

**Pengaruh Krim Ekstrak Bekatul (*Rice Bran*) terhadap
Kadar Filaggrin dan Interleukin-1 α
(Studi Eksperimental pada Tikus Wistar yang di Induksi SLS 10%
dengan Model Kerusakan *Skin Barrier*)**

Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat
Magister (S2)**



Magister Ilmu Biomedik

Novriyani

MBK. 2424010518

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

2026

TESIS

Pengaruh Krim Ekstrak Bekatul (*Rice Bran*) terhadap

Kadar Filaggrin dan Interleukin-1 α

(Studi Eksperimental pada Tikus Wistar yang di Induksi SLS 10%

dengan Model Kerusakan *Skin Barrier*)

Disusun oleh:

Novriyani

MBK. 2424010518

akan dipertahankan di depan Tim Penguji

pada tanggal 11 Februari 2026

dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof. Dr. Dra. Hj. Atina Husaana, M.si.Apt

DR. dr. Chodidjah, M.Kes PAK (K)

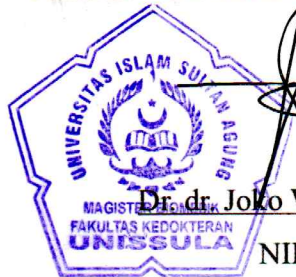
NIK.210.198047

NIK.210.186023

Mengetahui,

Ketua program studi Magister Ilmu Biomedik

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung



Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes

NIK. 210198046

LEMBAR PENGESAHAN DEWAN PENGUJI

Laporan Tesis Dengan Judul “Pengaruh Krim Ekstrak Bekatul (*Rice Bran*) terhadap Kadar Filaggrin dan Interleukin-1a (Studi Eksperimental pada Tikus Wistar yang di Induksi SLS 10% dengan Model Kerusakan *Skin Barrier*)” ini telah dipertahankan di depan Penguji Sidang Akhir pada:

Hari : Rabu

Tanggal : 11 Februari 2026

NO.	NAMA	JABATAN	TANDA TANGAN
1.	Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B., FINACS.	Penguji I	
2.	Dr. Suparmi, S.Si., M.Si	Penguji II	
3.	Dr. Dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF	Penguji III	
4.	Prof. Dr. Dra. Atina Hussaana, M.Si., Apt	Pembimbing I	
5.	Dr.dr. Chodidjah, M.Kes. PAK (K)	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, 11 Februari 2026



Novriyani

RIWAYAT HIDUP

A. Data Diri

Nama : Novriyani
Tempat / Tanggal lahir : Serawai 22 Januari 1992
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan
Alamat : Pogung Lor 008/047 Yogyakarta

B. Riwayat Pendidikan

1. TK : Islamiyah Pontianak
2. SD : SDN 02 Sintang
3. SMP : MTsN Sintang
4. SMA : SMAN 03 Sintang
5. S1 : Universitas Muhammadiyah Yogyakarta
6. Pendidikan Profesi Dokter : Universitas Muhammadiyah Yogyakarta
7. S2 : Universitas Islam Sultan Agung Semarang

C. Riwayat Keluarga

Suami : Puji Widi Ramadhani Yusuf Suwandi S.T
Anak : Arsyila Sinna Suwandi
Alhanan Khalid Suwandi
Orang Tua : Usman Sekeng S.Sos
Nurbana Aniwati S.E

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan ridho-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis berjudul **“Pengaruh Krim Ekstrak Bekatul (*Rice Bran*) terhadap Kadar Filaggrin dan Interleukin-1 α (Studi Eksperimental pada Tikus Wistar yang di Induksi SLS 10% dengan Model Kerusakan *Skin Barrier*)”**. Tesis ini disusun sebagai salah satu syarat untuk meraih gelar Magister Biomedik pada Program Studi Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada berbagai pihak yang telah memberikan dukungan, arahan, dan bantuan dalam proses penyusunan tesis ini, khususnya kepada:

1. Prof. Dr. H. Gunarto, SH, M. Hum selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung beserta para wakil rektor yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh dan menyelesaikan pendidikan Magister Biomedik.
2. Dr. dr. Eko Setiawan Sp. B. FINACS selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang
3. Prof. Dr. Dra. Hj. Atina Husana, M.Si., Apt, selaku Pembimbing I yang dengan penuh ketulusan telah memberikan arahan ilmiah serta bimbingan dalam penyusunan dan penyelesaian penelitian ini.

4. Dr. dr. Chodidjah, M.Kes, PAK (K) selaku Pembimbing II yang telah meluangkan waktu, memberikan masukan serta memberikan dukungan yang sangat membantu dalam proses penelitian dan penulisan karya ilmiah ini.
5. Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Islam Sultan Agung Semarang dan Penguji I yang telah memberikan bimbingan, dukungan, serta motivasi selama proses penelitian ini.
6. Dr. Suparmi, S.Si., M.Si, selaku Penguji II yang dengan penuh perhatian memberikan koreksi, saran, dan evaluasi yang memperkaya kualitas karya ilmiah ini.
7. Dr. dr. Setyo Trisnadi, SH, Sp.KF, selaku Penguji III yang telah memberikan bimbingan serta masukan dalam proses pengujian penelitian ini.
8. Seluruh tenaga pendidik dan staff administrasi di Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang secara langsung maupun tidak langsung telah memberi bantuan kepada penulis dalam menyelesaikan penulisan tesis.
9. Segenap staf administrasi Program Magister Ilmu Biomedik yang telah membantu dalam kelancaran proses akademik.
10. Semua pihak lain yang turut berkontribusi, baik langsung maupun tidak langsung, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan tesis ini masih terdapat banyak aspek yang perlu diperbaiki. Oleh karena itu, segala masukan dan saran konstruktif dari berbagai pihak sangat diharapkan. Penulis berharap penelitian yang diajukan ini

dapat memberikan kontribusi yang berarti dalam pengembangan terapi berbasis ekstrak alami untuk memperbaiki kerusakan *skin barrier*, khususnya pada kondisi kulit sensitif dan xerosis, yang pada akhirnya dapat berkontribusi pada pengembangan ilmu pengetahuan dan peningkatan kesehatan masyarakat.

Semarang, 11 Februari 2026

Penulis



Novriyani



ABSTRAK

Latar Belakang: Kerusakan *skin barrier* merupakan salah satu gangguan kulit yang dipicu oleh paparan *sodium lauryl sulfate* (SLS). Kondisi ini ditandai dengan penurunan kadar filaggrin serta peningkatan mediator inflamasi, khususnya interleukin-1 α (IL-1 α). Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh krim ekstrak bekatul (*rice bran*) terhadap kadar filaggrin dan IL-1 α pada model kerusakan *skin barrier*.

Metode: Penelitian eksperimental *in vivo* dengan rancangan *post-test only control group design*. 30 ekor tikus Wistar diinduksi SLS 10% dua kali sehari selama 7 hari untuk menghasilkan model kerusakan *skin barrier*. Tikus dibagi acak menjadi enam kelompok: tikus sehat, kontrol negatif, kontrol positif, krim bekatul 5%, 10%, dan 15%. Krim diaplikasikan topikal satu kali sehari selama 14 hari, kemudian filaggrin dan IL-1 α dianalisis menggunakan ELISA.

Hasil: Rata-rata kadar filaggrin pada krim ekstrak bekatul lebih tinggi seiring dengan meningkatnya konsentrasi, dengan nilai paling tinggi pada kelompok bekatul 15% ($50,73 \pm 5,18$ ng/mL), diikuti kelompok bekatul 10% ($41,26 \pm 5,62$ ng/mL) dan kelompok bekatul 5% ($38,21 \pm 11,92$ ng/mL) yang memiliki kadar filaggrin paling rendah. Terdapat perbedaan signifikan pada kelompok bekatul 10% dan 15% dibandingkan kelompok sehat dan negatif. Sementara itu, kadar IL-1 α tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok (uji *Kruskal–Wallis*, $p=0,108$).

Kesimpulan: Pemberian krim ekstrak bekatul meningkatkan kadar filaggrin secara signifikan, terutama pada konsentrasi 10% dan 15%, yang menunjukkan perbaikan fungsi *skin barrier*. Namun, pemberian krim ekstrak bekatul belum menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap penurunan kadar IL-1 α .

Kata Kunci: *rice bran*, filaggrin, interleukin-1 α , *skin barrier*, SLS.

ABSTRACT

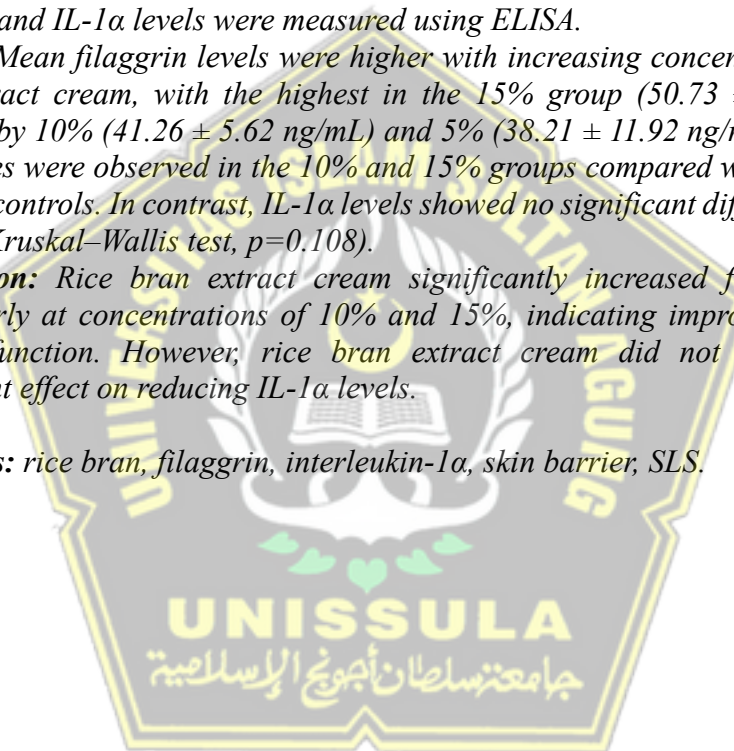
Background: Skin barrier damage is one of the skin disorders caused by exposure to sodium lauryl sulfate (SLS). This condition is characterized by a decrease in filaggrin levels and an increase in inflammatory mediators, particularly interleukin-1 α (IL-1 α). This study aimed to analyze the effect of rice bran extract cream on filaggrin and IL-1 α levels in a skin barrier damage model.

Methods: An in vivo experimental study employed a post-test only control group design. Thirty Wistar rats were induced with 10% SLS twice daily for seven days to establish a skin barrier damage model. The rats were randomly divided into six groups: healthy control, negative control, positive control, rice bran cream 5%, 10%, and 15%. The cream was applied topically once daily for 14 days, after which filaggrin and IL-1 α levels were measured using ELISA.

Results: Mean filaggrin levels were higher with increasing concentrations of rice bran extract cream, with the highest in the 15% group (50.73 ± 5.18 ng/mL), followed by 10% (41.26 ± 5.62 ng/mL) and 5% (38.21 ± 11.92 ng/mL). Significant differences were observed in the 10% and 15% groups compared with healthy and negative controls. In contrast, IL-1 α levels showed no significant differences among groups (Kruskal–Wallis test, $p=0.108$).

Conclusion: Rice bran extract cream significantly increased filaggrin levels, particularly at concentrations of 10% and 15%, indicating improvement in skin barrier function. However, rice bran extract cream did not demonstrate a significant effect on reducing IL-1 α levels.

Keywords: rice bran, filaggrin, interleukin-1 α , skin barrier, SLS.



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
<i>ABSTRACT</i>	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR SINGKATAN	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Originalitas Penelitian	4
1.5. Manfaat Penelitian	10
1.5.1. Manfaat Teoritis	10
1.5.2. Manfaat Praktis	10
BAB II.....	12
TINJAUAN PUSTAKA.....	12
2.1. Filaggrin.....	12
2.1.1. Definisi dan Fungsi	12
2.1.2. Mekanisme Kerja Filaggrin dalam Penghalang Kulit	13
2.1.3. Gangguan pada Filaggrin dan Dampaknya pada Kulit	14
2.2. IL-1 α (Interleukin-1 α)	16
2.2.1. Definisi dan Fungsi	16
2.2.2. Peran IL-1 α dalam Penyakit Kulit.....	17
2.2.3. Pengaruh Penghambatan IL-1 α pada Penyakit Kulit	18
2.2.4. IL-1 α dan Hubungannya dengan Filaggrin	19
2.3. <i>Skin barrier</i>	21
2.3.1. Definisi <i>Skin barrier</i>	21
2.3.2. Struktur dan Komponen Penghalang Kulit	22
2.3.3. Faktor yang Mempengaruhi Kesehatan Penghalang Kulit.....	27
2.3.4. Gangguan pada <i>Skin barrier</i> dan Implikasinya.....	29
2.3.5. Proses Inflamasi pada <i>Skin barrier</i>	30
2.4. <i>Rice bran</i>	33
2.4.1. Definisi dan Komposisi <i>Rice bran</i>	33

2.4.2. Manfaat <i>Rice bran</i> untuk Kulit	34
2.4.3. <i>Rice bran</i> dalam Produk Perawatan Kulit	35
2.4.4. Pengaruh Bekatul terhadap Filaggrin dan IL-1 α	36
2.5. Tikus Wistar	37
BAB III	39
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	39
3.1. Kerangka Teori	39
3.2. Kerangka Konsep	44
3.3. Hipotesis	44
BAB IV	45
METODE PENELITIAN	45
4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian	45
4.2. Populasi dan Sampel Penelitian	46
4.2.1. Subjek Penelitian	46
4.2.2. Besar Sampel	47
4.2.3. Cara Pengambilan Sampel Penelitian	48
4.3. Variabel Penelitian	49
4.4. Definisi Operasional	49
4.4.1 Krim Ekstrak bekatul	49
4.4.2 Kadar Filaggrin	50
4.4.3 Kadar IL-1 α	50
4.5. Bahan dan Alat Penelitian	50
4.5.1 Alat	50
4.5.2 Bahan	51
4.6. Prosedur Penelitian	51
4.6.1 Cara Pembuatan Ekstrak Bekatul	51
4.6.2 Cara Pembuatan Krim Ekstrak Bekatul	53
4.6.3 Persiapan Hewan Uji	57
4.6.4 Pembagian Kelompok	57
4.6.5 Induksi Kerusakan <i>Skin barrier</i>	59
4.6.6 Validasi Kerusakan <i>Skin barrier</i>	60
4.6.7 Pemberian Terapi	61
4.6.8 Pengambilan Sampel	62
4.6.9 Analisis Kadar Filaggrin dan IL-1 α Menggunakan Metode ELISA ..	63
4.7. Alur Penelitian	66
4.8. <i>Ethical Clearance</i>	67
4.9. Tempat dan Waktu Penelitian	67
4.10 Analisis Data	67
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	69
5.1 Hasil Penelitian	69
5.1.1 Validasi Kerusakan <i>Skin Barrier</i> Model Kerusakan <i>Skin Barrier</i>	69
5.1.2 Gambaran Makroskopis Kerusakan <i>Skin Barrier</i> pada Model Hewan	
72	
5.1.3 Hasil Analisis Kadar Filaggrin	75
5.1.4 Hasil Analisis Kadar Interleukin-1 α	78
5.2 Pembahasan	80

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	87
6.1 Kesimpulan	87
6.2 Saran	87
DAFTAR PUSTAKA	89
LAMPIRAN	95



DAFTAR SINGKATAN



α -KG	: α -ketoglutarat
CER	: <i>Ceramide</i>
DNCB	: <i>2,4-dinitrochlorobenzene</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FIL	: <i>Filaggrin</i>
FBBBR	: <i>Fermented Black Rice and Blueberry with Lactobacillus plantarum MG4221</i>
FLG	: <i>Filaggrin</i>
FFAs	: <i>Free Fatty Acids</i>
IL-1 α	: <i>Interleukin-1α</i>
NMF	: <i>Natural Moisturizing Factor</i>
PM2.5	: <i>Particulate Matter 2.5</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffered Saline</i>
RC	: <i>Rice Ceramides</i>
SC	: <i>Stratum Corneum</i>
SLS	: <i>Sodium Lauryl Sulfate</i>
TEWL	: <i>Transepidermal Water Loss</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>
WBC	: <i>White Blood Cells</i>
Wistar	: <i>Tikus Wistar</i>
γ -oryzanol	: <i>Gamma-Oryzanol</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme Sitokin IL-1 dalam Cedera Kulit.....	18
Gambar 2.2 Mekanisme Keterkaitan Filaggrin dan IL-1 α	21
Gambar 2.3 Pembentukan dan fungsi penghalang kulit berdasarkan proses diferensiasi sel.....	24
Gambar 2.4 <i>Skin Moisture Meter</i>	27
Gambar 2.5 Efek SLS terhadap Fungsi <i>Skin Barrier</i>	28
Gambar 2.6 <i>Rice bran</i>	34
Gambar 3.1 Kerangka Teori.....	43
Gambar 3.2 Kerangka Konsep.....	44
Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian.....	45
Gambar 4.2 Alur Penelitian	66
Gambar 5.1 Hasil Pengukuran Kelembaban Kulit menggunakan <i>Skin Moisture Meter</i> Setelah Perlakuan Selama 7 Hari dan 14 Hari.....	70
Gambar 5.2 Gambaran makroskopik kondisi kulit pada: A. hari ke-0 (H0), dan B. hari ke-7 setelah induksi SLS 5%, (H7).....	73
Gambar 5.3 Gambaran makroskopik kondisi kulit setelah selesai perlakuan krim selama 14 pada masing-masing kelompok (K1 kelompok sehat, K2 kontrol negatif, K3 kontrol positif, K4 krim ekstrak bekatul 5%, K5 krim ekstrak bekatul 10%, K6 krim ekstrak bekatul 15%).	74
Gambar 5.4 Rata-rata Kadar Filaggrin antar Kelompok	76
Gambar 5.5 Rata-rata Kadar IL-1 α antar Kelompok.....	79

