal ini dapat dijelaskan bahwa urea terutama sebagai agen

humektan dan pendukung pemulihan sawar, sedangkan kombucha cenderung lebih dominan memengaruhi komponen inflamasi sehingga penurunan TNF- α tidak otomatis diikuti peningkatan TGF- β pada fase observasi yang sama.¹⁵⁵

Perbandingan dosis kombucha menunjukkan adanya pengaruh konsentrasi yang jelas antara K4 dan K5. Kelompok kombucha 10% K4 memiliki TNF- α lebih rendah daripada kombucha 20% K5 dengan perbedaan bermakna, sedangkan kelompok kombucha 20% K5 memiliki TGF- β lebih rendah daripada K4 dengan perbedaan bermakna. Temuan tersebut menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi dari 10% menjadi 20% tidak memperbaiki profil *biomarker*, melainkan berkaitan dengan peningkatan TNF- α dan penurunan TGF- β . Mekanisme yang mungkin menjelaskan pola ini adalah peningkatan komponen aktif tertentu pada konsentrasi lebih tinggi yang dapat meningkatkan potensi iritasi subklinis atau stres lokal, sehingga memicu respons inflamasi sekaligus menghambat sinyal *remodeling* yang dimediasi TGF- β .^{156,157}

Krim ekstrak kombucha mengandung berbagai komponen yang secara teoritis memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi, seperti polifenol dan asam organik hasil fermentasi. Proses fermentasi kombucha diketahui dapat meningkatkan kadar senyawa bioaktif tertentu yang membantu mengurangi stres oksidatif. Stres oksidatif sendiri berperan dalam mengaktifkan jalur inflamasi di sel kulit, terutama jalur NF- κ B, yang mengatur produksi sitokin proinflamasi. Dengan demikian, keberadaan antioksidan dalam kombucha dapat membantu menekan aktivasi NF- κ B dan menurunkan pelepasan mediator inflamasi pada kulit yang mengalami iritasi.

Beberapa penelitian *in vitro* mendukung kemungkinan mekanisme tersebut. Dalam kultur sel kulit yang diinduksi peradangan, biofermentasi kombucha dilaporkan dapat menurunkan kadar mediator proinflamasi.¹³⁴ Ini menunjukkan bahwa pada tingkat seluler, kombucha mampu memodulasi respons imun dan menekan sinyal inflamasi. Temuan ini memberikan dasar ilmiah yang sesuai untuk menjelaskan kecenderungan penurunan TNF- α yang diamati pada beberapa kelompok perlakuan. Selain itu, penelitian lain pada fibroblas kulit manusia yang dipaparkan LPS menemukan bahwa fermentasi tanaman dengan kombucha menurunkan kadar IL-1 β dan IL-6, serta meningkatkan IL-10.¹⁵⁸ Meskipun jenis biomarker berbeda, arah perubahannya menunjukkan pola antiinflamasi yang konsisten, ditandai penurunan sitokin proinflamasi dan peningkatan sitokin antiinflamasi. Dengan demikian, kombucha memiliki potensi sebagai agen imunomodulator yang membantu menekan peradangan berlebih.

Meskipun begitu, sebagian besar bukti mekanistik tersebut berasal dari studi laboratorium atau model sel, bukan dari jaringan hewan secara langsung. Dalam konteks penelitian ini, tidak tersedia data mengenai jalur molekuler spesifik yang terjadi setelah pemberian krim kombucha. Pengukuran hanya dilakukan terhadap kadar TNF- α dan TGF- β sebagai keluaran akhir. Oleh karena itu, meskipun penurunan TNF- α pada beberapa kelompok perlakuan dapat dikaitkan dengan efek antiinflamasi kombucha, hubungan ini belum dapat dipastikan tanpa data tambahan. Bisa saja penurunan tersebut berasal dari aktivitas bahan aktif kombucha, namun juga mungkin dipengaruhi oleh variasi individu antar hewan uji. Dengan pertimbangan ini, jika pada suatu kelompok tidak ditemukan perbedaan bermakna

dibanding kontrol, maka hal tersebut sebaiknya diinterpretasikan sebagai tidak adanya pengaruh yang jelas, bukan sebagai bukti bahwa kombinasi tersebut pasti efektif.

Selain itu, perbedaan efek antara dosis kombucha 10% dan 20% menunjukkan bahwa konsentrasi dan karakteristik sediaan juga memengaruhi hasil. Perbedaan dalam pH, kestabilan senyawa, atau kandungan asam organik yang lebih tinggi pada sediaan 20% dapat menimbulkan iritasi ringan atau menghambat penyerapan senyawa aktif. Krim yang lebih pekat juga mungkin memiliki viskositas lebih tinggi yang menghambat difusi bahan ke dalam kulit. Dengan demikian, efektivitas kombucha tidak hanya bergantung pada senyawa aktifnya, tetapi juga sangat dipengaruhi oleh dosis dan formulasi sediaan topikal yang digunakan.¹⁵⁹

Penelitian ini juga menemukan perbedaan TGF- β antar kelompok yang bermakna, tetapi kembali tidak semua pasangan perbandingan berbeda. Secara umum, TGF- β berperan dalam proses perbaikan jaringan dan remodeling, termasuk aktivasi fibroblas dan pengaturan matriks ekstraseluler.¹⁵ Sebuah studi menunjukkan bahwa TGF- β dapat terkait dengan remodeling yang berlebihan bila aktivitasnya terlalu tinggi atau berlangsung lama.¹⁵ Dalam penelitian ini, perbedaan TGF- β dijelaskan sebagai perbedaan sinyal remodeling pada titik observasi, tanpa memberi label nilai yang lebih tinggi atau lebih rendah sebagai kondisi yang lebih baik atau lebih buruk, karena penelitian ini tidak menilai luaran struktural dan fungsional sawar yang dapat menguatkan arah makna biologisnya.¹⁶⁰

Secara keseluruhan, penelitian ini mendukung adanya perubahan TNF- α dan TGF- β antar kelompok pada model *xerosis-like*, dan sebagian kelompok perlakuan

menunjukkan nilai yang lebih rendah dibanding kelompok dengan respons lebih kuat. Namun, hasil yang tidak konsisten antar konsentrasi dan tidak adanya parameter sawar langsung membuat kesimpulan yang paling tepat adalah bahwa krim ekstrak kombucha pada penelitian ini mungkin memodulasi inflamasi dan sinyal remodeling pada titik waktu pengukuran, tetapi besarnya efek tidak merata dan tidak cukup untuk menyatakan pemulihan sawar atau mekanisme spesifik hanya dari $\text{TNF-}\alpha$ dan $\text{TGF-}\beta$.^{140,158,161}

Keterbatasan penelitian ini diantara lain yaitu penelitian hanya menilai efek krim kombucha dalam konsentrasi 10% dan 20%, sehingga penarikan kesimpulan hubungan antara konsentrasi dengan efektivitas krim terhadap perbaikan xerosis sangat minim. Frekuensi pemberian perlakuan yang minim juga mengakibatkan efektivitas krim kombucha pada biomarker $\text{TNF-}\alpha$ dan $\text{TGF-}\beta$ menjadi kurang optimal. Selain itu, penelitian ini juga menggunakan model xerosis akut sehingga efektivitas krim kombucha pada kondisi xerosis pada model xerosis kronis belum dapat dinilai.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Pemberian krim ekstrak kombucha terbukti berpengaruh terhadap kadar TNF- α dan TGF- β pada tikus model *xerosis-like*
2. Pemberian krim ekstrak kombucha berpengaruh terhadap kadar TNF- α pada tikus model *xerosis-like*
3. Pemberian krim ekstrak kombucha berpengaruh terhadap kadar TGF- β pada tikus model *xerosis-like*
4. Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar TNF- α antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada tikus model *xerosis-like*
5. Terdapat perbedaan yang bermakna kadar TGF- β antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan pada tikus model *xerosis-like*

6.1 Saran

1. Menggunakan krim ekstrak kombucha pada konsentrasi yang lebih rendah atau dengan rentang konsentrasi yang lebih bervariasi pada penelitian selanjutnya untuk mengetahui konsentrasi yang dapat meminimalkan potensi iritasi dan memperoleh efek optimal terhadap ekspresi TNF- α dan TGF- β .

2. Melakukan perlakuan topikal dengan frekuensi yang lebih sering untuk menilai efek krim ekstrak kombucha terhadap fungsi sawar kulit, modulasi inflamasi, dan hidrasi kulit.
3. Menggunakan model xerosis kronis agar efektivitas perlakuan dapat dinilai pada kondisi klinis yang lebih lama.



DAFTAR PUSTAKA

1. Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, et al. Diagnosis and treatment of xerosis cutis – a position paper. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2019;17(S7):3-33. doi:10.1111/ddg.13906
2. Tončić RJ, Kezić S, Hadžavdić SL, Marinović B. Skin barrier and dry skin in the mature patient. *Clin Dermatol*. 2018;36:109-115. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.10.002
3. Amin R, Lechner A, Vogt A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Molecular characterization of xerosis cutis: A systematic review. *PLoS One. Public Library of Science*. 2021;16(12 December). doi:10.1371/journal.pone.0261253
4. Kim YH, Lee SJ, Kim HS, et al. Attenuation of Subclinical TNF- α Signalling in Xerotic Skin by AIMP-1 Derived Peptide Containing Moisturiser Leads to Skin Barrier Recovery. *Exp Dermatol*. 2025;34(12). doi:10.1111/exd.70183
5. Franzke CW, Cobzaru C, Triantafyllopoulou A, et al. Epidermal ADAM17 maintains the skin barrier by regulating EGFR ligand-dependent terminal keratinocyte differentiation. *Journal of Experimental Medicine*. 2012;209(6):1105-1119. doi:10.1084/jem.20112258
6. Tran QT, Kennedy LH, Carrion SL, et al. EGFR regulation of epidermal barrier function. *Physiol Genomics*. 2012;44(8):455-469. doi:10.1152/physiolgenomics.00176.2011
7. Zirwas MJ, Stechschulte SA. Moisturizer allergy: diagnosis and management. *PubMed*. 2008;1:38-44.
8. Koch W, Zagórska J, Marzec Z, Kukula-Koch W. Applications of tea (*Camellia sinensis*) and its active constituents in cosmetics. *Molecules. MDPI AG*. 2019;24(23). doi:10.3390/molecules24234277
9. Zheng XQ, Zhang XH, Gao HQ, et al. Green Tea Catechins and Skin Health. *Antioxidants. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. 2024;13(12). doi:10.3390/antiox13121506
10. Fluhr JW, Alexis AF, Andriessen A, et al. A global perspective on the treatment and maintenance of mature skin using gentle cleansers and moisturizers. *Int J Dermatol. John Wiley and Sons Inc*. 2024;63(12):1676-1684. doi:10.1111/ijd.17375
11. Mekić S, Jacobs LC, Gunn DA, et al. Prevalence and determinants for xerosis cutis in the middle-aged and elderly population: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):963-969.e2. doi:10.1016/j.jaad.2018.12.038
12. Mawardi P, Oktavriana T, Murastami A, et al. *Profile of Skin Diseases in The Ederley at Nursing House Surakarta*. 2025.