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian	4
Tabel 2.1 Parameter Kelembaban Kulit ²⁵	25
Tabel 5.1 Hasil Validasi Kelembaban Kulit menggunakan <i>Skin Moisture Meter</i> Setelah di Induksi SLS 10%.....	70
Tabel 5.2 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar Filaggrin dan Uji Kruskal-Wallis	75
Tabel 5.3 Hasil Uji <i>Post Hoc Mann Whitney</i> setelah Perlakuan terhadap Rata-rata Kadar Filaggrin	77
Tabel 5.4 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar IL-1 α dan Uji <i>Kruskal-Wallis</i>	78



DAFTAR LAMPIRAN

1.	<i>Ethical Clearance</i>	95
2.	CoA dan MSDS Ekstrak Bekatul (<i>Rice Bran</i>).....	96
3.	CoA dan MSDS SLS	101
4.	Surat Keterangan Hewan	120
5.	Alat dan Bahan yang Digunakan untuk Perlakuan Tikus	122
6.	Dokumentasi Penelitian	123
7.	Gambar Makroskopik Tikus Induksi SLS	125
8.	Surat Keterangan Hasil ELISA Jaringan Filaggrin dan Interleukin-1 α	128
9.	Hasil SPSS	133



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Skin barrier berperan menjaga integritas kulit dengan mempertahankan kelembapan, menekan *Transepidermal Water Loss* (TEWL), dan mencegah masuknya alergen serta patogen.^{1,2} Kerusakan *barrier* dapat menyebabkan kekeringan, iritasi, dan inflamasi kronis yang berkaitan dengan penurunan filaggrin serta peningkatan IL-1 α .^{1,3,4} Penelitian sebelumnya lebih banyak menitikberatkan pada hidrasi kulit sehingga aspek inflamasi belum banyak dikaji. Ekstrak bekatul, yang kaya akan kandungan bioaktif seperti ceramide, asam lemak esensial, tokoferol, dan asam ferulat berpotensi memperbaiki inflamasi kulit melalui penguatan *barrier* dan penurunan stres oksidatif, namun bukti ilmiahnya masih terbatas.^{5,6}

Kondisi kerusakan kulit dapat memicu berbagai masalah, seperti dermatitis atopik, dermatitis kontak, rasa gatal, kemerahan, hingga iritasi yang menetap. Kulit kering juga menunjukkan prevalensi yang signifikan pada orang dewasa berusia lanjut, dengan angka berkisar antara 41,2% hingga 99,1%.⁷ Tingginya prevalensi ini menandakan bahwa gangguan fungsi *skin barrier* merupakan masalah yang luas dan berdampak nyata terhadap kualitas hidup. Beberapa studi menunjukkan bahwa sekitar 21–35% individu dengan kulit kering mengalami pruritus (gatal) yang mengganggu aktivitas harian,

dan hingga 12–15% di antaranya melaporkan gangguan tidur akibat rasa tidak nyaman pada kulit.⁸ Selain itu, dermatitis atopik pada orang dewasa memiliki prevalensi 2,2–17,6%, dan kondisi ini sering disertai inflamasi kronis serta gangguan psikososial seperti stres dan penurunan kualitas hidup.⁹ Jika tidak diatasi, kondisi-kondisi ini dapat memperburuk iritasi, peradangan, dan meningkatkan risiko infeksi kulit. Oleh karena itu, dibutuhkan solusi yang efektif untuk mengatasi masalah ini dan mencegah komplikasi lebih lanjut. Kerusakan *skin barrier* akibat peradangan ditandai dengan menurunnya kadar filaggrin dan meningkatnya kadar IL-1 α yang berperan dalam proses inflamasi.^{10,11}

Rice bran kaya akan senyawa bioaktif, seperti asam ferulat, tokoferol, dan tokotrienol, yang diketahui memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi yang kuat, yang dapat menekan aktivitas peradangan pada kulit. Potensi ekstrak bekatul untuk mengatasi kerusakan *skin barrier* didukung oleh penelitian-penelitian berikut. Penelitian Sahoo et al. menunjukkan bahwa ekstrak ceramide dari *rice bran* memiliki efek anti-inflamasi dan meningkatkan ekspresi filaggrin, yang memperbaiki *skin barrier*.¹¹ Penelitian Saba et al. membuktikan bahwa aplikasi topikal ekstrak beras fermentasi (*Fermented Rice bran Extract*/FRBE) dapat menurunkan ekspresi pro-inflamasi seperti IL-1 α dan TNF- α , serta meningkatkan ekspresi filaggrin dan loricrin, yang mendukung perbaikan fungsi penghalang kulit dan melindungi kulit dari iritasi lebih lanjut.¹⁰ Penelitian Yang et al. menunjukkan bahwa aplikasi emulsi yang mengandung *Saccharomyces rice ferment filtrate* secara

topikal selama sepuluh menit mampu menurunkan TEWL hingga 25,05%, menandakan peningkatan signifikan pada kekuatan dan fungsi *skin barrier*.¹²

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, ekstrak bekatul perlu dibuktikan lebih lanjut potensinya dalam memperbaiki kerusakan *skin barrier* melalui mekanisme antiinflamasi dan peningkatan protein struktural kulit. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efek protektif dan restoratif ekstrak bekatul pada model kerusakan *skin barrier* yang diinduksi SLS pada kulit tikus Wistar. Evaluasi dilakukan dengan menilai kadar filaggrin sebagai penanda kekuatan struktur epidermis serta kadar IL-1 α sebagai indikator inflamasi. Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan bukti ilmiah mengenai efektivitas ekstrak bekatul dalam memulihkan fungsi penghalang kulit dan mendukung pengembangan bahan alami berbasis *rice bran* sebagai kandidat terapeutik.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian krim ekstrak bekatul terhadap kadar filaggrin dan interleukin-1 α pada kulit tikus Wistar yang mengalami kerusakan *skin barrier*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian krim ekstrak bekatul terhadap kadar filaggrin dan interleukin-1 α pada kulit tikus Wistar yang mengalami kerusakan *skin barrier*.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui kadar filaggrin pada kulit tikus Wistar yang mengalami kerusakan *skin barrier* pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

1.3.2.2. Mengetahui kadar interleukin-1 α (IL-1 α) pada kulit tikus Wistar yang mengalami kerusakan *skin barrier* pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

1.3.2.3. Menganalisis perbedaan kadar filaggrin dan interleukin-1 α pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan krim ekstrak bekatul 5%, krim ekstrak bekatul 10%, dan krim ekstrak bekatul 15% pada kulit tikus Wistar yang mengalami kerusakan *skin barrier*.

1.4. Originalitas Penelitian

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian

Peneliti	Judul Penelitian	Metode	Hasil Penelitian
Shen et al. (2025)	<i>Study of the Repair Action and Mechanisms of a Moisturizing Cream on an</i>	<i>In vivo</i>	Aplikasi krim pelembap secara signifikan meningkatkan ekspresi <i>filaggrin</i> (FLG), <i>loricrin</i> (LOR), dan <i>transglutaminase-1</i> (TGM1), serta mengurangi kadar IL-1 α , <i>tumor necrosis factor alfa</i> (TNF- α),

	<i>SLS-Damaged Skin Model Using Two-Photon Microscopy</i>		dan <i>prostaglandin E2</i> (PGE2). Selain itu, <i>two-photon microscopy</i> (TPM) mengungkapkan peningkatan ketebalan epidermis dan peningkatan indeks <i>dermal-epidermal junction</i> (DEJI), yang menunjukkan perbaikan struktural dan fungsional pada <i>skin barrier</i> . ¹³
Liu et al. (2025)	<i>γ-Oryzanol: A nutrient-rich ingredient for promoting wound healing</i>	<i>In vivo</i>	γ-Oryzanol terbukti aman pada dosis 5% dan 10%, dengan efektivitas terbaik pada dosis 10% yang mempercepat kontraksi luka, epitelisasi, serta meningkatkan fibroblas dan angiogenesis. Senyawa ini menurunkan inflamasi (↓TNF-α, ↓ED-1, ↑IL-10), mengurangi stres oksidatif (↓MDA; ↑GSH, SOD, CAT), dan mendukung remodeling jaringan melalui peningkatan kolagen dan biomarker terkait. Secara keseluruhan, γ-oryzanol mempercepat penyembuhan luka melalui aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan regeneratif. ¹⁴
Yang et al. (2022)	<i>Validation of the Tight Junction Promotion and Skin barrier Enhancement by Saccharomyces Rice Ferment Filtrate.</i>	Uji klinis <i>double-blind</i> terkontrol plasebo	Aplikasi emulsi yang mengandung filtrat fermentasi beras selama sepuluh menit secara signifikan mengurangi TEWL hingga 25,05%. ¹²
Yang et al. (2022)	<i>The study of skin hydration, anti-wrinkles function improvement of anti-aging cream with alpha-ketoglutarate</i>	<i>In vitro</i> dan Uji klinis	Asam α-ketoglutarat sebagai komponen utama dalam filtrat fermentasi ragi/beras, yang secara signifikan meningkatkan ekspresi mRNA filaggrin, serine palmitoyltransferase, dan involucrin, tiga faktor penting yang terlibat dalam mempertahankan integritas <i>skin barrier</i> . ¹⁵
Leo et al. (2022)	<i>Effect of Rice (Oryza sativa L.) Ceramides</i>	Uji klinis	Suplementasi <i>rice ceramides</i> (RC) secara signifikan (p<0,01) meningkatkan hidrasi kulit,

	<i>Supplementation on Improving Skin barrier Functions and Depigmentation: An Open-Label Prospective Study</i>		produksi sebum, kekencangan, elastisitas, dan mengurangi keparahan kerutan pada tiga area yang dinilai: pipi kiri, leher dorsal, dan lengan bawah kanan. Selain itu, RC juga secara signifikan ($p < 0,01$) mengurangi laju TEWL, serta tingkat <i>melanin index</i> (MI) dan <i>eritema index</i> (EI). ¹⁶
Jufri et al., (2021)	<i>Evaluating the Efficacy of Lotion Containing Black Rice Bran (Oryza sativa L. indica) Extract as Skin Brightening Agent: A Clinical Trial</i>	Uji Klinis	Lotion O/W yang mengandung 10% ekstrak bekatul beras hitam diuji pada 34 wanita selama 14 hari. Pengukuran <i>melanin index</i> dan <i>erythema index</i> menunjukkan penurunan signifikan pada area yang diberi ekstrak, menandakan efek <i>skin-brightening</i> sekaligus tidak menimbulkan iritasi. Secara keseluruhan, lotion ini dinyatakan efektif sebagai agen pencerah kulit. ¹⁷
Park et al. (2021)	<i>Fermented black rice and blueberry with Lactobacillus plantarum MG4221 improve UVB-induced skin injury</i>	<i>In vitro dan in vivo</i>	<i>Fermented Black Rice and Blueberry</i> (FBBBR) mengurangi produksi ROS, apoptosis, dan ekspresi <i>metalloproteinase-9</i> , serta meningkatkan ekspresi gen <i>collagen tipe 1 alpha 1</i> (COL1A1) dan gen terkait faktor pelembap alami seperti FLG dan TGM-1. Pemberian oral FBBBR meningkatkan hidrasi stratum korneum, ketebalan epidermis, dan ekspresi mRNA FLG pada kulit punggung tikus yang terpapar UVB. ¹⁸
Haryanto et al., (2020)	<i>Black rice bran extract cream prevented the increase of dermal MMP-1 and dermal collagen reduction of male Wistar rats exposed to UV-B rays</i>	<i>In vivo</i>	Krim ekstrak bekatul beras hitam 35% menunjukkan ekspresi MMP-1 yang jauh lebih rendah serta kepadatan kolagen yang lebih tinggi dibandingkan kontrol. Krim ekstrak bekatul beras hitam mampu menghambat peningkatan MMP-1 dan mencegah penurunan kolagen dermal akibat paparan UV-B. ¹⁹

Sahoo et al. (2017)	<i>In vitro anti-inflammatory and skin protective properties of extract comprising ceramides from de-oiled rice bran</i>	<i>In vitro</i>	Ekstrak ceramide dari <i>rice bran</i> menunjukkan efek anti-inflamasi dan perlindungan kulit yang signifikan pada sel THP-1 dan HaCaT, termasuk peningkatan ekspresi filaggrin dan involucrin serta penurunan aktivitas hyaluronidase pada konsentrasi 100 dan 200 µg/mL. ¹¹
Saba et al. (2016)	<i>Fermented rice bran prevents atopic dermatitis in DNCB-induced murine model</i>	<i>In vivo</i>	Aplikasi topikal <i>Fermented Rice Bran Extract</i> (FRBE) secara signifikan mengurangi keparahan lesi kulit, menurunkan kadar serum IgE, serta menurunkan ekspresi IL-1α dan TNF-α pada model tikus dermatitis atopik. FRBE juga meningkatkan ekspresi filaggrin dan loricrin, yang berkontribusi pada perbaikan fungsi penghalang kulit. ¹⁰
DaSilva et al. (2013)	<i>Increased Skin barrier Disruption by Sodium Lauryl Sulfate in Mice Expressing a Constitutively Active STAT6 in T Cells</i>	<i>In vivo</i>	Tikus transgenik STAT6VT menunjukkan kerusakan <i>skin barrier</i> yang lebih parah dan peningkatan TEWL yang signifikan dibandingkan tikus normal setelah paparan SLS. Aktivasi jalur Th2 melalui STAT6 terbukti meningkatkan kerentanan kulit terhadap iritan, dengan peningkatan kadar IL-4, IL-13, dan IgE serum. Penelitian ini menunjukkan bahwa aktivasi imun Th2 memperburuk disfungsi <i>skin barrier</i> dan dapat menjelaskan mekanisme molekuler pada dermatitis atopik. ²⁰

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa bahan alami memiliki potensi besar dalam meningkatkan fungsi penghalang kulit dan mengurangi inflamasi. Shen et al. (2025) menggunakan mikroskopi dua-foton untuk menunjukkan bahwa aplikasi krim pelembap meningkatkan ekspresi FLG,

LOR, dan TGM1, serta menurunkan kadar IL-1 α dan TNF- α . Peningkatan ekspresi protein-protein ini berperan penting dalam memperbaiki struktur dan fungsi *skin barrier* pada kulit yang rusak akibat inflamasi.¹³ Yang et al. (2022) dalam uji klinis *double-blind* terkontrol plasebo, menemukan bahwa aplikasi emulsi yang mengandung filtrat fermentasi beras dapat mengurangi kehilangan air transepidermal (TEWL) hingga 25,05%.¹² Temuan ini menegaskan bahwa bahan alami yang berasal dari fermentasi beras dapat memperbaiki penghalang kulit dengan mengurangi dehidrasi kulit secara signifikan. Selain itu, dalam judul penelitian yang lain, Yang et al. (2022) mengungkapkan bahwa asam α -ketoglutarat yang terkandung dalam filtrat fermentasi ragi/beras dapat meningkatkan ekspresi mRNA filaggrin, serine palmitoyltransferase, dan involucrin, tiga faktor yang berperan dalam menjaga integritas *skin barrier*. Hal ini memperlihatkan bahwa komponen-komponen dalam fermentasi beras dapat berkontribusi pada perbaikan mekanisme molekuler yang mendukung penghalang kulit.¹⁵ Di sisi lain, Leo et al. (2022) menunjukkan bahwa suplementasi *rice ceramides* (RC) secara signifikan meningkatkan hidrasi kulit, elastisitas, serta mengurangi kerutan dan TEWL. Penelitian ini mengindikasikan bahwa rice ceramides tidak hanya berkontribusi pada penguatan barrier kulit tetapi juga meningkatkan penampilan kulit secara keseluruhan dengan mengurangi laju TEWL.¹⁶

Park et al. (2021) juga menemukan bahwa fermentasi beras hitam dan blueberry dengan *Lactobacillus plantarum* meningkatkan ekspresi filaggrin pada kulit yang terpapar UVB serta mengurangi produksi ROS dan apoptosis.

Kombinasi ini menawarkan perlindungan tambahan terhadap kerusakan kulit akibat paparan sinar UV dan dapat memperbaiki struktur kulit yang rusak.¹⁸ Sementara itu, Sahoo et al. (2017) mengidentifikasi bahwa ekstrak ceramide dari *rice bran* memiliki efek anti-inflamasi dan perlindungan kulit yang signifikan, meningkatkan ekspresi filaggrin dan involucrin, serta menurunkan aktivitas hyaluronidase yang dapat merusak kulit.¹¹

Saba et al. (2016) melaporkan bahwa ekstrak beras fermentasi mampu mencegah dermatitis atopik pada model tikus dengan mengurangi keparahan lesi kulit, menurunkan kadar serum IgE, serta ekspresi IL-1 α dan TNF- α . Ekstrak ini juga meningkatkan ekspresi filaggrin dan loricrin, yang berperan dalam memperbaiki fungsi penghalang kulit.¹⁰ Penelitian DaSilva et al. (2013) menunjukkan bahwa aktivasi kronis jalur imun Th2 melalui ekspresi STAT6 yang konstitutif aktif pada sel T dapat memperburuk disfungsi *skin barrier* dan meningkatkan sensitivitas kulit terhadap iritan kimia seperti *sodium lauryl sulfate* (SLS). Studi *in vivo* tersebut juga melaporkan peningkatan kadar IL-4, IL-13, dan IgE serum, yang berkontribusi terhadap penurunan ekspresi filaggrin dan melemahnya fungsi penghalang kulit. Temuan ini memperkuat hubungan antara inflamasi Th2 dan gangguan fungsi epidermis.²⁰

Sebagian besar penelitian terdahulu berfokus pada bahan fermentasi beras, ceramide, atau produk turunan lainnya, dan belum secara spesifik mengevaluasi ekstrak bekatul murni pada model kerusakan *skin barrier* akibat iritan kimia. Selain itu, belum banyak penelitian yang secara simultan

menilai perubahan kadar filaggrin dan IL-1 α sebagai indikator perbaikan struktural dan antiinflamasi pada kondisi *skin barrier* yang rusak. Kesenjangan inilah yang menjadi dasar perlunya penelitian “Pengaruh Krim Ekstrak Bekatul (*Rice Bran*) terhadap Kadar Filaggrin dan Interleukin-1 α (Studi Eksperimental pada Tikus Wistar Model Kerusakan *Skin Barrier*)”, sehingga penelitian ini memiliki nilai orisinal dalam mengevaluasi efek protektif dan restoratif ekstrak bekatul pada model kerusakan *skin barrier*.