13. Patel GA, Ragi G, Lambert WC, Schwartz RA. Skin Disease and Old Age. In: *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. Elsevier Ltd; 2010:801-809. doi:10.1016/B978-1-4160-6231-8.10095-9
14. Qu R, Chen X, Hu J, et al. Ghrelin protects against contact dermatitis and psoriasiform skin inflammation by antagonizing TNF- α /NF- κ B signaling pathways. *Sci Rep*. 2019;9(1). doi:10.1038/s41598-018-38174-2
15. Pakyari M, Farrokhi A, Maharlooei MK, Ghahary A. Critical Role of Transforming Growth Factor Beta in Different Phases of Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013;2(5):215-224. doi:10.1089/wound.2012.0406
16. Deng Z, Fan T, Xiao C, et al. TGF- β signaling in health, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther. Springer Nature*. 2024;9(1). doi:10.1038/s41392-024-01764-w
17. Paul AK, Lim CL, Apu MAI, et al. Are Fermented Foods Effective against Inflammatory Diseases? *Int J Environ Res Public Health. MDPI*. 2023;20(3). doi:10.3390/ijerph20032481
18. Cardoso RR, Moreira L de PD, de Campos Costa MA, et al. Kombuchas from green and black teas reduce oxidative stress, liver steatosis and inflammation, and improve glucose metabolism in Wistar rats fed a high-fat high-fructose diet. *Food Funct*. 2021;12:10813-10827. doi:10.1039/d1fo02106k
19. Lacerda UV, da Costa CVP, Cardoso RR, et al. Antioxidant, Antiproliferative, Antibacterial, and Antimalarial Effects of Phenolic-Rich Green Tea Kombucha. *Beverages*. 2025;11(1). doi:10.3390/beverages11010007
20. Pakravan N, Mahmoudi E, Hashemi SA, et al. Cosmeceutical effect of ethyl acetate fraction of Kombucha tea by intradermal administration in the skin of aged mice. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(6):1216-1224. doi:10.1111/jocd.12453
21. Fraiz GM, Bonifácio DB, Lacerda UV, et al. Green Tea Kombucha Impacts Inflammation and Salivary Microbiota in Individuals with Excess Body Weight: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2024;16(18). doi:10.3390/nu16183186
22. Rajaei S, Douidi M, Setorki M, Ahadi AM. Clinical and histopathological effects of ointment prepared from kombucha floating cellulose layer on wound healing and the activity of matrix metalloproteinase 1 in diabetic rats. *Research Results in Pharmacology*. 2022;8(3):9-18. doi:10.3897/rpharmacology.8.81288
23. Vázquez-Cabral BD, Larrosa-Pérez M, Gallegos-Infante JA, et al. Oak kombucha protects against oxidative stress and inflammatory processes. *Chem Biol Interact*. 2017;272:1-9. doi:10.1016/j.cbi.2017.05.001
24. Iwai M, Nakaoji K, Hamada K, et al. Correlations Between Serum Cytokine Levels and the Use of a Moisturizer in Elderly Women in

- Accordance with the Improvement of Objective and Subjective Skin Condition. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024;17:237-246. doi:10.2147/CCID.S440336
25. Ho M, Nguyen HN, Van Hoang M, et al. Altered skin microbiome, inflammation, and JAK/STAT signaling in Southeast Asian ichthyosis patients. *Hum Genomics*. 2024;18(1). doi:10.1186/s40246-024-00603-x
 26. Wang Z, Man MQ, Li T, Elias PM, Mauro TM. Aging-associated alterations in epidermal function and their clinical significance. *Aging (Albany NY)*. 2020;12:5551-5565. doi:10.18632/aging.102946
 27. Rengganis I, Baratawidjaja KG. *Imunologi dasar*. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2018.
 28. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: Molecular and cellular mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*. Nature Publishing Group. 2007;127(3):514-525. doi:10.1038/sj.jid.5700701
 29. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 10th ed. Elsevier; 2020.
 30. Pocino K, Carnazzo V, Stefanile A, et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Ally and Enemy in Protean Cutaneous Sceneries. *Int J Mol Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. 2024;25(14). doi:10.3390/ijms25147762
 31. Albanesi C, Madonna S, Gisondi P, Girolomoni G. The interplay between keratinocytes and immune cells in the pathogenesis of psoriasis. *Front Immunol. Frontiers Media S.A.* 2018;9(JUL). doi:10.3389/fimmu.2018.01549
 32. Ågren MS, Schnabel R, Christensen LH, Mirastschijski U. Tumor necrosis factor- α -accelerated degradation of type I collagen in human skin is associated with elevated matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 ex vivo. *Eur J Cell Biol*. 2015;94(1):12-21. doi:10.1016/j.ejcb.2014.10.001
 33. Mavrogonatou E, Konstantinou A, Kletsas D. Long-term exposure to TNF- α leads human skin fibroblasts to a p38 MAPK- and ROS-mediated premature senescence. *Biogerontology*. 2018;19(3-4):237-249. doi:10.1007/s10522-018-9753-9
 34. Piipponen M, Li D, Landén NX. The immune functions of keratinocytes in skin wound healing. *Int J Mol Sci. MDPI AG*. 2020;21(22):1-26. doi:10.3390/ijms21228790
 35. TNF Signaling Pathway | Thermo Fisher Scientific - US. Preprint posted online 2025. <https://www.thermofisher.com/id/en/home/life-science/antibodies/antibodies-learning-center/antibodies-resource-library/cell-signaling-pathways/tnf-signaling-pathway.html>
 36. Danso MO, Van Drongelen V, Mulder A, et al. TNF- α and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin

- equivalents. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014;134(7):1941-1950. doi:10.1038/jid.2014.83
37. Raziyeve K, Kim Y, Zharkinkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of acute and chronic wound healing. *Biomolecules. MDPI AG*. 2021;11(5). doi:10.3390/biom11050700
 38. Horie I, Maeda M, Yokoyama S, et al. Tumor necrosis factor- α decreases aquaporin-3 expression in DJM-1 keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;387(3):564-568. doi:10.1016/j.bbrc.2009.07.077
 39. Iwai M, Nakaoji K, Hamada K, et al. Correlations Between Serum Cytokine Levels and the Use of a Moisturizer in Elderly Women in Accordance with the Improvement of Objective and Subjective Skin Condition. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024;17:237-246. doi:10.2147/CCID.S440336
 40. 7 STLV 12 N. TNF- α Inhibitors in Dermatology. Preprint posted online September 2007. <https://www.skintherapyletter.com/psoriatic-arthritis/tnf-a-inhibitors/>
 41. Segaert S, Hermans C. Clinical Signs, Pathophysiology and Management of Cutaneous Side Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Am J Clin Dermatol. Springer International Publishing*. 2017;18(6):771-787. doi:10.1007/s40257-017-0296-7
 42. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Denis Alexander H, Ross OA. Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol. Frontiers Media S.A*. 2018;9(APR). doi:10.3389/fimmu.2018.00586
 43. Agrawal R, Hu A, Bollag WB. The Skin and Inflamm-Aging. *Biology (Basel). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. 2023;12(11). doi:10.3390/biology12111396
 44. Ni Q, Zhang P, Li Q, Han Z. Oxidative Stress and Gut Microbiome in Inflammatory Skin Diseases. *Front Cell Dev Biol. Frontiers Media S.A*. 2022;10. doi:10.3389/fcell.2022.849985
 45. Xu F, Zhang C, Graves DT. Abnormal cell responses and role of TNF- α in impaired diabetic wound healing. *Biomed Res Int*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/754802
 46. Jang DI, Lee AH, Shin HY, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (Tnf- α) in autoimmune disease and current tnf- α inhibitors in therapeutics. *Int J Mol Sci. MDPI AG*. 2021;22(5):1-16. doi:10.3390/ijms22052719
 47. Han HS, Seok J, Park KY. Air Pollution and Skin Diseases. *Ann Dermatol. Korean Dermatological Association*. 2025;37(2):53-67. doi:10.5021/ad.24.159
 48. Lebre MC, Van Der Aar AMG, Van Baarsen L, et al. Human keratinocytes express functional toll-like receptor 3, 4, 5, and 9. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007;127(2):331-341. doi:10.1038/sj.jid.5700530