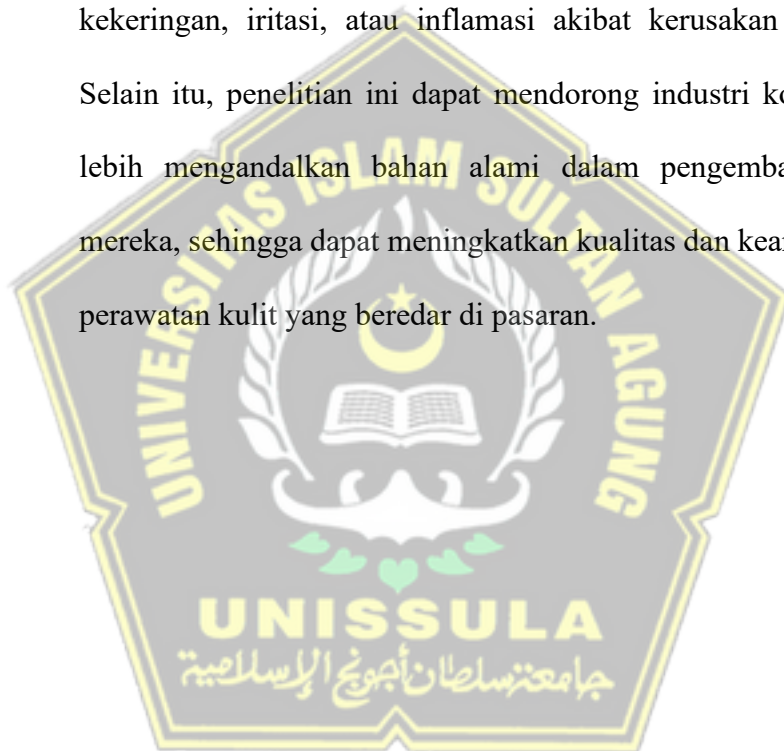
1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memperluas pemahaman mengenai mekanisme perbaikan *skin barrier*, khususnya melalui pengaruh ekstrak bekatul terhadap kadar filaggrin dan interleukin-1 α pada model kerusakan *skin barrier*. Hasil dari penelitian ini akan memberikan kontribusi terhadap ilmu pengetahuan di bidang dermatologi, khususnya mengenai penggunaan bahan-bahan alami, seperti ekstrak bekatul, untuk memperbaiki struktur epidermis dan mengurangi inflamasi kulit. Selain itu, penelitian ini dapat memberikan dasar teoritis yang kuat bagi pengembangan terapi berbasis ekstrak tanaman untuk perawatan kulit, khususnya dalam memperbaiki *skin barrier* yang rusak.

1.5.2. Manfaat Praktis

Secara praktis, hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk mengembangkan produk perawatan kulit berbasis ekstrak bekatul yang efektif dalam memperbaiki kerusakan *skin barrier*, yang sangat relevan bagi industri kosmetik dan farmasi. Produk seperti krim topikal yang mengandung ekstrak bekatul dapat menjadi solusi alternatif bagi individu yang mengalami masalah kulit seperti kekeringan, iritasi, atau inflamasi akibat kerusakan *skin barrier*. Selain itu, penelitian ini dapat mendorong industri kosmetik untuk lebih mengandalkan bahan alami dalam pengembangan produk mereka, sehingga dapat meningkatkan kualitas dan keamanan produk perawatan kulit yang beredar di pasaran.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Filaggrin

2.1.1. Definisi dan Fungsi

Filaggrin (FLG) adalah protein struktural utama dalam epidermis yang berperan krusial dalam pembentukan dan pemeliharaan fungsi penghalang kulit (*skin barrier*). Filaggrin berikatan dengan filamen keratin dalam sel epidermis, membentuk struktur yang padat dan terorganisir. Proses ini penting dalam diferensiasi terminal keratinosit dan pembentukan korneosit, sel mati yang membentuk lapisan tanduk (*stratum corneum*) kulit.²¹

Filaggrin menghasilkan asam amino yang bersifat higroskopis, seperti asam pirrolidone karboksilat dan urea setelah proses degradasi. Molekul-molekul ini berkontribusi pada pembentukan *Natural Moisturizing Factor* (NMF), yang membantu mempertahankan kelembapan kulit dan mencegah kehilangan air berlebih melalui penghalang epidermis (TEWL). Produk degradasi filaggrin juga berperan dalam menjaga pH asam kulit, yang penting untuk aktivitas enzimatik yang mendukung eksfoliasi alami dan menjaga keseimbangan mikrobioma kulit.^{22,23}

Pada tingkat molekuler, filaggrin diproduksi dalam bentuk profilaggrin, yang kemudian diproses menjadi filaggrin yang aktif. Filaggrin bekerja dengan mengikat keratin filamen dalam sel kulit yang mati, menyatukan dan merapikan susunan sel-sel tersebut untuk membentuk penghalang yang efektif.²³

2.1.2. Mekanisme Kerja Filaggrin dalam Penghalang Kulit

Filaggrin bekerja dalam pembentukan penghalang kulit dengan cara mengikat sel-sel keratinosit yang telah mati di lapisan stratum corneum. Proses ini berfungsi untuk menjaga integritas lapisan kulit, menciptakan penghalang yang kuat yang menghindari penetrasi bahan berbahaya dan mikroorganisme, serta mencegah kehilangan air yang berlebihan dari tubuh.²⁴ Dalam kondisi kulit yang sehat, filaggrin berfungsi untuk menyatukan dan mengikat keratin dalam sel kulit mati, yang menghasilkan struktur penghalang yang efektif dan kedap air. Proses keratinisasi yang melibatkan filaggrin sangat penting untuk membentuk lapisan pelindung yang bertahan terhadap faktor eksternal.²⁵

Filaggrin juga berperan dalam pengaturan kadar kelembapan kulit melalui proses hidrolisisnya. Setelah dipecah menjadi asam amino seperti *pyrrolidone carboxylic acid* (PCA) dan asam glutamin, produk sampingan dari degradasi filaggrin memiliki kemampuan untuk menarik dan menahan air di dalam kulit.²⁶ Dengan demikian, filaggrin tidak hanya berperan dalam

pembentukan penghalang fisik kulit, tetapi juga secara langsung berkontribusi pada kelembapan kulit dan keseimbangan hidrasi, yang sangat penting untuk menjaga kesehatan kulit secara keseluruhan. Penurunan kadar filaggrin menyebabkan kulit menjadi lebih kering dan lebih rentan terhadap iritasi atau infeksi.²⁵

2.1.3. Gangguan pada Filaggrin dan Dampaknya pada Kulit

Kerusakan atau mutasi pada gen filaggrin dapat menyebabkan mengakibatkan defisiensi atau kehilangan fungsi filaggrin, yang berhubungan erat dengan gangguan fungsi *skin barrier*, yang menyebabkan kulit mudah kehilangan kelembapan dan rentan terhadap iritasi serta infeksi. Kondisi ini meningkatkan risiko xerosis, dermatitis atopik, dan peningkatan penetrasi alergen serta patogen ke dalam kulit. Hal ini menunjukkan bahwa filaggrin bukan hanya berperan dalam pembentukan struktur penghalang kulit tetapi juga dalam menjaga keseimbangan hidrasi kulit yang sangat penting untuk kesehatan kulit.²⁷

Penurunan produksi filaggrin (FLG) berhubungan erat dengan gangguan komposisi lipid pada penghalang kulit, yang dapat memperlambat proses perbaikan *skin barrier* tersebut. Penurunan produksi filaggrin juga terkait dengan pengurangan komponen lipid pada penghalang kulit, yang menyebabkan perbaikan penghalang kulit menjadi lebih sulit. Penurunan kadar PCA akibat defisiensi filaggrin dapat menyebabkan penurunan hidrasi kulit, meningkatkan

TEWL, dan memperburuk kondisi kulit seperti xerosis dan dermatitis atopik.²³

Pada dermatitis atopik, ekspresi filaggrin yang rendah menyebabkan gangguan dalam pembentukan penghalang kulit yang memadai. Hal ini berkontribusi pada kulit yang lebih kering dan lebih mudah meradang. Selain itu, kekurangan filaggrin memperburuk gejala dermatitis atopik, yang melibatkan peradangan kronis pada kulit.²⁸ Pada psoriasis, gangguan pada filaggrin juga menyebabkan peradangan dan peningkatan keratinisasi kulit yang tidak terkontrol, memperburuk pembentukan plak dan meningkatkan ketebalan kulit yang meradang.²³

Studi terbaru juga menunjukkan bahwa gangguan pada filaggrin dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi kulit, terutama pada kondisi kulit yang terpapar lingkungan yang kaya akan patogen. Kekurangan filaggrin dapat menyebabkan kulit lebih mudah diserang oleh bakteri atau jamur, yang memicu infeksi sekunder dan memperburuk kondisi kulit yang sudah teriritasi. Pada individu dengan mutasi FLG, penghalang kulit menjadi lebih permeabel, memungkinkan bakteri seperti *Staphylococcus aureus* untuk kolonisasi dan menyebabkan infeksi sekunder. Studi menunjukkan bahwa individu dengan mutasi FLG memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami infeksi kulit, termasuk infeksi oleh *S. aureus*, yang dapat memperburuk kondisi kulit yang sudah teriritasi.²⁹

Defisiensi filaggrin dapat mengurangi produksi peptida antimikroba alami pada kulit, yang berfungsi melawan patogen. Penurunan kadar filaggrin juga dapat menyebabkan perubahan komposisi mikrobioma kulit, meningkatkan kolonisasi bakteri patogen, dan meningkatkan risiko infeksi kulit.³⁰ Hal ini menunjukkan bahwa filaggrin memiliki peran penting dalam tidak hanya membentuk penghalang fisik yang kuat, tetapi juga dalam mempertahankan keseimbangan mikroflora kulit dan mencegah kolonisasi patogen berbahaya.

2.2. IL-1 α (Interleukin-1 α)

2.2.1. Definisi dan Fungsi

IL-1 α adalah salah satu jenis sitokin pro-inflamasi yang memainkan peran penting dalam respons imun tubuh, terutama dalam proses peradangan. Sebagai bagian dari keluarga IL-1, IL-1 α diproduksi terutama oleh sel-sel yang terlibat dalam respons imun, seperti makrofag, neutrofil, dan keratinosit. Fungsi utama IL-1 α adalah untuk menginisiasi dan mempercepat proses peradangan dengan merangsang produksi sitokin dan molekul-molekul inflamasi lainnya. Selain itu, IL-1 α juga berperan dalam mengatur reaksi sistem imun terhadap infeksi dan cedera jaringan, mempromosikan proliferasi sel, dan mengaktifkan jalur pertahanan tubuh.³¹

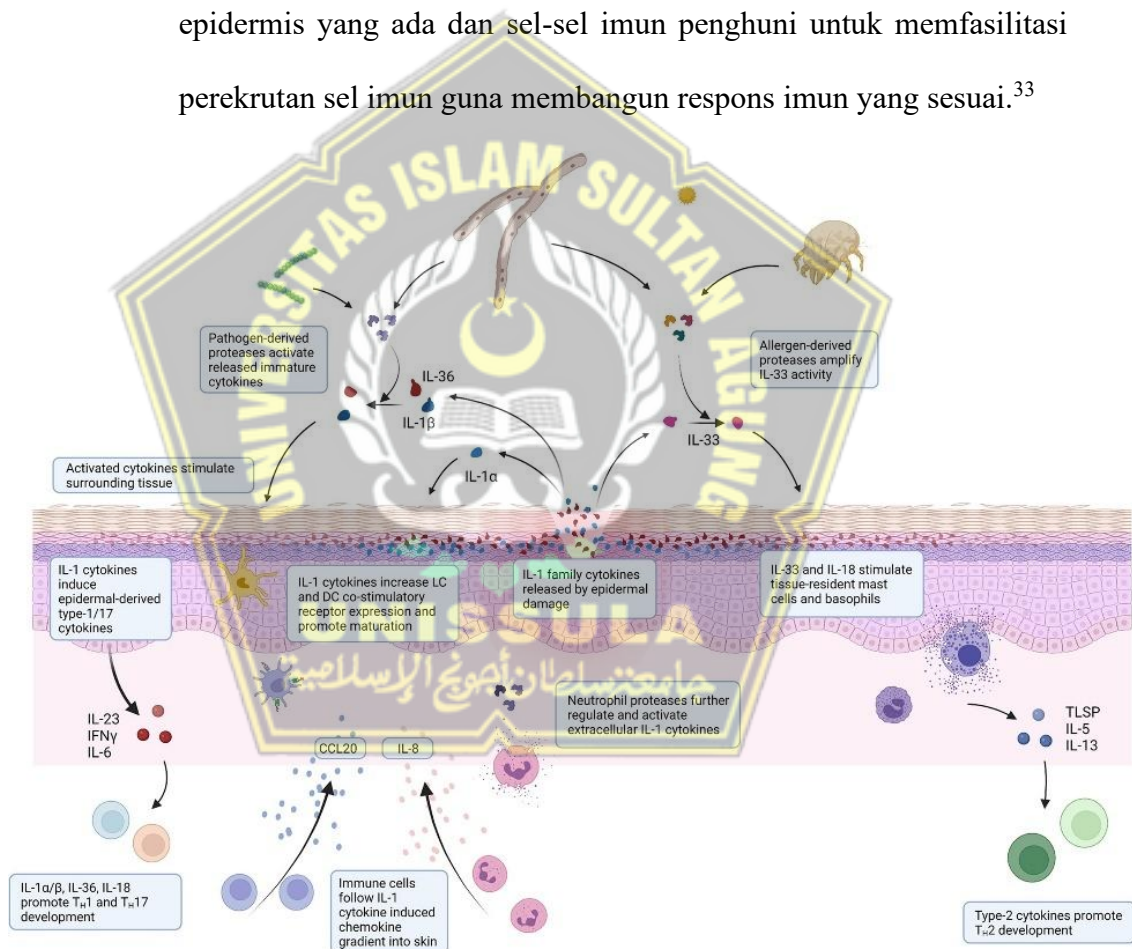
IL-1 α dilepaskan dalam bentuk tidak aktif dan hanya menjadi aktif ketika terjadi kerusakan sel atau peradangan. Aktivasi IL-1 α ini menyebabkan peningkatan ekspresi molekul adhesi pada permukaan sel endotelial, memfasilitasi infiltrasi sel-sel imun ke lokasi infeksi atau cedera. Pada kulit, IL-1 α berkontribusi pada regulasi proses inflamasi dan respon terhadap kerusakan penghalang kulit, serta meningkatkan kerentanannya terhadap infeksi atau iritasi. Oleh karena itu, keberadaan dan aktivitas IL-1 α sangat penting dalam menjaga keseimbangan antara perlindungan tubuh dan risiko kerusakan jaringan akibat peradangan yang berlebihan.³¹

2.2.2. Peran IL-1 α dalam Penyakit Kulit

IL-1 α memainkan peran penting dalam berbagai kondisi kulit inflamasi, termasuk dermatitis atopik dan psoriasis. Pada dermatitis atopik, yang merupakan kondisi kulit inflamasi kronis, IL-1 α terlibat dalam merangsang produksi sel-sel inflamasi dan memperburuk peradangan kulit. Kondisi ini menyebabkan kulit menjadi gatal, merah, dan iritasi, yang sering kali disertai dengan penurunan fungsi penghalang kulit. Peningkatan kadar IL-1 α juga ditemukan pada pasien dengan psoriasis, di mana sitokin ini memperburuk peradangan dan pembentukan plak kulit.³²

IL-1 α juga berperan dalam merespons cedera kulit, seperti luka bakar atau iritasi akibat bahan kimia. Ketika kulit terluka, IL-1 α

mengaktifkan jalur inflamasi untuk membersihkan sel-sel mati dan mempromosikan penyembuhan. Kerusakan epidermis akibat infeksi atau cedera melepaskan sitokin IL-1 (Gambar 2.1). Sitokin yang belum matang diaktifkan oleh protease lingkungan yang diekspresikan oleh patogen selama infeksi atau alergen yang ada di lingkungan. Sitokin aktif yang dilepaskan kemudian merangsang epidermis yang ada dan sel-sel imun penghuni untuk memfasilitasi perekrutan sel imun guna membangun respons imun yang sesuai.³³



Gambar 2.1 Mekanisme Sitokin IL-1 dalam Cedera Kulit³³

2.2.3. Pengaruh Penghambatan IL-1α pada Penyakit Kulit

Penghambatan IL-1 α dapat memberikan efek terapeutik yang signifikan dalam mengurangi gejala penyakit kulit inflamasi. Dalam pengobatan dermatitis atopik dan psoriasis, terapi yang menargetkan IL-1 α telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dengan mengurangi peradangan, gatal, dan iritasi kulit. Mengurangi aktivitas IL-1 α dapat mengurangi ekspresi sitokin inflamasi lainnya, seperti TNF- α , yang juga terlibat dalam patogenesis berbagai penyakit kulit. Dengan menurunkan level IL-1 α , proses inflamasi yang berlebihan dapat dikendalikan, memperbaiki fungsi penghalang kulit, dan mengurangi gejala yang timbul.³⁴

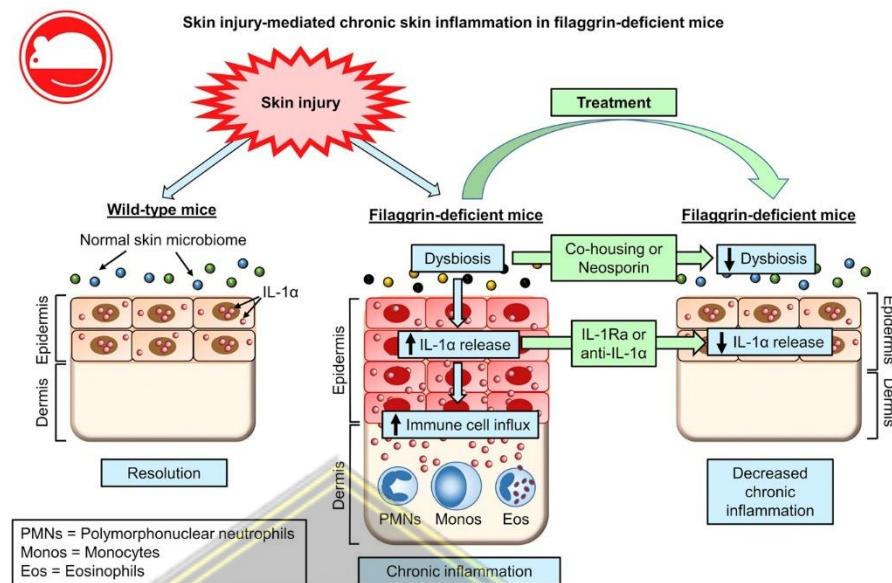
Penghambatan IL-1 α tidak hanya memiliki potensi terapeutik pada penyakit kulit inflamasi. Penurunan IL-1 α juga dapat mempercepat pemulihan penghalang kulit setelah cedera atau iritasi, meningkatkan regenerasi sel, dan memperbaiki keseimbangan mikrobiota kulit. Di sisi lain, penghambatan yang terlalu agresif terhadap IL-1 α dapat berisiko mengganggu mekanisme pertahanan alami tubuh terhadap infeksi, karena IL-1 α juga terlibat dalam memobilisasi sistem kekebalan tubuh untuk melawan patogen.

2.2.4. IL-1 α dan Hubungannya dengan Filaggrin

IL-1 α dan filaggrin memiliki hubungan regulasi yang saling mempengaruhi dalam menjaga integritas *skin barrier*. Peningkatan IL-1 α mengaktifkan jalur inflamasi seperti NF- κ B dan MAPK pada keratinosit, sehingga menghambat diferensiasi terminal epidermis dan

menurunkan ekspresi filaggrin. Berkurangnya filaggrin menyebabkan penurunan pembentukan *Natural Moisturizing Factor* (NMF), melemahkan kemampuan kulit mempertahankan hidrasi, dan meningkatkan kerentanan kulit terhadap iritasi. Kondisi penghalang kulit yang terganggu, misalnya pada dermatitis atopik atau psoriasis, dapat memicu peningkatan IL-1 α , yang kemudian memperburuk penurunan filaggrin dan memperparah kerusakan *barrier*.³⁵

Sebaliknya, pengendalian atau penurunan kadar IL-1 α dapat memulihkan diferensiasi keratinosit sehingga meningkatkan produksi filaggrin. Peningkatan filaggrin ini berkontribusi terhadap perbaikan struktur, integritas, dan fungsi *skin barrier*, termasuk peningkatan kelembapan dan daya proteksi kulit (Gambar 2.2). Dengan demikian, IL-1 α dan filaggrin berperan penting dalam keseimbangan antara proses inflamasi dan pemulihan *barrier*, sehingga keduanya menjadi target potensial dalam terapi untuk meningkatkan kesehatan penghalang kulit.³⁵



Gambar 2.2 Mekanisme Keterkaitan Filaggrin dan IL-1 α ³⁵

2.3. Skin barrier

2.3.1. Definisi Skin barrier

Penghalang kulit terdiri dari empat lapisan yang saling bergantung: fisik, kimia, mikrobiologis, dan imunologis. Lapisan fisik, yang terutama terdiri dari stratum korneum, berfungsi sebagai penghalang utama terhadap patogen dan iritan. Lapisan kimia melibatkan asam lemak bebas dan *ceramide* yang menjaga integritas lipid, sedangkan lapisan mikrobiologis berperan dalam mempertahankan mikrobiota kulit yang sehat. Lapisan imunologis mencakup sel-sel imun yang berfungsi mendeteksi dan merespons ancaman eksternal.¹

Skin barrier berfungsi untuk mempertahankan homeostasis tubuh dengan mengatur keseimbangan air dalam kulit dan melindungi

tubuh dari pengaruh lingkungan yang merugikan.³⁶ Tanpa penghalang kulit yang baik, kulit menjadi lebih rentan terhadap infeksi, alergi, dan dehidrasi yang dapat memicu gangguan kulit seperti dermatitis atopik, eksim, dan psoriasis.³⁷

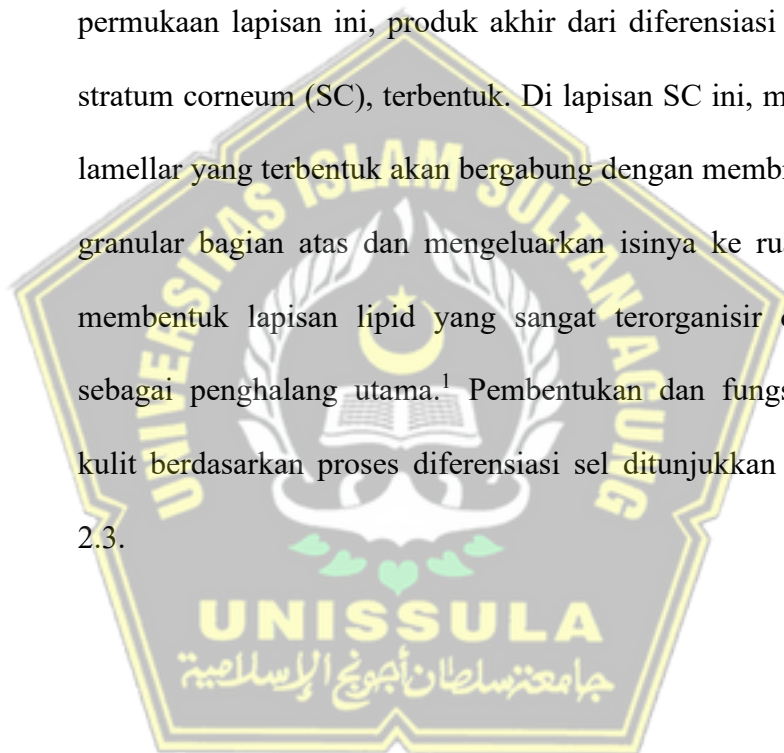
Struktur penghalang kulit yang terorganisasi dengan baik memungkinkan kulit untuk bertindak sebagai pelindung utama yang menjaga keseimbangan internal tubuh. Lipid yang terdapat dalam lapisan terluar kulit, terutama di stratum corneum (SC), berfungsi sebagai pembatas yang sangat selektif, menghalangi masuknya zat berbahaya sambil mempertahankan kelembapan dan mencegah kehilangan air yang berlebihan melalui proses *transepidermal water loss* (TEWL). Tanpa penghalang kulit yang efektif, tubuh akan rentan terhadap infeksi, iritasi, dan peradangan, yang dapat mengganggu fungsi organ dan jaringan lainnya. Kerusakan pada penghalang kulit dapat menyebabkan berbagai masalah kulit yang dapat mempengaruhi kualitas hidup seseorang.

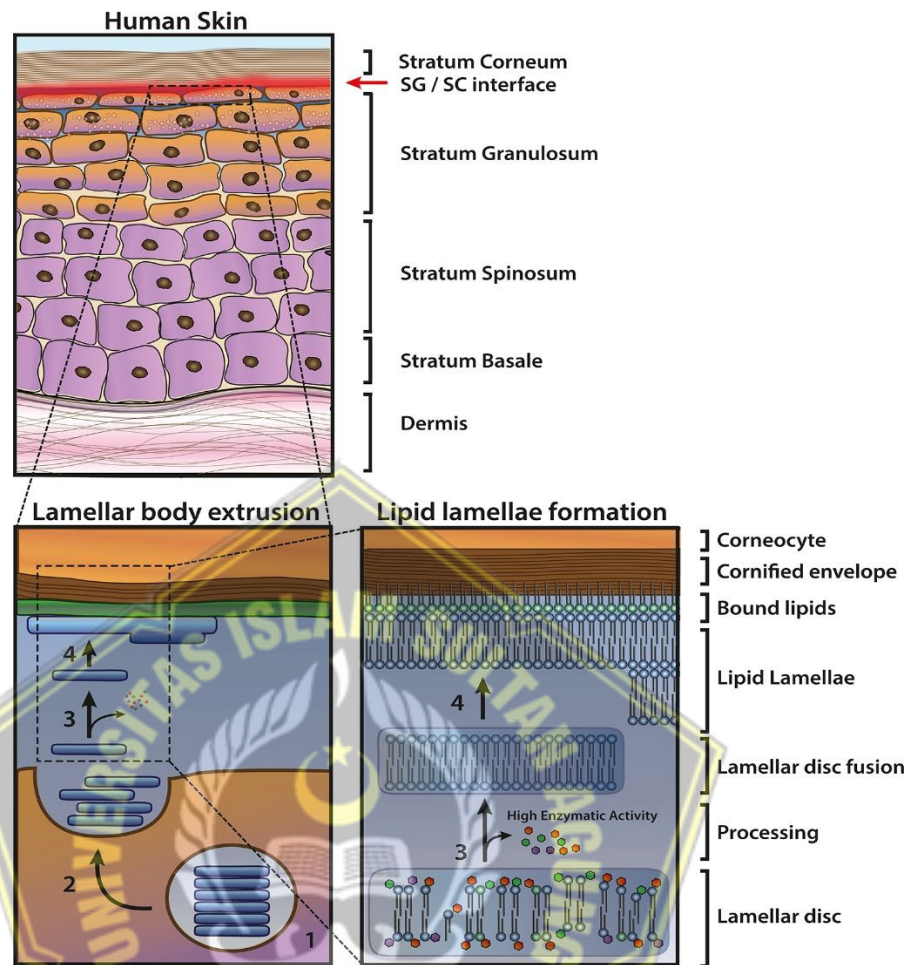
2.3.2. Struktur dan Komponen Penghalang Kulit

Proses pembentukan penghalang kulit dimulai pada stratum basale, tempat di mana sel-sel keratinosit membelah untuk menggantikan sel-sel kulit yang telah mati. Sel-sel keratinosit ini kemudian bergerak ke lapisan stratum spinosum di mana mereka mulai berdiferensiasi dan mulai membentuk tubuh lamellar. Tubuh

lamellar ini mengandung prekursor lipid penghalang yang akan memfasilitasi pembentukan struktur penghalang kulit yang lebih kompleks.³⁸

Pada lapisan stratum granulosum, keratinosit terus berdiferensiasi dan menghasilkan prekursor lipid dengan konsentrasi yang semakin meningkat. Pada saat keratinosit mencapai bagian permukaan lapisan ini, produk akhir dari diferensiasi mereka, yaitu stratum corneum (SC), terbentuk. Di lapisan SC ini, membran tubuh lamellar yang terbentuk akan bergabung dengan membran plasma sel granular bagian atas dan mengeluarkan isinya ke ruang antar sel, membentuk lapisan lipid yang sangat terorganisir dan berfungsi sebagai penghalang utama.¹ Pembentukan dan fungsi penghalang kulit berdasarkan proses diferensiasi sel ditunjukkan pada Gambar 2.3.





Gambar 2.3 Pembentukan dan fungsi penghalang kulit berdasarkan proses diferensiasi sel¹

Penghalang kulit terdiri dari berbagai jenis lipid, terutama ceramide, kolesterol, dan *Free Fatty Acids* (FFAs), yang semuanya bekerja sama untuk membentuk lapisan lipid yang rapat dan mencegah penetrasi zat asing ke dalam tubuh. Lipid-lipid ini membentuk struktur seperti "bata dan mortir" di antara sel-sel kulit, di mana lapisan lipid bertindak sebagai "mortir" yang mengikat sel-sel kulit mati, memberikan stabilitas dan proteksi terhadap kerusakan.

Protein filaggrin yang terdapat pada sel-sel stratum corneum berfungsi untuk mengikat keratin filamen dalam sel dan memastikan kekuatan struktur keratin. Filaggrin juga berperan dalam menjaga kelembaban kulit dengan mengikat air di dalam kulit. Penurunan produksi filaggrin dapat menyebabkan gangguan pada penghalang kulit, yang meningkatkan risiko kulit kering dan rentan terhadap iritasi serta infeksi.¹ Selain filaggrin, penghalang kulit juga diperkuat oleh *tight junctions* yang terdapat pada lapisan basal keratinosit, yang mengontrol pergerakan zat antar sel dan berperan dalam mencegah penetrasi bahan berbahaya dari luar.^{1,39}

Pentingnya struktur penghalang kulit dapat dilihat pada Tabel 2.1 yang menggambarkan kondisi kelembaban yang berbeda. Kulit yang memiliki kelembaban lebih rendah ($\leq 33\%$) menunjukkan kondisi penghalang kulit yang sangat kering, sedangkan kulit dengan kelembaban yang lebih tinggi (43-46%) menunjukkan penghalang kulit yang lebih efektif dalam mempertahankan kelembaban dan melindungi kulit dari kerusakan. Penghalang kulit yang sehat sangat penting untuk menjaga kelembaban kulit dalam kisaran normal (38-42%), yang mencerminkan fungsi penghalang kulit yang optimal.

Tabel 2.1 Parameter Kelembaban Kulit⁴⁰

No.	Parameter	Keterangan
1	$\leq 33\%$	<i>Very dry skin</i>
2	34-37%	<i>Dry skin</i>
3	38-42%	<i>Normal skin</i>
4	43-46%	<i>Moist skin</i>

Pengukuran hidrasi kulit pada model hewan dapat dilakukan menggunakan *Skin Moisture Meter*, sebuah alat yang awalnya dikembangkan untuk evaluasi kelembapan kulit manusia. Penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa parameter hidrasi berbasis kapasitansi atau konduktansi listrik yang dihasilkan alat ini tetap dapat diaplikasikan secara akurat pada kulit tikus Wistar, karena prinsip fisiologis pengukuran kelembapan stratum corneum bersifat serupa antar spesies. Beberapa studi eksperimental pada tikus Wistar maupun *hairless mice* telah menggunakan alat dengan mekanisme pengukuran yang sama untuk menilai perubahan hidrasi pada model kerusakan *skin barrier* akibat paparan SLS, radiasi, maupun iritan kimia lainnya. Penggunaan alat berbasis kapasitansi dalam penelitian-penelitian tersebut terbukti mampu mendeteksi perubahan hidrasi kulit secara sensitif, sehingga mendukung validitas penggunaannya pada tikus Wistar.⁴¹

Evaluasi kerusakan *skin barrier* pada model hewan secara umum memanfaatkan pengukuran hidrasi stratum corneum sebagai indikator integritas epidermis. Penurunan nilai hidrasi kulit setelah induksi SLS telah dilaporkan secara konsisten dalam berbagai penelitian, sehingga parameter ini diakui sebagai marker fungsional kerusakan *skin barrier* pada tikus. Penggunaan *Skin Moisture Meter* dalam penelitian ini didasarkan pada bukti ilmiah bahwa alat tersebut

memberikan hasil yang reliabel dan dapat merefleksikan kondisi hidrasi kulit tikus secara akurat ⁴¹



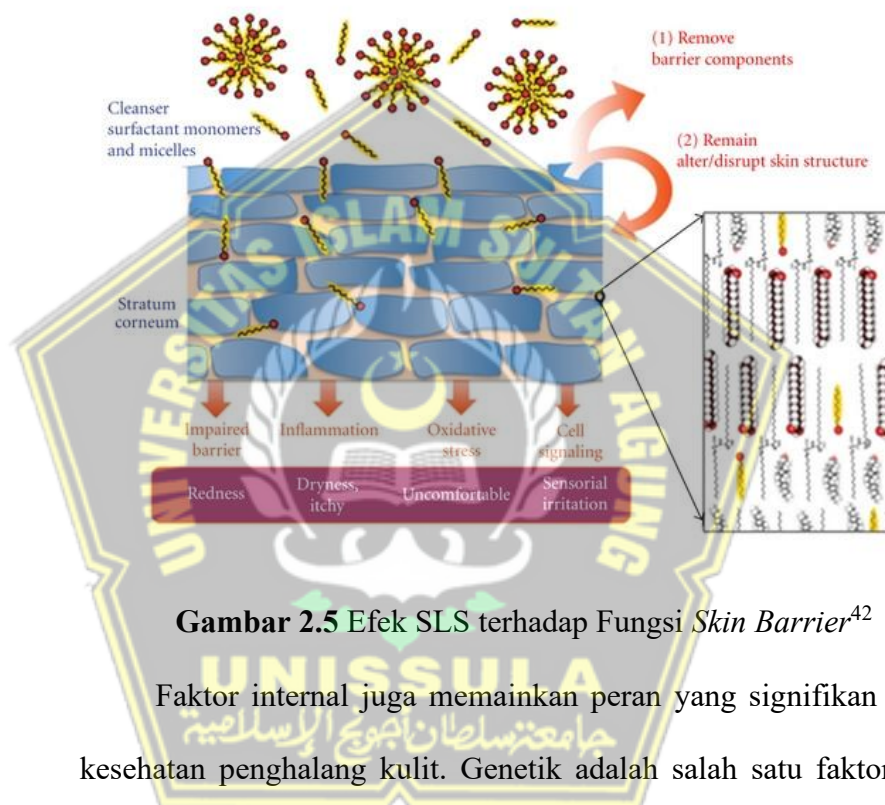
Gambar 2.4 *Skin Moisture Meter*

2.3.3. Faktor yang Mempengaruhi Kesehatan Penghalang Kulit

Kesehatan penghalang kulit dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik internal maupun eksternal. Faktor eksternal seperti paparan sinar ultraviolet (UV), polusi udara, serta cuaca ekstrem dapat merusak struktur penghalang kulit. Paparan sinar UV, terutama UV-B, dapat merusak lipid dalam penghalang kulit dan menurunkan ekspresi filaggrin, yang memperlemah kemampuan penghalang kulit untuk mempertahankan hidrasi dan melindungi kulit dari patogen.²⁵

Sodium lauryl sulfate (SLS), sebagai salah satu surfaktan yang banyak digunakan dalam pembersih, bekerja dengan membentuk micelle yang mampu melarutkan kotoran lipofilik namun juga berpotensi melarutkan komponen penting kulit. SLS yang tertinggal di stratum korneum dapat menyisip ke dalam lapisan lipid lamelar,

mengganggu keteraturan struktur ceramide, kolesterol, dan asam lemak sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 2.5. Disrupsi ini melemahkan fungsi skin barrier dan memicu stres oksidatif serta inflamasi, yang kemudian terlihat sebagai kemerahan, kekeringan, dan iritasi pada kulit.