49. Fan Y, Gu R, Zhang R, et al. Protective effects of extracts from *Acer truncatum* leaves on SLS-induced HaCaT cells. *Front Pharmacol*. 2023;14. doi:10.3389/fphar.2023.1068849
50. Hermendy BE, Pawarti DR. The role of transforming growth factor beta (tgf- β) on rhinitis allergy. Preprint posted online August 2017. [https://journal.unair.ac.id/THTKL@the-role-of-tranforming-growth-factor-beta-\(tgf-%CE%B2\)-on-rhinitis-allergy-article-12044-media-43-category-3.html](https://journal.unair.ac.id/THTKL@the-role-of-tranforming-growth-factor-beta-(tgf-%CE%B2)-on-rhinitis-allergy-article-12044-media-43-category-3.html)
51. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology*. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania Elsevier; 2018.
52. Oshimori N, Fuchs E. The harmonies played by TGF- β in stem cell biology. *Cell Stem Cell*. 2012;11(6):751-764. doi:10.1016/j.stem.2012.11.001
53. Tyasasmaya T, Adji D, Fakultas Kedokteran Hewan M, et al. *Peranan Transforming Growth Factor β -1 (TGF β -1) Dalam Perkembangan Penyakit Jantung Akibat Induksi Diet Lemak Tinggi The Role of Transforming Growth Factor β -1 (TGF β -1) in The Development of Heart Disease Caused by Induction of High Lipid Diet 1 2*.
54. Smith V, Osianlis T, Vollenhoven B. A review of luteinizing hormone and its role in ovarian reserve testing. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. Published online 2014;11-18. doi:10.5455/2320-1770.ijrcog20140302
55. Islam Y, Aboulghar MM, Alebrashy AED, Abdel-Aziz O. The value of different ovarian reserve tests in the prediction of ovarian response in patients with unexplained infertility. *Middle East Fertil Soc J*. 2016;21(2):69-74. doi:10.1016/j.mefs.2015.08.005
56. Deng Z, Fan T, Xiao C, et al. TGF- β signaling in health, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. Springer Nature. 2024;9(1). doi:10.1038/s41392-024-01764-w
57. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AKL, Flavell RA. Transforming growth factor- β regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:99-146. doi:10.1146/annurev.immunol.24.021605.090737
58. Malaha N, Sartika D, Pannyiwi R, Zakiah V, Star Billionaires Klub P. *EFEKTIFITAS SEDIAAN BIOSPRAY REVOLUTIK TERHADAP EKSPRESI SITOKIN TRANSFORMING GROWTH FACTOR-B (TGF-B) DALAM PROSES PENYEMBUHAN LUKA*. Vol 2. 2023.
59. Varga J, Rosenbloom J, Jimenez SA. Transforming growth factor β (TGF β) causes a persistent increase in steady-state amounts of type I and type III collagen and fibronectin mRNAs in normal human dermal fibroblasts. *Biochemical Journal*. 1987;247:597-604. doi:10.1042/bj2470597
60. Puspita Sari W, Meligasari Gaya dr L, Galih Irianto dr M, Karima N. *Managemen Topikal Anti-Aging Pada Kulit*. 2019.
61. Technology CS. Cell Signaling Technology (CST): Antibodies, Reagents, Proteomics, Kits and Consumables. Preprint posted online