Gambar 2.5 Efek SLS terhadap Fungsi *Skin Barrier*⁴²

Faktor internal juga memainkan peran yang signifikan dalam kesehatan penghalang kulit. Genetik adalah salah satu faktor yang sangat berpengaruh, di mana mutasi pada gen filaggrin menyebabkan individu lebih rentan terhadap gangguan penghalang kulit, seperti yang terlihat pada dermatitis atopik.²⁷ Usia juga merupakan faktor penting yang mempengaruhi kondisi penghalang kulit. Seiring bertambahnya usia, produksi filaggrin dan ceramide dalam kulit menurun, yang menyebabkan penurunan fungsi penghalang kulit dan meningkatkan kerentanannya terhadap dehidrasi dan peradangan.^{1,43}

Faktor lain yang mempengaruhi adalah hidrasi kulit. Kulit yang terhidrasi dengan baik memiliki penghalang yang lebih kuat dan lebih mampu melawan iritasi dan kerusakan dari faktor eksternal.¹

2.3.4. Gangguan pada *Skin barrier* dan Implikasinya

Kerusakan pada penghalang kulit dapat menyebabkan berbagai masalah kulit yang beragam. Salah satu kondisi yang paling umum adalah dermatitis atopik, yang terjadi akibat penurunan ekspresi filaggrin, sehingga kulit kehilangan kelembapannya dan menjadi lebih rentan terhadap iritasi dan peradangan. Dermatitis atopik sering kali menyebabkan gejala seperti gatal, kemerahan, dan kulit yang mengelupas. Penurunan filaggrin juga berhubungan dengan peningkatan permeabilitas penghalang kulit, yang memungkinkan alergen dan iritan memasuki kulit dan memicu reaksi inflamasi.²⁵ Penyakit ini juga sering kali disertai dengan peningkatan ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 α , yang memperburuk peradangan dan kerusakan pada penghalang kulit.⁴⁴

Selain dermatitis atopik, psoriasis juga merupakan gangguan yang berkaitan dengan kerusakan penghalang kulit. Pada psoriasis, lapisan kulit menjadi lebih tebal dan terjadi pengelupasan yang cepat akibat peningkatan keratinisasi. Kondisi ini juga diiringi dengan peningkatan kadar IL-1 α , yang berperan dalam memperburuk peradangan dan pembentukan plak pada kulit (Muehlberger et al., 2001). Kerusakan penghalang kulit pada psoriasis dapat

meningkatkan penetrasi mikroorganisme, memperburuk gejala, dan menyebabkan infeksi sekunder. Selain itu, kerusakan penghalang kulit pada kondisi kulit lainnya, seperti eksem dan rosacea, dapat meningkatkan sensitivitas kulit terhadap bahan iritan dan mempengaruhi kualitas hidup pasien.

2.3.5. Proses Inflamasi pada *Skin barrier*

Penghalang kulit (*skin barrier*) memainkan peran penting dalam melindungi tubuh dari lingkungan eksternal yang berbahaya, seperti patogen, polutan, dan iritan, serta menjaga keseimbangan air dalam kulit. Fungsi penghalang kulit ini bergantung pada integritas struktural dan fungsionalnya, yang dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk reaksi imun dan inflamasi. Ketika *skin barrier* terganggu, proses inflamasi akan diaktifkan sebagai respons tubuh terhadap kerusakan. Proses inflamasi ini sangat penting dalam memperbaiki kerusakan kulit, namun jika tidak terkendali, dapat menyebabkan disfungsi *skin barrier* dan kerusakan lebih lanjut pada kulit.⁴⁵

Kerusakan pada *skin barrier* dapat dipicu oleh berbagai faktor eksternal seperti iritasi kimia, paparan sinar UV, infeksi, atau cedera fisik pada kulit. Ketika lapisan pelindung ini rusak, terjadi permeabilitas berlebihan pada epidermis, yang memungkinkan molekul dan patogen dari lingkungan luar masuk ke dalam jaringan yang lebih dalam. Hal ini memicu aktivasi sistem imun, khususnya pada sel-sel dendritik dan makrofag yang berada di dermis, untuk

mengenali dan merespons patogen atau tanda kerusakan. Aktivasi ini mengarah pada pelepasan berbagai sitokin pro-inflamasi, termasuk IL-1 α .⁴⁵

IL-1 α merupakan salah satu sitokin yang sangat penting dalam proses inflamasi kulit. Pada kondisi normal, IL-1 α berfungsi untuk mempercepat respons imun dengan memicu ekspresi gen-gen yang terlibat dalam penyembuhan luka, seperti faktor pertumbuhan dan sitokin lainnya. Pada kerusakan *skin barrier*, keratinosit (sel utama di epidermis) akan mengaktifasi jalur inflamasi, salah satunya melalui NF- κ B, yang merangsang produksi IL-1 α . Peningkatan kadar IL-1 α ini dapat memperburuk kondisi kulit dengan meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi lain seperti TNF- α , yang berperan dalam memicu inflamasi lebih lanjut.⁴⁶

IL-1 α diproduksi oleh berbagai jenis sel kulit, terutama keratinosit, yang merespons rangsangan inflamasi atau cedera kulit. Precursor IL-1 α atau pro-IL-1 α diproduksi dan disimpan dalam bentuk tidak aktif dalam sel. Ketika terjadi peradangan, pro-IL-1 α ini diproses menjadi bentuk aktif oleh enzim caspase-1, yang diaktifkan dalam inflammasom. Inflammasom ini teraktifkan oleh stres oksidatif dan proses inflamasi yang terjadi akibat kerusakan *skin barrier*. IL-1 α yang teraktivasi kemudian dilepaskan ke dalam sirkulasi lokal, memperburuk kondisi peradangan dengan meningkatkan produksi

TNF- α , IL-6, dan sitokin inflamasi lainnya, yang pada gilirannya dapat merusak lebih lanjut fungsi barrier kulit.⁴⁷

Peningkatan IL-1 α yang berlebihan dapat menyebabkan penurunan ekspresi protein-protein penting dalam *skin barrier*, seperti filaggrin, loricrin, dan transglutaminase 1 (TGM1). Protein-protein ini berperan dalam menjaga struktur dan kelembapan kulit. IL-1 α juga memperburuk kondisi ini dengan meningkatkan transkripsi gen inflamasi, yang menyebabkan kerusakan lebih lanjut pada lapisan epidermis. Akibatnya, penghalang kulit menjadi lebih rentan terhadap infeksi, dehidrasi, dan iritasi, yang selanjutnya meningkatkan TEWL. Kondisi ini sering kali terlihat pada penyakit kulit inflamasi kronis seperti dermatitis atopik, psoriasis, dan rosacea, yang ditandai oleh kerusakan *skin barrier* yang terus-menerus akibat inflamasi yang tidak terkontrol.⁴⁸

Respon imun adaptif juga memiliki peran penting dalam memperburuk disfungsi *skin barrier*, terutama melalui aktivasi jalur sel T helper 2 (Th2). Aktivasi Th2 meningkatkan sekresi sitokin seperti interleukin-4 (IL-4) dan interleukin-13 (IL-13), yang berkontribusi terhadap penurunan ekspresi gen-gen penting dalam diferensiasi keratinosit, termasuk filaggrin dan loricrin, sehingga melemahkan struktur epidermis. IL-4 juga dapat meningkatkan produksi imunoglobulin E (IgE) oleh sel B, yang memperkuat reaksi alergi dan inflamasi kronis pada kulit. Kondisi hiperaktivitas Th2

membuat kulit lebih rentan terhadap disrupsi *skin barrier* dan peningkatan TEWL saat terpapar iritan seperti sodium lauryl sulfate. Dengan demikian, inflamasi Th2-mediasi berperan penting dalam siklus patologis yang memperburuk kerusakan kulit dan mempertahankan peradangan kronis.²⁰

2.4. *Rice bran*

2.4.1. Definisi dan Komposisi *Rice bran*

Rice bran seperti yang di ilustrasikan pada Gambar 2.6 adalah lapisan luar biji padi yang dipisahkan selama proses penggilingan.⁴⁹ Meskipun sering dibuang sebagai limbah, *rice bran* mengandung sejumlah besar nutrisi penting yang memiliki berbagai manfaat kesehatan, termasuk untuk kulit. Komposisinya meliputi lipid, protein, vitamin, dan mineral, dengan kandungan utama seperti vitamin E, asam lemak esensial, dan antioksidan yang memiliki sifat anti-inflamasi dan dapat membantu memperbaiki kondisi kulit. *Rice bran* juga kaya akan ceramide, sejenis lipid yang berperan penting dalam menjaga integritas penghalang kulit dan mengurangi kehilangan air transepidermal (TEWL).^{16,50}

Selain ceramide, *rice bran* mengandung gamma-oryzanol (γ -oryzanol), suatu senyawa yang dikenal dengan kemampuannya dalam mengurangi stres oksidatif dan melindungi kulit dari kerusakan akibat paparan UV. Senyawa ini juga memiliki sifat anti-inflamasi, yang

dapat membantu meredakan peradangan pada kulit yang disebabkan oleh kondisi seperti dermatitis atau psoriasis.⁵¹ Kandungan lain yang penting dalam *rice bran* adalah fitosterol dan polifenol, yang dikenal memiliki efek perlindungan terhadap kulit dengan meningkatkan hidrasi dan mengurangi tanda-tanda penuaan (seperti kerutan dan kehilangan elastisitas) yang disebabkan oleh paparan sinar UV atau polusi.⁵²



Gambar 2.6 *Rice bran*⁵³

2.4.2. Manfaat *Rice bran* untuk Kulit

Rice bran telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional untuk merawat kulit dan memperbaiki kondisi kulit yang rusak. Ekstrak bekatul mengandung antioksidan yang membantu melawan kerusakan akibat radikal bebas, yang dapat mempercepat penuaan kulit dan menyebabkan kerusakan jaringan. Antioksidan ini bekerja dengan cara mengurangi oksidasi lipid dan protein dalam kulit, yang berkontribusi pada penguatan struktur penghalang kulit dan melindungi sel-sel kulit dari kerusakan lebih lanjut.⁵³

Selain itu, *rice bran* memiliki kemampuan untuk meningkatkan hidrasi kulit. Dengan kandungan ceramide yang tinggi, *rice bran* membantu memperbaiki fungsi penghalang kulit yang rusak, mengurangi TEWL, dan meningkatkan kelembapan kulit. Produk yang mengandung ekstrak bekatul dapat memberikan kelembapan jangka panjang, menjadikannya pilihan yang efektif untuk merawat kulit kering dan dehidrasi. Berkat sifat anti-inflamasi dan anti-aging-nya, *rice bran* juga digunakan untuk meredakan iritasi pada kulit sensitif, memperbaiki tekstur kulit, serta mengurangi peradangan yang disebabkan oleh kondisi kulit inflamasi seperti dermatitis atopik dan psoriasis.^{16,50}

2.4.3. *Rice bran* dalam Produk Perawatan Kulit

Seiring dengan semakin populernya bahan-bahan alami dalam industri perawatan kulit, *rice bran* semakin banyak digunakan dalam produk-produk kosmetik dan perawatan kulit. Penggunaan *rice bran* dalam produk topikal memungkinkan penetrasi bahan aktif yang lebih dalam ke dalam kulit, membantu memperbaiki keseimbangan lipid dan memperbaiki fungsi penghalang kulit. *Rice bran* juga telah terbukti efektif dalam mengurangi peradangan kulit yang disebabkan oleh paparan UV atau stres oksidatif, serta membantu mencegah tanda-tanda penuaan dini, seperti kerutan dan garis halus.^{53,54}

2.4.4. Pengaruh Bekatul terhadap Filaggrin dan IL-1 α

Ekstrak bekatul diketahui dapat meningkatkan ekspresi filaggrin dalam kulit. Peningkatan ekspresi filaggrin berpotensi untuk memperbaiki penghalang kulit yang rusak akibat penyakit kulit seperti dermatitis atopik dan psoriasis. *Rice bran*, dengan kandungan ceramide dan asam lemak esensialnya, membantu memperbaiki kerusakan penghalang kulit dan mencegah kehilangan air berlebih dan mendukung hidrasi kulit yang lebih baik.¹¹

Rice bran juga dapat mempengaruhi kadar IL-1 α , yang merupakan sitokin pro-inflamasi yang sering terlibat dalam kondisi kulit inflamasi. *Rice bran* memiliki sifat anti-inflamasi yang dapat mengurangi ekspresi IL-1 α , yang secara langsung dapat membantu meredakan peradangan pada kulit yang disebabkan oleh penyakit seperti dermatitis atau psoriasis. Dengan menurunkan kadar IL-1 α , *rice bran* tidak hanya membantu mengurangi peradangan tetapi juga meningkatkan proses pemulihan kulit, memperbaiki fungsi penghalang kulit, dan mengurangi gejala-gejala iritasi dan gatal.¹⁰

Dengan manfaat tersebut, *rice bran* tidak hanya efektif dalam meningkatkan fungsi penghalang kulit tetapi juga berperan dalam mengurangi peradangan kulit dan meningkatkan kualitas hidrasi kulit. Penggunaan ekstrak bekatul dalam produk perawatan kulit semakin populer karena kemampuannya untuk menangani berbagai masalah

kulit yang berkaitan dengan kerusakan penghalang kulit, hidrasi yang buruk, serta inflamasi kronis.

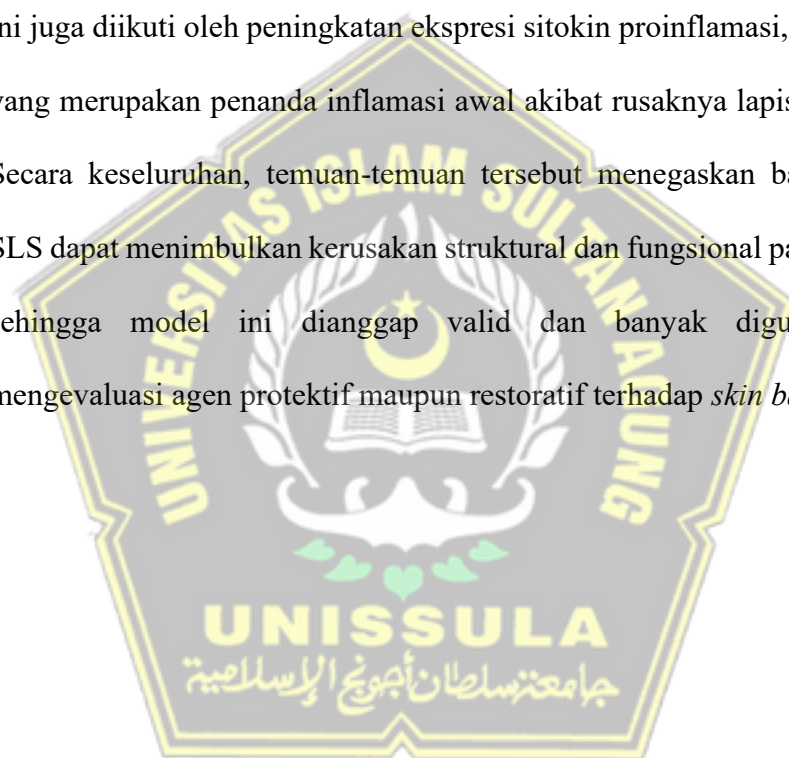
2.5. Tikus Wistar

Tikus Wistar adalah salah satu model hewan yang paling banyak digunakan dalam penelitian ilmiah, terutama dalam studi mengenai fisiologi kulit, pengobatan, dan uji toksisitas. Tikus ini dikenal karena kemampuannya untuk berkembang biak dengan cepat, ukuran tubuh yang relatif kecil, serta karakteristik genetik yang seragam. Karena sifat-sifat ini, Tikus Wistar sering kali dipilih sebagai model hewan untuk penelitian eksperimen di berbagai bidang, termasuk dermatologi dan studi penghalang kulit.⁵⁵

Tikus Wistar memiliki kulit yang lebih tipis dibandingkan dengan manusia, yang memudahkan dalam penelitian terkait kerusakan dan pemulihan penghalang kulit. Selain itu, model ini memungkinkan untuk pengujian yang lebih terkontrol dalam studi mengenai efek bahan aktif atau terapi terhadap penghalang kulit, serta respons imun terhadap perawatan kulit. Keunggulan lainnya adalah kemampuan untuk memodifikasi kondisi kulit tikus Wistar, baik melalui induksi peradangan, iritasi, atau paparan bahan kimia tertentu, yang memungkinkan studi lebih mendalam mengenai mekanisme yang terlibat dalam perbaikan penghalang kulit dan penurunan inflamasi.⁵⁵

Paparan SLS secara topikal merupakan metode yang banyak digunakan untuk menginduksi kerusakan skin barrier pada model hewan, termasuk tikus. SLS bertindak sebagai surfaktan anionik yang mampu melarutkan lipid

penyusun stratum corneum, sehingga mengganggu integritas lapisan pelindung kulit. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa aplikasi SLS menyebabkan peningkatan TEWL sebagai indikator utama disrupsi fungsi barrier. Selain itu, kulit tikus yang terpapar SLS memperlihatkan penebalan epidermis, infiltrasi sel inflamasi, dan perubahan morfologi keratinosit yang mencerminkan terjadinya iritasi dan respons peradangan. Gangguan barrier ini juga diikuti oleh peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi, seperti IL-1 α , yang merupakan penanda inflamasi awal akibat rusaknya lapisan epidermis. Secara keseluruhan, temuan-temuan tersebut menegaskan bahwa paparan SLS dapat menimbulkan kerusakan struktural dan fungsional pada kulit tikus, sehingga model ini dianggap valid dan banyak digunakan untuk mengevaluasi agen protektif maupun restoratif terhadap *skin barrier*.^{20,56}



BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori

Penghalang kulit (*skin barrier*) memainkan peran penting dalam mempertahankan homeostasis tubuh dengan menjaga keseimbangan air dalam kulit serta melindungi tubuh dari patogen dan iritan. Penghalang kulit terdiri dari empat lapisan utama yang saling berhubungan, yaitu lapisan fisik, kimia, mikrobiologis, dan imunologis. Lapisan fisik, terutama yang terletak pada stratum corneum, berfungsi sebagai penghalang utama terhadap zat berbahaya dan mencegah kehilangan air yang berlebihan melalui proses *transepidermal water loss* (TEWL). Selain itu, lapisan kimia, yang melibatkan komponen lipid seperti ceramide dan asam lemak bebas, menjaga integritas penghalang dan mempertahankan kelembapan kulit. Kerusakan pada salah satu atau lebih lapisan ini dapat menyebabkan gangguan pada *skin barrier* yang meningkatkan kerentanannya terhadap infeksi, alergi, dan peradangan.¹ Respons imun adaptif, khususnya melalui aktivasi sel T helper tipe 2 (Th2), juga berperan dalam disfungsi *skin barrier*. Aktivasi jalur Th2 akan meningkatkan produksi sitokin seperti interleukin-4 (IL-4) dan interleukin-13 (IL-13) yang dapat menurunkan ekspresi filaggrin serta protein struktural lain pada epidermis, sehingga melemahkan fungsi penghalang kulit.²⁰

NF-kB adalah faktor transkripsi kunci yang mengatur respons inflamasi dengan memicu polaritas makrofag menjadi M1, yang menghasilkan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1. Aktivasi NF-kB memperburuk peradangan melalui amplifikasi produksi sitokin ini, yang pada gilirannya menarik sel imun dan meningkatkan kerusakan jaringan. Sementara itu, M2 makrofag, meskipun dipengaruhi oleh NF-kB, lebih berperan dalam resolusi inflamasi dan penyembuhan, menghasilkan sitokin anti-inflamasi dalam jumlah lebih rendah. Interaksi kompleks antara NF-kB, M1, M2, dan sitokin-sitokin ini menggambarkan keseimbangan dinamis dalam pengaturan inflamasi dan pemulihan jaringan tubuh. Selain itu, peningkatan aktivitas IL-4 dari sel Th2 juga menstimulasi produksi imunoglobulin E (IgE) oleh sel B, yang berperan penting dalam reaksi alergi dan inflamasi kronis pada kulit. Kondisi ini memperparah gangguan *skin barrier* dengan meningkatkan permeabilitas epidermis dan memperkuat respons inflamasi yang berkepanjangan, sebagaimana ditemukan pada dermatitis atopik.²⁰

Filaggrin merupakan protein struktural utama yang berperan dalam pembentukan penghalang kulit dengan mengikat keratin dalam sel-sel kulit.²¹ Penurunan ekspresi filaggrin dapat menyebabkan kerusakan pada penghalang kulit, yang mengarah pada peningkatan TEWL dan kehilangan kelembapan kulit, serta meningkatkan kerentanannya terhadap iritasi dan infeksi. Filaggrin juga berfungsi sebagai sumber dari *Natural Moisturizing Factor* (NMF), yang berperan dalam mempertahankan hidrasi kulit. Selain itu, filaggrin turut berperan dalam pengaturan pH kulit, yang penting untuk fungsi

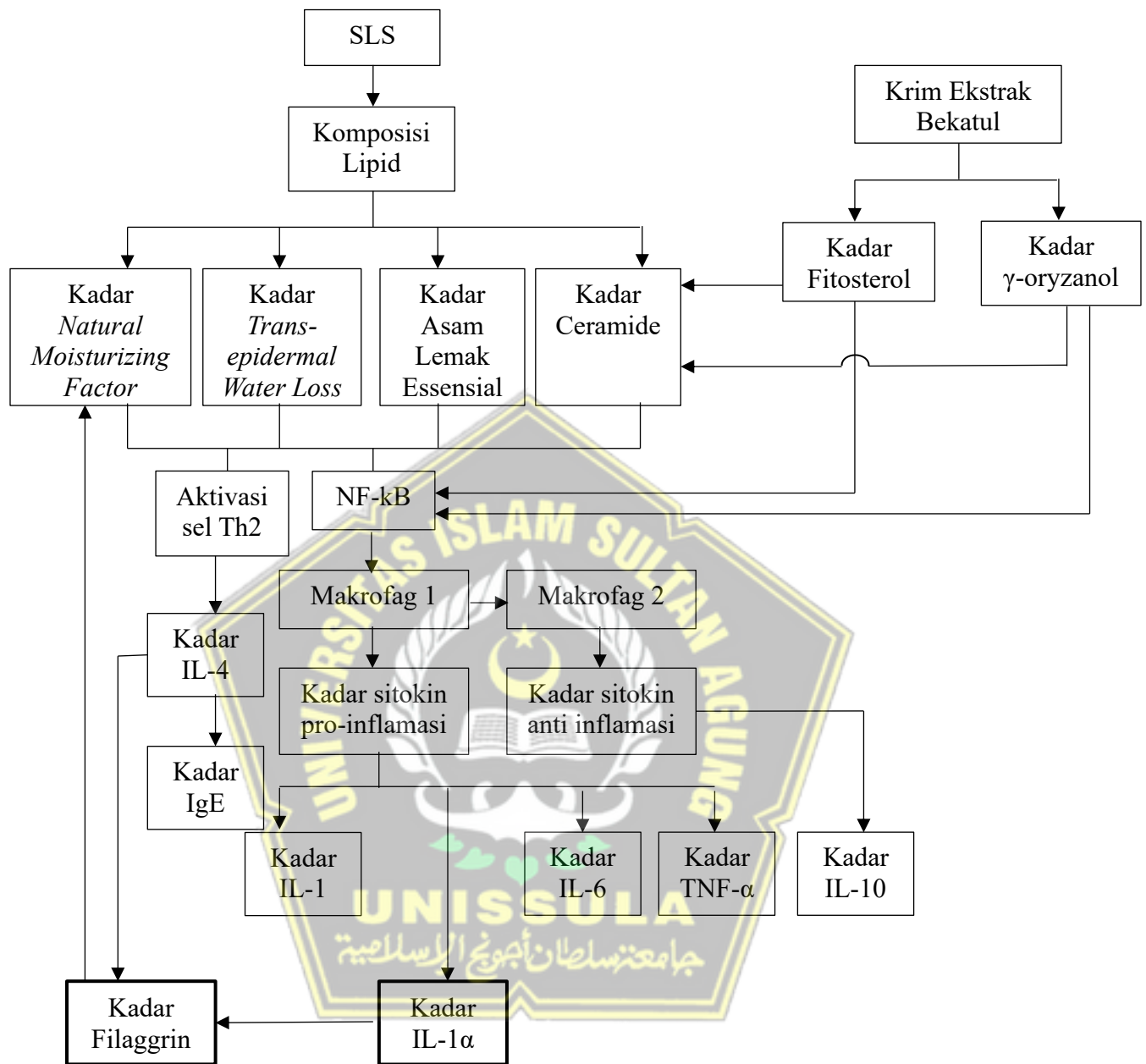
enzimatik yang mendukung proses eksfoliasi alami dan menjaga keseimbangan mikrobiota kulit. Kerusakan pada produksi filaggrin sering ditemukan pada kondisi kulit seperti dermatitis atopik, eksem, dan psoriasis, yang semua kondisi tersebut terkait dengan gangguan fungsi penghalang kulit.^{22,23}

Interleukin-1 α (IL-1 α) yang merupakan sitokin pro-inflamasi juga berperan penting dalam pengaturan respon inflamasi pada kulit. IL-1 α berfungsi untuk merangsang produksi sitokin inflamasi lainnya, meningkatkan permeabilitas penghalang kulit, dan memicu peradangan pada kondisi seperti dermatitis atopik dan psoriasis.³¹ Peningkatan kadar IL-1 α akan memperburuk kerusakan pada penghalang kulit dan memperburuk peradangan serta infeksi kulit. Oleh karena itu, IL-1 α berperan penting dalam meningkatkan kerentanannya terhadap infeksi dan memperburuk kerusakan yang terjadi akibat gangguan penghalang kulit.³²

Rice bran, yang mengandung berbagai komponen bioaktif seperti ceramide, asam lemak esensial, fitosterol, dan antioksidan, memiliki potensi untuk memperbaiki dan memperkuat penghalang kulit yang rusak. Ceramide dalam *rice bran* berperan dalam memperbaiki integritas lipid penghalang kulit, mengurangi TEWL, serta meningkatkan hidrasi kulit. Selain itu, *rice bran* juga mengandung gamma-oryzanol, yang diketahui memiliki sifat anti-inflamasi dan dapat mengurangi stres oksidatif pada kulit. Sifat anti-inflamasi ini dapat membantu menurunkan kadar IL-1 α , yang berperan dalam mengurangi peradangan dan memperbaiki fungsi penghalang kulit yang

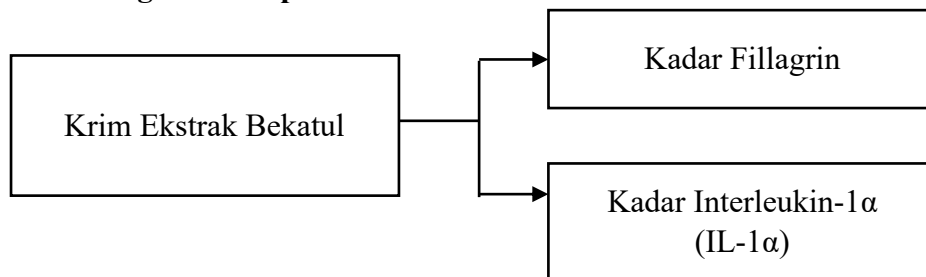
terganggu. Oleh karena itu, penggunaan *rice bran* dalam perawatan kulit dapat membantu memperbaiki keseimbangan lipid, meningkatkan hidrasi, dan mengurangi peradangan pada kulit yang mengalami kerusakan.^{16,50,51}

Penurunan kadar IL-1 α dan peningkatan ekspresi filaggrin pada kulit yang diberi perlakuan dengan ekstrak bekatul dapat berkontribusi pada pemulihan penghalang kulit yang rusak akibat gangguan inflamasi seperti dermatitis atopik dan psoriasis.^{10,11} Dengan memperbaiki kedua komponen utama dalam penghalang kulit ini, *rice bran* memiliki potensi untuk mengurangi gejala-gejala iritasi, gatal, dan peradangan, serta mempercepat pemulihan penghalang kulit yang terganggu. Model hewan tikus Wistar, yang sering digunakan dalam penelitian dermatologi, memungkinkan untuk mengeksplorasi efek ekstrak bekatul pada perbaikan penghalang kulit serta pengaruhnya terhadap kadar filaggrin dan IL-1 α secara lebih terkontrol. Dengan demikian, ekstrak bekatul dapat menjadi alternatif terapeutik yang efektif untuk memperbaiki penghalang kulit dan mengurangi gejala-gejala penyakit kulit inflamasi.



Gambar 3.1 Kerangka Teori

3.2. Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka Konsep

3.3. Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian krim ekstrak bekatul terhadap kadar filaggrin dan interleukin-1 α pada kulit tikus Wistar yang mengalami kerusakan *skin barrier*.

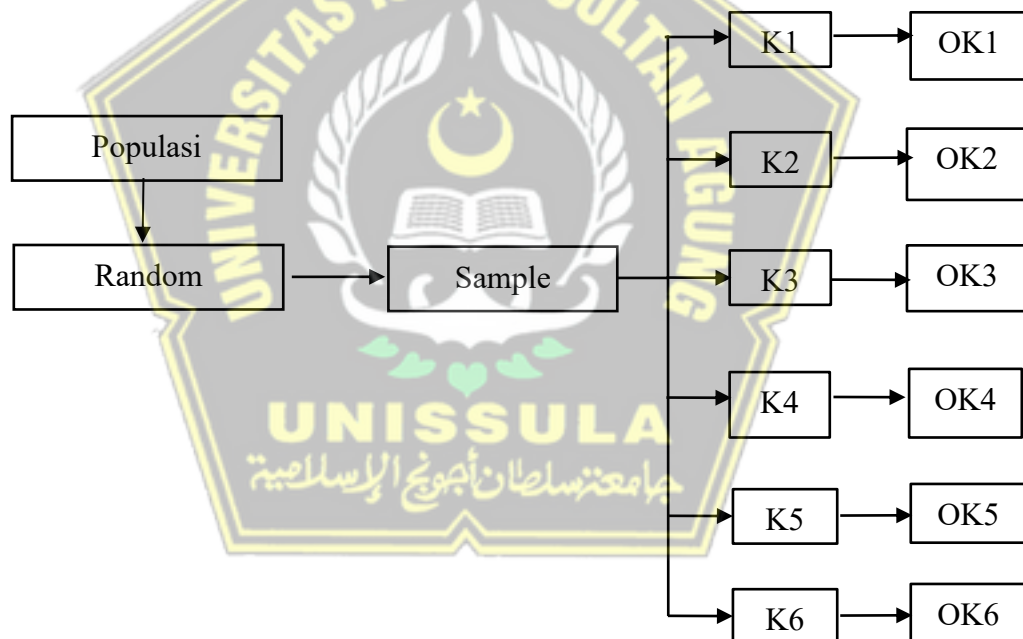


BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah eksperimental dengan rancangan penelitian *post-test only control group design*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian krim ekstrak bekatul terhadap kadar filaggrin dan interleukin-1 α pada kulit tikus Wistar yang mengalami kerusakan *skin barrier*.



Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian

Keterangan :

K1 : Tikus sehat.

K2 : Kelompok kontrol negatif yaitu tikus yang diinduksi SLS dan diberi basis krim tanpa ekstrak.

- K3 : Kelompok kontrol positif yaitu tikus yang diinduksi SLS dan diberi krim ceramide 2%.
- K4 : Kelompok perlakuan 1 yaitu tikus yang diinduksi SLS dan diberi krim ekstrak bekatul konsentrasi 5%
- K5 : Kelompok perlakuan 2 yaitu tikus yang diinduksi SLS dan diberi krim ekstrak bekatul konsentrasi 10%
- K6 : Kelompok perlakuan 3 yaitu tikus yang diinduksi SLS dan diberi krim ekstrak bekatul konsentrasi 15%
- OK1 : Observasi Kelompok Tikus Sehat
- OK2 : Observasi Kelompok Kontrol Negatif
- OK3 : Observasi Kelompok Kontrol Positif
- OK4 : Observasi Kelompok Perlakuan 1
- OK5 : Observasi Kelompok Perlakuan 2
- OK6 : Observasi Kelompok Perlakuan 3

4.2. Populasi dan Sampel Penelitian

4.2.1. Subjek Penelitian

Subjek penelitian ini terdiri dari 30 ekor tikus Wistar betina sehat, berusia 8 hingga 10 minggu dengan bobot sekitar 200 g. Tikus Wistar dipilih karena memiliki genetik seragam dan kulit yang lebih tipis, memudahkan penelitian terkait penghalang kulit. Tikus dipelihara dalam kondisi terkontrol dengan asupan makanan, air, dan

pencahayaan yang sesuai untuk memastikan kesehatan selama penelitian.

a) Kriteria Inklusi Penelitian

- Tikus Wistar betina usia 8-10 minggu.
- Berat badan 180-200 g.
- Dalam kondisi sehat

b) Kriteria Eksklusi

- Tikus yang menunjukkan tanda-tanda penurunan kondisi fisik atau perilaku abnormal.

c) Drop Out

- Tikus mengalami kematian dalam masa penelitian.

4.2.2. Besar Sampel

Jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian yang dibagi menjadi 5 kelompok berdasarkan rumus Federer $(n-1)(t-1) \geq 15$ yaitu rumus yang digunakan untuk menghitung jumlah minimal sampel per kelompok berdasarkan jumlah kelompok perlakuan, dimana n adalah jumlah unit percobaan (jumlah tikus dalam satu kelompok perlakuan) dan t adalah jumlah kelompok perlakuan.