2025. https://www.cellsignal.com/pathways/tgf-beta-signaling-pathway?srsId=AfmBOoqs-GXUH1PpXqQGjjoJXKWKSFedPD2zd46aZX3yUY3_c9ql8h8a
62. Sarret Y, Woodley DT, Grigsby K, Wynn K, O'Keefe EJ. Human Keratinocyte Locomotion: The Effect of Selected Cytokines. *Journal of Investigative Dermatology*. 1992;98:12-16. doi:10.1111/1523-1747.ep12493517
 63. Sanders YY, Cui Z, Le Saux CJ, et al. SMAD-independent down-regulation of caveolin-1 by TGF- β : Effects on proliferation and survival of myofibroblasts. *PLoS One*. 2015;10(2). doi:10.1371/journal.pone.0116995
 64. Peng D, Fu M, Wang M, Wei Y, Wei X. Targeting TGF- β signal transduction for fibrosis and cancer therapy. *Mol Cancer. BioMed Central Ltd*. 2022;21(1). doi:10.1186/s12943-022-01569-x
 65. Kim KK, Sheppard D, Chapman HA. TGF- β 1 signaling and tissue fibrosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(4). doi:10.1101/cshperspect.a022293
 66. Wu L, Xia YP, Roth SI, Gruskin E, Mustoe TA. *Animal Model Transforming Growth Factor-1 Fails to Stimulate Wound Healing and Impairs Its Signal Transduction in an Aged Ischemic Ulcer Model Importance of Oxygen and Age*. Vol 154. 1999.
 67. Liarte S, Bernabé-García Á, Nicolás FJ. Role of TGF- β in Skin Chronic Wounds: A Keratinocyte Perspective. *Cells. NLM (Medline)*. 2020;9(2). doi:10.3390/cells9020306
 68. Sharifi-Rad M, Anil Kumar N V., Zucca P, et al. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Front Physiol. Frontiers Media S.A.* 2020;11. doi:10.3389/fphys.2020.00694
 69. Unuofin JO, Lebelo SL. Antioxidant Effects and Mechanisms of Medicinal Plants and Their Bioactive Compounds for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: An Updated Review. *Oxid Med Cell Longev. Hindawi Limited*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/1356893
 70. Panizo S, Martínez-Arias L, Alonso-Montes C, et al. Fibrosis in chronic kidney disease: Pathogenesis and consequences. *Int J Mol Sci. MDPI AG*. 2021;22(1):1-19. doi:10.3390/ijms22010408
 71. Vardakostas D, Moustogiannis A, Garoufalia Z, et al. Expression of Tissue Remodeling- and Inflammation-Related Factors During the Wound-Healing Process in Humans. *J Pers Med*. 2025;15(1). doi:10.3390/jpm15010014
 72. Eom YW, Hong JE, Jung PY, et al. TGF- β expressed by M2 macrophages promotes wound healing by inhibiting TSG-6 expression by mesenchymal stem cells. Preprint posted online December 18, 2024. doi:10.1101/2024.12.17.629006
 73. Lee HJ, Kim M. Skin Barrier Function and the Microbiome. *Int J Mol Sci. MDPI*. 2022;23(21). doi:10.3390/ijms232113071

74. Khairunnisa A, Latifasari N, Dyah Kurniawati A. *KOMBUCHA DAN SIFAT FUNGSIONALNYA: STUDI PUSTAKA [Kombucha and Its Functional Properties: A Review]*. Vol 9. JSTP.
75. Zubaidah E, Effendi FD, Afgani CA. Kombucha. Preprint posted online 2022. <https://books.google.co.id/books?hl=id&lr=&id=yOquEAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Kombucha:+Mikrobiologi>
76. Onsun B, Toprak K, Sanlier N. Kombucha Tea: A Functional Beverage and All its Aspects. *Curr Nutr Rep. Springer*. 2025;14(1). doi:10.1007/s13668-025-00658-9
77. Ojo AO, de Smidt O. Microbial Composition, Bioactive Compounds, Potential Benefits and Risks Associated with Kombucha: A Concise Review. *Fermentation. MDPI*. 2023;9(5). doi:10.3390/fermentation9050472
78. de Oliveira ÍACL, Rolim VA de O, Gaspar RPL, Rossini DQ, de Souza R, Bogsan CSB. The Technological Perspectives of Kombucha and Its Implications for Production. *Fermentation. MDPI*. 2022;8(4). doi:10.3390/fermentation8040185
79. de Miranda JF, Ruiz LF, Silva CB, et al. Kombucha: A review of substrates, regulations, composition, and biological properties. *J Food Sci. John Wiley and Sons Inc*. 2022;87(2):503-527. doi:10.1111/1750-3841.16029
80. Anantachoke N, Duangrat R, Sutthiphatkul T, Ochaikul D, Mangmool S. Kombucha Beverages Produced from Fruits, Vegetables, and Plants: A Review on Their Pharmacological Activities and Health Benefits. *Foods. MDPI*. 2023;12(9). doi:10.3390/foods12091818
81. Kruk M, Trzaskowska M, Ścibisz I, Pokorski P. Application of the “scoby” and kombucha tea for the production of fermented milk drinks. *Microorganisms. MDPI*. 2021;9(1):1-17. doi:10.3390/microorganisms9010123
82. Antolak H, Piechota D, Kucharska A. Kombucha tea—A double power of bioactive compounds from tea and symbiotic culture of bacteria and yeasts (SCOBY). *Antioxidants. MDPI*. 2021;10(10). doi:10.3390/antiox10101541
83. Firdaus S, Indah A, Isnaini L, Aminah S. “Review” Teh Kombucha Sebagai Minuman Fungsional Dengan Berbagai Bahan Dasar Teh “Review” Kombucha Tea As A Functional Beverage With Various Tea Bases. <http://prosiding.unimus.ac.id>
84. Nurhayati N, Yuwanti S, Urbahillah A. KARAKTERISTIK FISILOGI DAN SENSORI KOMBUCHA CASCARA (KULIT KOPI RANUM). *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*. 2020;31(1):38-49. doi:10.6066/jtip.2020.31.1.38
85. Puspita D. Isolasi, Identifikasi dan Uji Produksi Yeast yang Diisolasi Dari Nira Kelapa. *Biosfer : Jurnal Biologi dan Pendidikan Biologi*. 2020;5:1-5. doi:10.23969/biosfer.v5i1.2395