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

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

$$(n-1)(4) \geq 15$$

$$4n \geq (15 + 4)$$

$$n \geq 4,75 \approx 5$$

Pada penelitian ini jumlah sampel tiap kelompok ditentukan sebanyak 5 ekor tikus, dan jumlah kelompok sampel ada 6, sehingga penelitian ini membutuhkan 30 ekor tikus. Untuk mengantisipasi hilangnya unit eksperimen maka dilakukan koreksi dengan rumus: $n / 1-DO$, dimana proporsi unit eksperimen yang hilang atau *drop out* sebanyak 10%, maka:

$$n \text{ akhir tiap kelompok} = n / 1-DO$$

$$n = 5 / 1-10\%$$

$$n = 6$$

Jumlah sampel dalam setiap kelompok adalah 6 ekor tikus, sehingga untuk 6 kelompok diperlukan sampel sebanyak 36 ekor tikus.

4.2.3. Cara Pengambilan Sampel Penelitian

Pengambilan sampel pada penelitian ini dengan menggunakan teknik *probability sampling* dengan cara pengambilan sampel dalam populasi yang mempunyai kesempatan yang sama untuk dipilih menjadi sampel. Sistem yang digunakan yaitu pengambilan sampel secara acak dan sederhana (*simple random sampling*).

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah konsentrasi krim ekstrak bekatul.

4.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar Filaggrin dan IL-1 α .

4.4 Definisi Operasional

4.4.1 Krim Ekstrak bekatul

Krim ekstrak bekatul yang digunakan dalam penelitian ini berupa krim yang mengandung bahan aktif yang diambil dari lapisan luar biji padi (*rice bran*). Krim dibuat dengan basis yang diperoleh dari PT. Derma Elok yang telah memiliki *Certificate of Analysis* (CoA) dan *Material Safety Data Sheet* (MSDS) dengan konsentrasi berbeda 5%, 10%, dan 15%. Krim ekstrak bekatul diberikan secara topikal satu kali sehari selama 14 hari setelah induksi kerusakan *skin barrier* menggunakan *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) pada kulit tikus Wistar.

Satuan : %

Skala : Ordinal

4.4.2 Kadar Filaggrin

Kadar Filaggrin dalam penelitian ini diukur dalam sampel jaringan kulit tikus Wistar yang diberikan perlakuan dengan krim ekstrak bekatul. Pengukuran kadar Filaggrin dilakukan dengan pada hari ke-15 menggunakan metode ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) pada homogenat jaringan kulit setelah aplikasi topikal selama 14 hari.

Satuan : ng/mL

Skala : Rasio

4.4.3 Kadar IL-1 α

Kadar IL-1 α dalam penelitian ini diukur dalam sampel homogenat jaringan kulit tikus Wistar setelah perlakuan dengan krim ekstrak bekatul. Pengukuran kadar IL-1 α dilakukan pada hari ke-15 menggunakan metode ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).

Satuan : pg/mL

Skala : Rasio

4.5 Bahan dan Alat Penelitian

4.5.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kandang tikus untuk pemeliharaan hewan uji, micropipet dan pipet otomatis untuk pengukuran volume sampel, tabung reaksi dan cawan petri untuk

penyiapan bahan, serta vortex mixer, inkubator, sentrifus, dan hot plate sebagai perangkat pendukung proses analisis. Mikroskop digunakan untuk pengamatan jaringan, ELISA reader untuk pengukuran biomarker, dan *Skin Moisture Meter* untuk evaluasi hidrasi kulit.

4.5.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi tikus Wistar betina sebagai hewan uji, krim ekstrak bekatul dan basis krim sebagai formulasi perlakuan, serta *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) 10% untuk induksi kerusakan skin barrier. Jaringan kulit tikus Wistar digunakan sebagai sampel analisis, dengan reagen ELISA kit untuk pengukuran IL-1 α dan filaggrin. Selain itu, digunakan pula larutan PBS (*Phosphate Buffered Saline*) sebagai buffer, larutan formalin 10% untuk fiksasi jaringan, serta tissue homogenizer untuk proses homogenisasi sampel sebelum analisis.

4.6 Prosedur Penelitian

4.6.1 Cara Pembuatan Ekstrak Bekatul

Bekatul diperoleh dari PT INBI dalam bentuk ekstrak cair. Ekstraksi bekatul menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol. Tahapan pembuatan ekstrak bekatul sebagai berikut:

1. Persiapan Bahan:
 - Siapkan *rice bran* segar atau kering (sekitar 500 gram) yang diperoleh dari penggilingan padi.

- *Rice bran* dikeringkan terlebih dahulu untuk mengurangi kadar air dan mencegah pembusukan selama proses ekstraksi.

2. Proses Penghalusan:

- *Rice bran* yang telah kering dihaluskan menggunakan blender atau penggiling untuk mendapatkan bubuk halus.
- Bubuk *rice bran* kemudian dimasukkan ke dalam wadah ekstraksi (labu ekstraksi atau *beaker glass*).
- Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi adalah etanol 70% dengan perbandingan pelarut terhadap bahan sekitar 1:10 (b/v). Pelarut ini dipilih karena kemampuannya untuk melarutkan senyawa aktif yang ada pada *rice bran*, seperti tokoferol, asam lemak esensial, ceramide, dan fitosterol.

3. Proses Ekstraksi:

- Ekstraksi dilakukan dengan cara maserasi (merendam bahan dalam pelarut) selama 48 jam pada suhu ruang dengan pengadukan ringan setiap 6 jam untuk memastikan bahan aktif dapat terlarut dengan maksimal.
- Setelah waktu ekstraksi selesai, filtrasi dilakukan menggunakan kertas saring atau filter kain untuk memisahkan ampas dari ekstrak cairan yang dihasilkan.

4. Penguapan Pelarut:

- Ekstrak cairan yang telah difiltrasi kemudian dipindahkan ke dalam *rotary evaporator* untuk menguapkan pelarut (etanol), sehingga diperoleh ekstrak bekatul yang lebih kental dan pekat.
- Proses ini dilakukan pada suhu rendah untuk menghindari kerusakan senyawa aktif yang sensitif terhadap panas.

5. Penyimpanan Ekstrak:

- Ekstrak yang telah pekat kemudian disimpan dalam wadah kaca kedap udara dan disimpan pada suhu 4°C untuk menjaga stabilitas senyawa bioaktif.
- Ekstrak ini siap digunakan untuk tahap pembuatan krim atau untuk penelitian lebih lanjut.

4.6.2 Cara Pembuatan Krim Ekstrak Bekatul

1. Persiapan Bahan:

- Base Krim: Base krim yang sudah jadi dan telah terbukti aman digunakan pada kulit. Produk ini dilengkapi dengan *Certificate of Analysis* (COA) dan *Material Safety Data Sheet* (MSDS) yang menjamin kualitas dan keamanan bahan-bahan yang terkandung di dalamnya, serta memberikan informasi terkait dengan komposisi, stabilitas, dan prosedur keselamatan yang diperlukan selama penggunaan. Base krim ini mengandung bahan dasar seperti air, minyak, pengemulsi, dan bahan pengikat, yang sudah memiliki tekstur dan stabilitas yang baik.

Sediaan krim dipilih dalam penelitian ini karena merupakan emulsi yang dapat memuat komponen lipofilik *rice bran* seperti γ -oryzanol, ferulat, dan ceramide di fase minyak, sekaligus mempertahankan air untuk hidrasi, sehingga memungkinkan difusi yang lebih efektif melalui stratum korneum, yang sulit dicapai oleh gel berbasis air.^{57,58} Krim juga memberikan tingkat oklusi sedang yang mendukung *barrier* kulit tanpa menyebabkan gangguan atau hasil yang tidak akurat, berbeda dengan ointment yang sering terlalu berat dan lengket. Pemilihan *vehicle* topikal seperti krim terbukti mempengaruhi potensi, efikasi, dan kepatuhan.^{57,59}

- Ekstrak bekatul: Ekstrak bekatul yang telah dibuat sebelumnya dengan konsentrasi yang sesuai (5%, 10%, atau 15%). Konsentrasi 5%, 10% dan 15% dipilih karena desain dosis-respon yang efisien secara statistik umumnya memerlukan minimal tiga level dosis, dengan kelompok kontrol dan tiga tingkat dosis untuk menangkap kurva efek yang bisa non-linier atau mencapai *plateau*.⁶⁰ Pemilihan rentang 5–15% juga didasarkan pada penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa dosis 5% dan 10% ekstrak bekatul atau γ -oryzanol aman dan efektif menurunkan inflamasi serta mendukung regenerasi kulit, sementara konsentrasi yang terlalu tinggi (≥ 25 –35%) meskipun efektif, kurang ideal untuk formulasi

topikal yang berisiko menimbulkan iritasi. Penambahan dosis 15% memberikan konsentrasi menengah-tinggi yang masih realistis untuk formulasi kosmetik dan memungkinkan evaluasi apakah peningkatan di atas 10% memberikan manfaat tambahan.^{14,17,19} Selain itu, seluruh rentang dosis ini tetap memungkinkan tercapainya stabilitas fisik krim O/W dan dapat diterima secara organoleptis (warna, bau, tekstur, dan homogenitas), yang dinilai secara visual untuk memastikan tidak terjadi pemisahan fase sehingga sediaan tetap stabil dan layak diaplikasikan.^{57,58}

2. Proses Pencampuran:

- Pemanasan Base Krim: Jika base krim yang digunakan membutuhkan pemanasan untuk membantu pencampuran bahan, panaskan base krim hingga suhu sekitar 40-45°C. Pastikan suhu tidak melebihi 50°C agar tidak merusak kandungan bahan aktif yang sensitif.
- Penambahan Ekstrak bekatul: Setelah base krim dipanaskan, tambahkan ekstrak bekatul ke dalam base krim sedikit demi sedikit sambil diaduk perlahan untuk memastikan distribusi yang merata. Pastikan ekstrak bekatul tercampur sempurna dalam base krim.
- Pengadukan: Gunakan mixer dengan kecepatan rendah hingga sedang untuk mencampur ekstrak bekatul dengan base krim.

Pengadukan harus dilakukan secara perlahan untuk menghindari gelembung udara dan memastikan homogenitas campuran.

3. Pemeriksaan Konsistensi dan pH:

- Konsistensi Krim: Periksa konsistensi krim untuk memastikan teksturnya halus dan mudah diaplikasikan. Jika krim terlalu kental, tambahkan sedikit air steril untuk mendapatkan konsistensi yang diinginkan.
- Uji pH: Ukur pH krim menggunakan pH meter atau kertas lakmus. pH krim harus berada pada kisaran 5,5 hingga 6,5, yang sesuai dengan pH kulit manusia agar aman digunakan.

4. Pengemasan Krim:

- Setelah krim tercampur dengan baik, biarkan krim mendingin hingga suhu ruang.
- Krim kemudian dimasukkan ke dalam wadah kedap udara yang bersih dan steril, seperti jar plastik atau pot kaca. Pastikan wadah tertutup rapat untuk menghindari kontaminasi.
- Krim yang telah jadi siap untuk digunakan dalam penelitian atau untuk produk perawatan kulit topikal.

5. Penyimpanan Krim:

- Krim yang telah selesai diproduksi harus disimpan di tempat yang sejuk, kering, dan terlindung dari sinar matahari langsung untuk menjaga stabilitas bahan aktif.

- Krim disimpan pada suhu sekitar 25°C dan digunakan dalam jangka waktu yang sesuai dengan umur simpan yang tercantum pada kemasan.

4.6.3 Persiapan Hewan Uji

Sebelum perlakuan dimulai, tikus Wistar betina dipersiapkan dengan cermat untuk memastikan kondisi yang optimal bagi penelitian. Tikus yang digunakan berusia antara 8 hingga 10 minggu dengan berat badan sekitar 200 g, dipilih karena pada usia ini tikus sudah cukup matang secara fisiologis namun masih dalam fase pertumbuhan. Hanya tikus yang sehat, bebas dari penyakit dan parasit, yang dipilih untuk memastikan hasil yang valid.

Sebelum perlakuan dimulai, tikus diberikan periode aklimatisasi selama 7 hari untuk menyesuaikan diri dengan lingkungan laboratorium. Selama periode ini, tikus ditempatkan dalam kandang yang bersih dengan suhu ruangan yang stabil antara 22-24°C, kelembapan 50-60%, serta pencahayaan 12 jam siang dan 12 jam malam. Tikus diberi diet standar rodensia dan air minum yang cukup untuk memastikan nutrisi yang memadai. Setiap tikus diberi tanda identifikasi non-invasif untuk membedakan mereka dan memastikan pengelolaan yang tepat selama penelitian.

4.6.4 Pembagian Kelompok

Setelah hewan uji dipersiapkan dan kondisi tubuhnya dipastikan dalam keadaan sehat, tikus Wistar dibagi ke dalam beberapa kelompok perlakuan untuk menganalisis efek krim ekstrak bekatul terhadap kadar Filaggrin dan IL-1 α . Pembagian kelompok dilakukan secara acak untuk memastikan bahwa setiap kelompok memiliki distribusi yang seragam dalam hal usia, berat badan, dan kondisi kesehatan tikus. Kelompok-kelompok yang akan dibuat terdiri dari lima kelompok perlakuan, yang masing-masing terdiri dari enam tikus. Pembagian kelompok adalah sebagai berikut:

1. Kelompok K1 (Kontrol Normal): Kelompok ini tidak diberikan induksi kerusakan *skin barrier* dan tidak diberi terapi. Tikus dalam kelompok ini digunakan sebagai pembanding untuk kondisi normal kulit tikus tanpa perlakuan apapun.
2. Kelompok K2 (Kontrol Negatif): Kelompok ini akan diberikan induksi kerusakan *skin barrier* menggunakan *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) 10% dan diberi krim dasar tanpa ekstrak bekatul. Kelompok ini bertujuan untuk melihat efek dari induksi kerusakan *skin barrier* tanpa adanya terapi dengan ekstrak bekatul.
3. Kelompok K3 (Kontrol Positif): Kelompok ini akan diberikan induksi kerusakan *skin barrier* menggunakan *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) 10% dan diberi krim ceramide 2%.⁶¹ Kelompok ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas krim uji dengan

terapi yang telah terbukti mampu memperbaiki fungsi *skin barrier* pada model kerusakan kulit..

4. Kelompok K4 (Krim Ekstrak bekatul Konsentrasi 5%): Kelompok ini akan diberikan krim ekstrak bekatul dengan konsentrasi 5%, setelah induksi kerusakan *skin barrier*. Kelompok ini bertujuan untuk mengevaluasi efek krim dengan konsentrasi rendah pada ekstrak bekatul.
5. Kelompok K5 (Krim Ekstrak bekatul Konsentrasi 10%): Tikus pada kelompok ini akan menerima perlakuan yang sama dengan kelompok K3, tetapi dengan konsentrasi ekstrak *rice bran* 10%. Hal ini bertujuan untuk mengevaluasi efek konsentrasi sedang pada perbaikan *skin barrier*.
6. Kelompok K6 (Krim Ekstrak bekatul Konsentrasi 15%): Kelompok ini akan diberi perlakuan dengan krim ekstrak bekatul dengan konsentrasi 15%. Tujuan dari kelompok ini adalah untuk mengamati efek maksimal dari krim ekstrak bekatul pada perbaikan *skin barrier*.

4.6.5 Induksi Kerusakan *Skin barrier*

Induksi kerusakan *skin barrier* pada tikus Wistar dilakukan untuk menciptakan model eksperimen yang mencerminkan kondisi kerusakan kulit, seperti yang terjadi pada manusia akibat faktor eksternal. Proses induksi menggunakan *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS)

10%, yang dikenal efektif dalam merusak lapisan stratum corneum dan menyebabkan kerusakan pada integritas *skin barrier*. Tikus yang telah dibagi ke dalam 3 kelompok perlakuan akan diberikan aplikasi topikal SLS 10% pada kulit punggung mereka selama 7 hari berturut-turut.

Aplikasi SLS dilakukan dua kali sehari pada pagi dan sore, dengan menggunakan kapas atau aplikator lembut untuk memastikan distribusi SLS secara merata pada seluruh area kulit yang diinduksi. Selama periode induksi, pengamatan dilakukan setiap hari untuk memonitor perkembangan kerusakan kulit, yang biasanya ditandai dengan gejala seperti kulit kering, eritema (kemerahan), bersisik, dan pengelupasan kulit. Gejala-gejala ini menandakan bahwa lapisan pelindung kulit (*skin barrier*) telah terganggu.

4.6.6 Validasi Kerusakan *Skin barrier*

Setelah induksi kerusakan *skin barrier* menggunakan Sodium Lauryl Sulfate (SLS) 10% selama 7 hari, tahap validasi kerusakan dilakukan untuk memastikan bahwa *skin barrier* pada tikus benar-benar terganggu. Proses validasi ini melibatkan pendekatan makroskopis, yang bertujuan untuk mengamati dan memverifikasi kondisi kulit tikus setelah induksi kerusakan.

- Pengamatan ini dilakukan setiap hari selama periode induksi untuk memastikan bahwa kerusakan *skin barrier* telah terjadi

secara konsisten Pengamatan dilakukan untuk menilai perubahan yang terjadi pada kulit tikus, termasuk:

- Kulit Kering: Adanya kekeringan pada kulit punggung tikus yang menunjukkan hilangnya kelembapan akibat kerusakan *skin barrier*.
- Eritema (Kemungkinan Kemerahan): Peradangan yang ditandai dengan warna kemerahan pada kulit akibat peradangan yang terjadi di lapisan dermis.
- Bersisik: Adanya pengelupasan atau pengeringan kulit yang menandakan gangguan pada struktur stratum corneum.
- Hidrasi kulit: Penurunan tingkat kelembapan yang terkandung dalam lapisan epidermis, khususnya pada stratum corneum, lapisan paling luar kulit dengan menggunakan *skin moisture meter*. Kerusakan *skin barrier* dinyatakan terjadi apabila nilai hidrasi turun hingga berada dalam kategori *low moisture* menurut standar alat, atau terjadi penurunan $\geq 20\text{--}30\%$ dari nilai awal (*baseline*) setelah induksi SLS.⁶²

4.6.7 Pemberian Terapi

Terapi diberikan dengan cara aplikasi topikal krim pada area kulit punggung tikus yang telah diinduksi kerusakan. Krim ekstrak bekatul akan diaplikasikan sekali sehari selama 14 hari berturut-turut

pada kelompok perlakuan sesuai dengan konsentrasi yang telah ditentukan, yaitu 5%, 10%, dan 15%. Kelompok kontrol normal (K1) tidak diberikan perlakuan, sementara kelompok kontrol negatif (K2) diberikan krim dasar tanpa ekstrak bekatul. Aplikasi dilakukan menggunakan spatula atau aplikator lembut, dengan volume sekitar 0,5 ml per aplikasi pada setiap tikus, untuk memastikan distribusi yang merata.