86. Achmad Naufal, Harini N, Nuriza Putri D. Karakteristik Kimia dan Sensori Minuman Instan Kombucha dari Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Berdasarkan Konsentrasi Gula dan Lama Fermentasi. *Food Technology and Halal Science Journal*. 2023;5(2):137-153. doi:10.22219/fths.v5i2.21556
87. Teknologi Hasil Perikanan J, Hotmaria Simanjuntak D, Dwita Lestari Jurusan Teknologi Hasil Perikanan Fakultas Pertanian S. Karakteristik Kimia dan Aktivitas Antioksidan Kombucha dari Tumbuhan Apu-apu (*Pistia stratiotes*) Selama Fermentasi. 2016;5(2):123-133.
88. Puspaningrum DHD, Sumadewi NLU, Sari NKY. Karakteristik Kimia dan Aktivitas Antioksidan Selama Fermentasi Kombucha Cascara Kopi Arabika (*Coffea arabica* L.) Desa Catur Kabupaten Bangli. *Jurnal Sains dan Edukasi Sains*. 2022;5(2):44-51. doi:10.24246/juses.v5i2p44-51
89. Parhusip AJN, Setiawan C, Effendi VP, Studi P, Pangan T. *AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DAN KADAR KAFEIN KOMBUCHA KOPI [ANTIOXIDANT ACTIVITY AND CAFFEINE CONTENT OF COFFEE KOMBUCHA]*. Vol 6. 2022.
90. Mousavi SM, Hashemi SA, Zarei M, et al. Recent Progress in Chemical Composition, Production, and Pharmaceutical Effects of Kombucha Beverage: A Complementary and Alternative Medicine. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. Hindawi Limited*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/4397543
91. Rosado C, Tokunaga VK, Sauce R, et al. Another reason for using caffeine in dermocosmetics: Sunscreen adjuvant. *Front Physiol*. 2019;10(MAY). doi:10.3389/fphys.2019.00519
92. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MCB, Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev. Hindawi Limited*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/7432797
93. Kesuma Sayuti I, Yenrina R. *Antioksidan Alami Dan Sintetik*. 2015.
94. Huang W, Yang L, Lv QZ, et al. *Current State of Knowledge on the Antioxidant Effects and Mechanisms of Action of Polyphenolic Compounds Classification of Polyphenolic Compounds and an Overview of Their Biological Functions*. Vol 16.
95. Abaci N, Senol Deniz FS, Orhan IE. Kombucha – An ancient fermented beverage with desired bioactivities: A narrowed review. *Food Chem X*. 2022;14. doi:10.1016/j.fochx.2022.100302
96. Kitwetcharoen H, Phung LT, Klanrit P, et al. Kombucha Healthy Drink—Recent Advances in Production, Chemical Composition and Health Benefits. *Fermentation. MDPI*. 2023;9(1). doi:10.3390/fermentation9010048
97. Wang K, Gan X, Tang X, Wang S, Tan H. Determination of d-saccharic acid-1,4-lactone from brewed kombucha broth by high-performance capillary electrophoresis. *J Chromatogr B Analyt*

- Technol Biomed Life Sci.* 2010;878(3-4):371-374. doi:10.1016/j.jchromb.2009.12.003
98. Natakankitkul S, Sirisa-Ard P, Bovonsombut S, Kitipornchai C, Kiatkarun S. *Determination of D-Saccharic Acid-1,4-Lactone (DSL) in Fermentation Tea (Kombucha) by Capillary Electrophoresis.* www.natpro5.psu.ac.th1
 99. Su J, Tan Q, Wu S, et al. Administration of turmeric kombucha ameliorates lipopolysaccharide-induced sepsis by attenuating inflammation and modulating gut microbiota. *Front Microbiol.* 2024;15. doi:10.3389/fmicb.2024.1452190
 100. Gade A, Matin T, Rubenstein R. *Xeroderma.* StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2025. <http://europepmc.org/books/NBK565884>
 101. Oakley A, Hon A. Dry skin | DermNet NZ. <https://dermnetnz.org/topics/dry-skin>. 2022. <https://dermnetnz.org/topics/dry-skin>
 102. Barcelos RCS, de Mello-Sampayo C, Antoniazzi CTD, et al. Oral supplementation with fish oil reduces dryness and pruritus in the acetone-induced dry skin rat model. *J Dermatol Sci.* 2015;79:298-304. doi:10.1016/j.jdermsci.2015.06.015
 103. Bioderma. Xerosis cutis: definition, causes & treatments. Preprint posted online August 2025. <https://www.bioderma.us/en/expert-advice/normal-dry-to-atopic-skin/xerosis-cutis-definition-causes-treatments.html>
 104. American Skin Association. Dry Skin | American Skin Association. <https://www.americanskin.org/resource/dryskin.php>. 2020. <https://www.americanskin.org/resource/dryskin.php>
 105. 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;223:260-265. doi:10.1159/000334631
 106. Thyssen JP, Godoy-Gijon E, Elias PM. Ichthyosis vulgaris: The filaggrin mutation disease. *British Journal of Dermatology.* 2013;168(6):1155-1166. doi:10.1111/bjd.12219
 107. Fathi R, Dugdale DC. Contact dermatitis: MedlinePlus Medical Encyclopedia. Preprint posted online August 2023. <https://medlineplus.gov/ency/article/000869.htm>
 108. Bianti M. *CONTINUING MEDICAL EDUCATION Akreditasi PB IDI-2 SKP Kulit Kering Pada Usia Lanjut.* Vol 43. <http://www.rejuvenateyurskin.co.uk>
 109. Skin Matters: Xerosis and Pruritus in Elderly Patients, Part 1. Preprint posted online August 2006. <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/wmp/content/xerosis-and-pruritus-elderly-patients-part-1>
 110. Yao D, Gong X, Ma Y, Gong T, Wang G. The prevalence and interventions of xerosis cutis among older adults: A systematic review

- and meta-analysis. *Geriatr Nurs (Minneap)*. 2023;54:219-228. doi:<https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2023.09.018>
111. Anggraini DI, Rihatmadja R, Yusharyahya SN. Comparison between Moisturizing Cream Containing 10% Urea and 10% Lanolin in Petrolatum in Skin Hydration Improvement among Elderly. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2020;13(3):1513-1521. doi:10.13005/bpj/2025
 112. Klinik Pramudia - Berita. Preprint posted online 2019. <https://pramudia.co.id/index.php/ViewBerita/berita/60/UFJVUklUVVMgU0VSSU5HIERJQUxBTUKgUEFSQSBMQU5TSUEsIEJBR0FJTUFOQSBUSU5HS0FUIEtFUEFSQUhBTk5ZQT8=>
 113. Goyal A, Raina S, Kaushal S, Mahajan V, Sharma N. Pattern of cutaneous manifestations in diabetes mellitus. *Indian J Dermatol*. 2010;55(1):39-41. doi:10.4103/0019-5154.60349
 114. Tan ST, Santoso AH, Nathaniel F, et al. KEGIATAN PENGABDIAN MASYARAKAT DALAM RANGKA EDUKASI DAN SKRINING GULA DARAH DAN ANEMIA DALAM RANGKA MENJAGA KESEHATAN HIDRASI KULIT. *Communnity Development Journal*. 2023;4(4).
 115. Dwiyana RF, Tsaqilah L, Sukesu L, et al. Characteristics of Xerosis, Pruritus, and Pallor in Stage 5 Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Hemodialysis at Dr. Hasan Sadikin General Hospital, Bandung. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2023;16:2613-2621. doi:10.2147/CCID.S418776
 116. Verduzco HA, Shirazian S. Chronic kidney disease-associated pruritus: new insights into diagnosis, pathogenesis and management. *Kidney Int Rep*. 2020;5. doi:10.1016/j.ekir.2020.04.027
 117. Barco D, Giménez-Arnau A. Xerosis: a dysfunction of the epidermal barrier. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:671-682. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19087805/>
 118. Del JQ, Kircik L. Skin 101: Understanding the Fundamentals of Skin Barrier Physiology-Why is This Important for Clinicians? *PubMed*. 2025;18:7-15.
 119. Hänel KH, Cornelissen C, Lüscher B, Baron JM. Cytokines and the skin barrier. *Int J Mol Sci*. 2013;14(4):6720-6745. doi:10.3390/ijms14046720
 120. Yang B, Lv C, Ye L, et al. Stratum corneum hydration inversely correlates with certain serum cytokine levels in the elderly, possibly contributing to inflammaging. *Immunity and Ageing. BioMed Central Ltd*. 2023;20(1). doi:10.1186/s12979-023-00331-1
 121. Prud'homme GJ. Pathobiology of transforming growth factor β in cancer, fibrosis and immunologic disease, and therapeutic considerations. *Laboratory Investigation. Nature Publishing Group*. 2007;87(11):1077-1091. doi:10.1038/labinvest.3700669

122. Ogami T, Tamura Y, Toss K, et al. MAB21L4 regulates the TGF- β -induced expression of target genes in epidermal keratinocytes. *J Biochem.* 2022;171(4):399-410. doi:10.1093/jb/mvab141
123. Murphy GF. Aging Skin: A Dermatitis To Which All Flesh Is Heir? *J Cutan Pathol.* Published online August 2025. doi:10.1111/cup.14756
124. Krisanti RIA, Wanandi SI, Wuyung PE, Hoemardani ASD. Effect of narrowband ultraviolet B (311 nm) exposure on skin carcinogenesis in Wistar rats. *J Adv Vet Anim Res.* 2024;11(4):1104-1112. doi:10.5455/javar.2024.k861
125. Takeuchi H, Mano Y, Terasaka S, et al. Usefulness of Rat Skin as a Substitute for Human Skin in the in Vitro Skin Permeation Study. *Experimental animals / Japanese Association for Laboratory Animal Science.* 2011;60:373-384. doi:10.1538/expanim.60.373
126. Çankaya G, Ocak MS, Dündar S, Özercan İH. Investigation of the relationship between apical periodontitis and host modulation provided by nutritional supplement: a study in rats. *BMC Oral Health.* 2025;25(1). doi:10.1186/s12903-025-05705-z
127. Arya DD. Why male Wistar rats are preferred over females in diabetes research? Preprint posted online November 2018.
128. Kanda N, Hoashi T, Saeki H. The roles of sex hormones in the course of atopic dermatitis. *Int J Mol Sci. MDPI AG.* 2019;20(19). doi:10.3390/ijms20194660
129. Okuda M, Yoshiike T, Ogawa H. Detergent-induced epidermal barrier dysfunction and its prevention. *J Dermatol Sci.* 2002;30:173-179. doi:10.1016/s0923-1811(02)00106-8
130. 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;25(14). doi:10.3390/ijms25147718
131. Koudounas S, Minematsu T, Mugita Y, et al. Bacterial invasion into the epidermis of rats with sodium lauryl sulphate-irritated skin increases damage and induces incontinence-associated dermatitis. *Int Wound J.* 2023;20(1):191-200. doi:10.1111/iwj.13864
132. Jakubczyk K, Nowak A, Muzykiewicz-Szymańska A, Kucharski Ł, Szymczykowska K, Janda-Milczarek K. Kombucha as a Potential Active Ingredient in Cosmetics—An Ex Vivo Skin Permeation Study. *Molecules.* 2024;29(5). doi:10.3390/molecules29051018
133. Phung LT, Kitwetcharoen H, Chamnipa N, et al. Changes in the chemical compositions and biological properties of kombucha beverages made from black teas and pineapple peels and cores. *Sci Rep.* 2023;13(1). doi:10.1038/s41598-023-34954-7
134. Wójciak M, Ziemlewska A, Zagórska-Dziok M, et al. Anti-Inflammatory and Protective Effects of Water Extract and Bioferment from Sambucus nigra Fruit in LPS-Induced Human Skin Fibroblasts. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12). doi:10.3390/ijms241210286

135. Rosales-Cortés M, Albarrán-Rodríguez E, Nolasco-Rodríguez G, et al. Healing Effect of the Extract of Kombucha in Male Wistar Rats. *Open J Vet Med.* 2015;05(04):80-88. doi:10.4236/ojvm.2015.54011
136. Ziemlewska A, Nizioł-Łukaszewska Z, Zagórska-Dziok M, Bujak T, Wójciak M, Sowa I. Evaluation of Cosmetic and Dermatological Properties of Kombucha-Fermented Berry Leaf Extracts Considered to Be By-Products. *Molecules.* 2022;27(7). doi:10.3390/molecules27072345
137. Man M-Q., Wood L, Elias PM, Feingold KR. Cutaneous barrier repair and pathophysiology following barrier disruption in IL-1 and TNF type I receptor deficient mice. *Exp Dermatol.* 1999;8:261-266. doi:10.1111/j.1600-0625.1999.tb00380.x
138. Jensen JM, Schütze S, Förl M, Krönke M, Proksch E. Roles for tumor necrosis factor receptor p55 and sphingomyelinase in repairing the cutaneous permeability barrier. *Journal of Clinical Investigation.* 1999;104:1761-1770. doi:10.1172/jci5307
139. Oakley A. "Seventh age itch": Preventing and managing dry skin in older people. Published online 2014. Accessed January 6, 2026. <https://bpac.org.nz/bpj/2014/september/dryskin.aspx>
140. Kim BE, Howell MD, Guttman E, et al. TNF- α downregulates filaggrin and loricrin through c-Jun N-terminal kinase: Role for TNF- α antagonists to improve skin barrier. *Journal of Investigative Dermatology.* 2011;131(6):1272-1279. doi:10.1038/jid.2011.24
141. Quaglini D, Nanney LB, Ditesheim JA, Davidson JM. *Transforming Growth Factor-Beta Stimulates Wound Healing and Modulates Extracellular Matrix Gene Expression In Pig Skin: Incisional Wound Model.* 1991.
142. Gailit J, Welch MP, Clark RAF. *TGF- β Stimulates Expression Of Keratinocyte Integrins During Re-Epithelialization. of Cutaneous Wounds.* 1994.
143. Gualdi G, Bruni M, Giuliani F, Gisondi P, Amerio P. Paradoxical Effect on Epidermal Barrier of Anti-TNF-alpha Treatment for Psoriasis. *PubMed.* 2022;15:36-38.
144. Kim BE, Howell MD, Guttman E, et al. TNF- α downregulates filaggrin and loricrin through c-Jun N-terminal kinase: Role for TNF- α antagonists to improve skin barrier. *Journal of Investigative Dermatology.* 2011;131(6):1272-1279. doi:10.1038/jid.2011.24
145. Smith J, Rai V. Novel Factors Regulating Proliferation, Migration, and Differentiation of Fibroblasts, Keratinocytes, and Vascular Smooth Muscle Cells during Wound Healing. *Biomedicines. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).* 2024;12(9). doi:10.3390/biomedicines12091939
146. Gomez G, Ramirez CD, Rivera J, et al. *TGF- β 1 Inhibits Mast Cell Fc ϵ RI Expression I.* Vol 174. 2005.

147. Orihuela R, McPherson CA, Harry GJ. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *Br J Pharmacol. John Wiley and Sons Inc.* 2016;173(4):649-665. doi:10.1111/bph.13139
148. Cheepchirasuk N, Kaewkod T, Suriyaprom S, Intachaisri V, Ngamsaard P, Tragoolpua Y. Functional metabolites and inhibitory efficacy of kombucha beverage on pathogenic bacteria, free radicals and inflammation. *Sci Rep.* 2025;15(1). doi:10.1038/s41598-025-03545-z
149. Ayyadurai VAS, Deonikar P, Fields C. Mechanistic Understanding of D-Glucaric Acid to Support Liver Detoxification Essential to Muscle Health Using a Computational Systems Biology Approach. *Nutrients.* 2023;15(3). doi:10.3390/nu15030733
150. Jambaninj D, Syed Sulaiman SA, Gillani S, Davaasuren T, Erdenetsetseg G, Dunderdorj D. Technological study of preparing gel from semi-solid extract of *Cacalia hastata* L. *J Adv Pharm Technol Res.* 2012;3(1):25. doi:10.4103/2231-4040.93564
151. Sari F, Nurhadi Illian D, Sylvia Br. Ginting O. FORMULASI KRIM MINYAK ALPUKAT (Avocado oil) DAN EFEKTIVITASNYA TERHADAP XEROSIS PADA TUMIT KAKI. *Forte Journal.* 2022;2(2):129-136. doi:10.51771/fj.v2i2.393
152. Chandra L, Prameswari R, Arundani P, Purbowo Sintoro H. The Effectiveness of Kombucha Coffee (*Coffea canephora*) Extract Antioxidant Moisturizer on UV-B Induced Skin Epidermal Thickness. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin.* 2025;37(2):125-129. doi:10.20473/bikkk.V37.2.2025.125-129
153. Fisher GJ, Tavakkol A, Griffiths CEM, et al. Differential Modulation of Transforming Growth Factor- β 1 Expression and Mucin Deposition by Retinoic Acid and Sodium Lauryl Sulfate in Human Skin. *Journal of Investigative Dermatology.* 1992;98:102-108. doi:10.1111/1523-1747.ep12495896
154. Törmä H, Lindberg M, Berne B. Skin barrier disruption by sodium lauryl sulfate-exposure alters the expressions of involucrin, transglutaminase 1, profilaggrin, and kallikreins during the repair phase in human skin in vivo. *Journal of Investigative Dermatology.* 2008;128(5):1212-1219. doi:10.1038/sj.jid.5701170
155. 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. *Dermatol Ther (Heidelb). Adis.* 2021;11(6):1905-1915. doi:10.1007/s13555-021-00611-y
156. Liu HM, Cheng MY, Xun MH, et al. Possible Mechanisms of Oxidative Stress-Induced Skin Cellular Senescence, Inflammation, and Cancer and the Therapeutic Potential of Plant Polyphenols. *Int J Mol Sci. MDPI.* 2023;24(4). doi:10.3390/ijms24043755

157. Bitzer M, Von Gersdorff G, Liang D, et al. *A Mechanism of Suppression of TGF- β /SMAD Signaling by NF- κ B/RelA*. 2000. www.genesdev.org
158. Nizioł-Łukaszewska Z, Ziemlewska A, Zagórska-Dziok M, Mokrzyńska A, Wójciak M, Sowa I. Apiaceae Bioferments Obtained by Fermentation with Kombucha as an Important Source of Active Substances for Skin Care. *Molecules*. 2025;30(5). doi:10.3390/molecules30050983
159. Charbonnier V, Morrison BM, Paye M, Maibach HI. Subclinical, non-erythematous irritation with an open assay model (washing): sodium lauryl sulfate (SLS) versus sodium laureth sulfate (SLES). *Food and Chemical Toxicology*. 2001;39:279-286. doi:10.1016/s0278-6915(00)00132-0
160. Willenborg S, Schönborn K, Sawant M, et al. Fibroblast-Derived TGF β 1 Regulates Skin Repair and Fibrosis. *Wound Repair and Regeneration*. 2025;33(4). doi:10.1111/wrr.70065
161. Tupker RA, Pinnagoda J, Nater JP. The transient and cumulative effect of sodium lauryl sulphate on the epidermal barrier assessed by transepidermal water loss: inter-individual variation. *Acta Derm Venereol*. 1990;70:1-5. doi:10.2340/000155557015