4.6.8 Pengambilan Sampel

Pada hari ke-15 setelah pemberian terapi, pengambilan sampel dilakukan untuk menganalisis efek terapi terhadap kadar Filaggrin dan IL-1 α pada kulit tikus Wistar. Sampel yang diambil hanya meliputi jaringan kulit pada area punggung yang telah diinduksi kerusakan dan diberi perlakuan.

- Jaringan kulit diambil dengan hati-hati menggunakan gunting steril dan pinset untuk meminimalisir kerusakan lebih lanjut pada jaringan kulit yang telah diberi perlakuan.
- Kulit yang diambil akan diproses untuk analisis Filaggrin menggunakan metode ELISA pada homogenat jaringan kulit. Selain itu, sampel kulit juga akan diperiksa dengan mikroskop digital dan *Skin Moisture Meter*. Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengamati perbaikan secara mikroskopis setelah terapi.

4.6.9 Analisis Kadar Filaggrin dan IL-1 α Menggunakan Metode ELISA

Setelah pengambilan sampel jaringan kulit pada hari ke-15, analisis kadar Filaggrin dan IL-1 α dilakukan menggunakan metode ELISA. ELISA digunakan karena memberikan pengukuran filaggrin yang kuantitatif, sensitif, dan spesifik, sehingga mampu mendeteksi perubahan kecil kadar protein akibat kerusakan maupun perbaikan skin barrier. Filaggrin sendiri mengalami proses proteolisis menjadi berbagai fragmen (misalnya NMF) pada kondisi disfungsi barrier, sehingga metode berbasis pewarnaan seperti IHC menjadi kurang tepat karena hanya menampilkan distribusi dan intensitas visual yang bersifat semi-kuantitatif dan tidak dapat membedakan variasi fragmentasi tersebut. ELISA memungkinkan deteksi langsung total kadar filaggrin atau fragmen terukur dalam sampel homogen, menghasilkan data numerik yang dapat dianalisis statistik dengan lebih reliabel. Selain itu, ELISA memiliki repetabilitas tinggi, batas deteksi rendah, dan tidak dipengaruhi oleh subjektivitas pembacaan seperti pada IHC, sehingga lebih sesuai untuk penelitian yang bertujuan mengevaluasi perbedaan kadar filaggrin antar kelompok perlakuan secara presisi.

Berikut adalah langkah-langkah analisisnya:

1. Persiapan Sampel:

- Jaringan kulit yang telah diambil akan diproses terlebih dahulu menjadi homogenat menggunakan tissue homogenizer untuk menghasilkan ekstrak yang dapat dianalisis.
- Homogenat jaringan kulit disaring dan disentrifugasi untuk menghilangkan partikel-partikel besar dan menghasilkan supernatan yang diuji ELISA.

2. Prosedur ELISA:

- Pengenceran Sampel: Sampel homogenat jaringan kulit akan diencerkan jika diperlukan untuk memastikan hasil pengukuran berada dalam kisaran yang dapat dideteksi oleh kit ELISA.
- Penambahan Sampel ke Mikrotiter Plate: Sampel homogenat akan ditambahkan ke dalam sumur mikrotiter plate yang telah dilapisi dengan antibodi spesifik terhadap Filaggrin dan IL-1 α .
- Proses Inkubasi: Sampel kemudian diinkubasi pada suhu ruang atau suhu yang ditentukan oleh instruksi kit ELISA. Proses inkubasi memungkinkan antibodi untuk mengikat target protein atau sitokin dalam sampel.
- Reaksi Antibodi dan Substrat: Setelah sampel ditambahkan, proses inkubasi dilakukan untuk memungkinkan antibodi mengikat target (Filaggrin atau IL-1 α) dalam sampel.

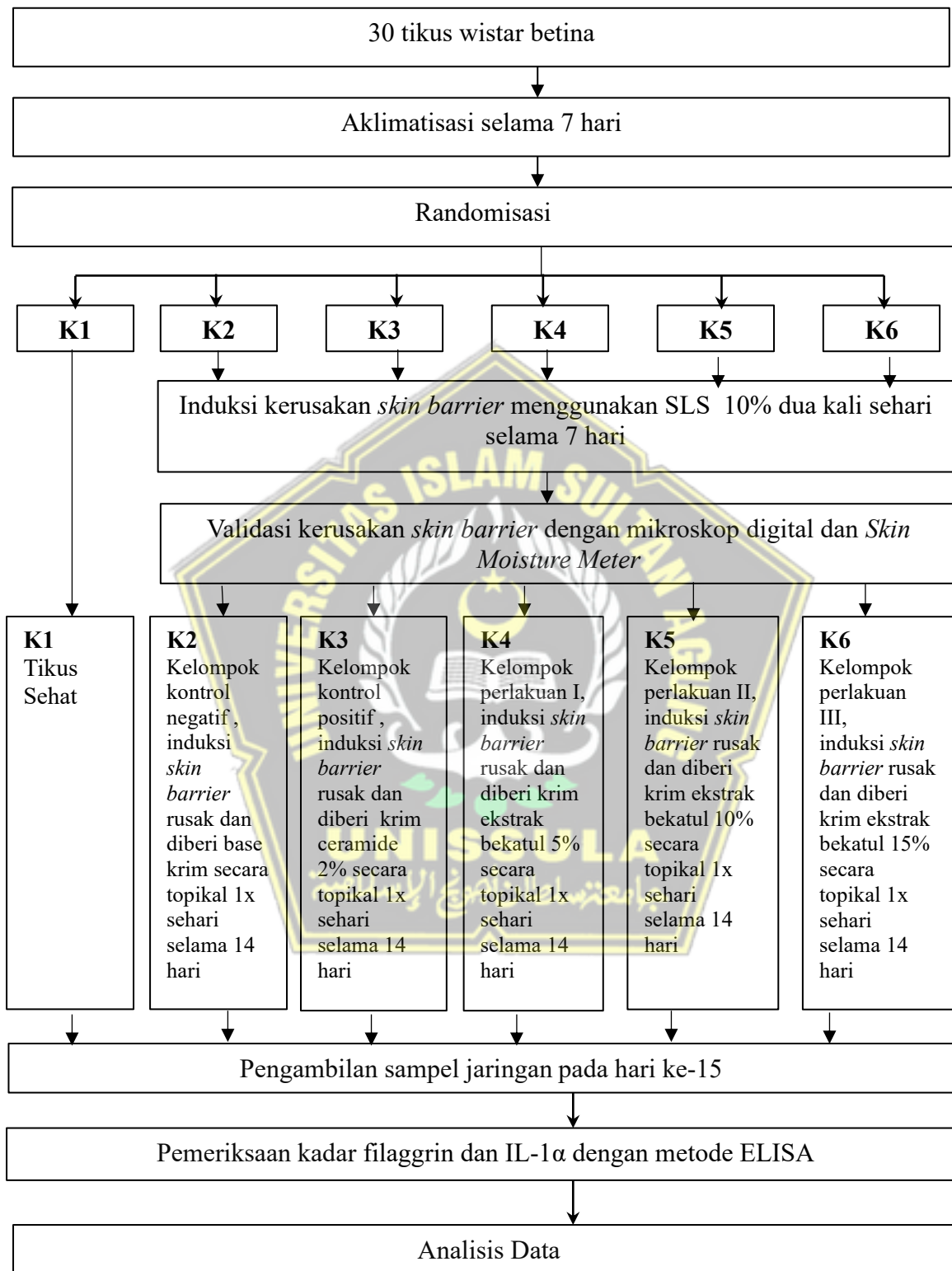
Setelah inkubasi, substrat enzimatis ditambahkan untuk menghasilkan reaksi warna yang dapat diukur.

- Pembacaan Hasil: Mikrotiter plate akan dibaca menggunakan ELISA reader pada panjang gelombang yang sesuai (450 nm) untuk menentukan intensitas warna yang dihasilkan. Intensitas warna yang lebih tinggi menunjukkan konsentrasi target yang lebih tinggi.

3. Perhitungan dan Analisis Data:

- Hasil pembacaan ELISA akan dikonversi menjadi konsentrasi Filaggrin dan IL-1 α dalam sampel berdasarkan kurva standar yang dihasilkan dari pengukuran sampel dengan konsentrasi yang diketahui.
- Konsentrasi Filaggrin yang lebih tinggi menunjukkan perbaikan *skin barrier*, sedangkan konsentrasi IL-1 α yang lebih rendah menunjukkan pengurangan peradangan pada kulit.

4.7 Alur Penelitian



Gambar 4.2 Alur Penelitian

4.8 *Ethical Clearance*

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Hewan Coba di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, dengan mempertimbangkan kesejahteraan hewan dan penerapan prinsip 3R (*Replacement, Reduction, Refinement*).

4.9 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan pada bulan Desember 2025 – Januari 2026 di Laboratorium Terpadu IBL (*Integrated Biomedical Laboratory*), Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA), Semarang. Kegiatan yang dilakukan di laboratorium ini meliputi proses adaptasi tikus Wistar, induksi kerusakan *skin barrier* menggunakan *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS), pemberian terapi krim ekstrak bekatul secara topikal, serta pengambilan sampel jaringan kulit tikus. Analisis kadar Filaggrin dan IL-1 α dilakukan menggunakan metode ELISA. Pembuatan ekstrak bekatul dilakukan di PT. INBI.

4.10 Analisis Data

Data yang sudah didapat, diproses, disunting, ditabulasi, dan dibersihkan, kemudian dilakukan uji deskriptif. Kemudian dilakukan uji normalitas distribusi data dengan uji *Shapiro Wilk* dan uji homogenitas varian data dengan uji *Levene*. Data yang tidak terdistribusi normal dilanjutkan dengan analisis non parametrik. Uji beda dengan *Kruskal-Wallis Test* dilakukan untuk mengetahui perbedaan seluruh kelompok. Data filaggrin yang memiliki $p\text{-value} < 0,05$ dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Mann Whitney*

untuk mengetahui perbedaan masing-masing kelompok. Pengolahan analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS *for Windows* versi 27.



BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh krim ekstrak bekatul (*rice bran*) terhadap kadar filaggrin dan *interleukin-1 α* (IL-1 α) pada kulit tikus Wistar jantan dengan model kerusakan *skin barrier* akibat induksi *sodium lauryl sulfate* (SLS). Percobaan berlangsung selama 29 hari dengan 30 tikus yang dibagi ke dalam enam kelompok. Sepanjang percobaan, semua tikus tetap sehat dan tidak ada yang mengalami kematian atau *drop-out*. Kondisi tikus diamati dari awal adaptasi hingga akhir perlakuan, menunjukkan bahwa semua hewan toleran terhadap induksi kerusakan *skin barrier* dan perlakuan krim yang diberikan. Setelah proses induksi selesai, dilakukan validasi kerusakan *skin barrier*.

5.1.1 Validasi Kerusakan *Skin Barrier* Model Kerusakan *Skin Barrier*

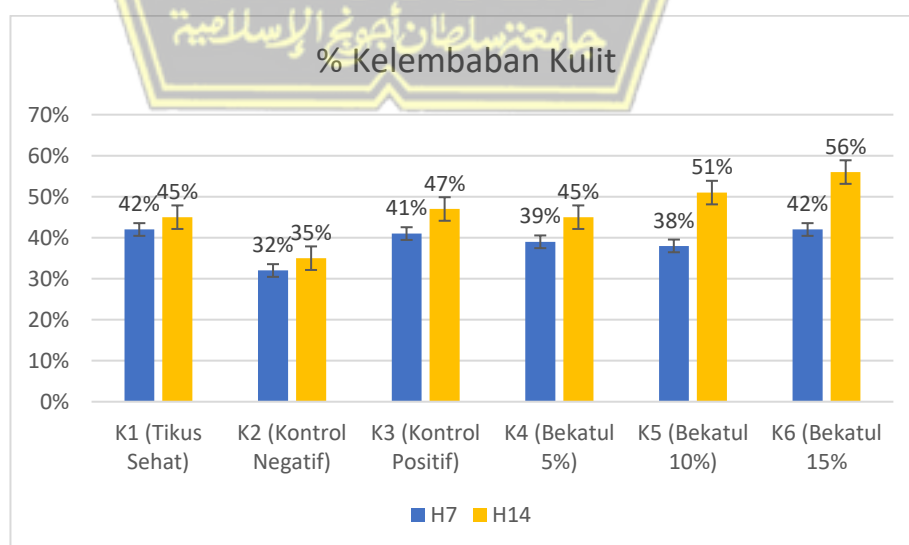
Sediaan krim diaplikasikan secara topikal pada area kulit yang mengalami kerusakan *skin barrier* sesuai dengan pembagian kelompok, satu kali sehari selama 14 hari. di akhir periode perlakuan, dilakukan pengukuran kuantitatif kelembaban kulit menggunakan *skin moisture meter* dan pemeriksaan visual dengan mikroskop digital untuk menilai kondisi kulit secara langsung. Selanjutnya, sampel jaringan kulit dari area perlakuan diambil setelah tikus dianestesi dan diproses untuk analisis kadar filaggrin serta *interleukin-1 α* (IL-1 α) menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara statistik untuk mengevaluasi

perbedaan kadar filaggrin dan IL-1 α antar kelompok, serta menilai pengaruh pemberian krim ekstrak bekatul terhadap perbaikan kerusakan skin barrier. Hasil validasi induksi kerusakan *skin barrier* pada model tikus melalui pengukuran kelembaban kulit ditunjukkan pada Tabel 5.1, yang menjadi dasar penilaian efektivitas perlakuan krim pada tahap berikutnya.

Tabel 5.1 Hasil Validasi Kelembaban Kulit menggunakan *Skin Moisture Meter* Setelah di Induksi SLS 10%

% Kelembaban	K1 (Tikus Sehat)	K2 (Kontrol Negatif)	K3 (Kontrol Positif)	K4 (Bekatul 5%)	K5 (Bekatul 10%)	K6 (Bekatul 15%)
Mean	46%	33%	33%	31%	33%	31%
SD	5,19%	2,32%	1,72%	0,89%	1,41%	1,55%

Hasil pengukuran kelembaban kulit pada Tabel 5.1 menunjukkan perbedaan yang jelas antara kelompok kontrol sehat dan kelompok yang diinduksi SLS. Kelompok kontrol sehat (K1) memiliki kelembaban kulit yang lebih tinggi dibanding seluruh kelompok yang diinduksi SLS (K2–K6), sedangkan semua kelompok SLS menunjukkan kelembaban yang lebih rendah, menandakan bahwa induksi SLS berhasil merusak *skin barrier*.



Gambar 5.1 Hasil Pengukuran Kelembaban Kulit menggunakan *Skin Moisture Meter* Setelah Perlakuan Selama 7 Hari dan 14 Hari

Gambar 5.1 menunjukkan hasil pengukuran kelembaban kulit setelah perlakuan selama 7 hari dan 14 hari menggunakan *Skin Moisture Meter*. Kelompok tikus sehat (K1) mempertahankan kelembaban kulit yang stabil dengan rata-rata 42%, menunjukkan kondisi kulit normal dan optimal. Kelompok kontrol negatif (K2) memiliki kelembaban kulit terendah, yaitu 32%, menandakan penurunan hidrasi akibat tidak adanya perlakuan. Kelompok kontrol positif (K3) menunjukkan kelembaban 41%, mendekati kondisi kulit sehat.

Kelompok yang menerima krim ekstrak bekatul (K4, K5, dan K6) menunjukkan peningkatan kelembaban kulit dibandingkan kontrol negatif. Kelompok K4 (5%) memiliki rata-rata 39%, K5 (10%) 38%, dan K6 (15%) mencapai 42%, setara dengan kelompok sehat.

Pada hari ke-14, kelompok sehat (K1) mempertahankan kelembaban kulit yang stabil dengan rata-rata 45%, mirip dengan nilai awal. Pada kelompok induksi SLS yang tidak mendapat perlakuan efektif, yaitu kontrol negatif (K2) dan kontrol positif (K3), kelembaban kulit masing-masing meningkat sedikit menjadi 35% dan 47%, namun tetap lebih rendah dibanding kelompok sehat.

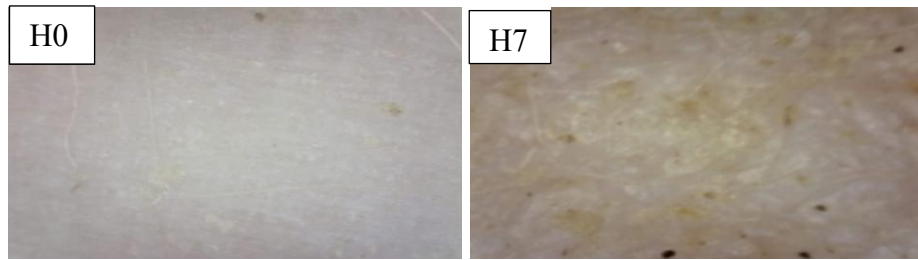
Sementara itu, kelompok yang menerima perlakuan krim ekstrak bekatul (K4, K5, dan K6) menunjukkan peningkatan kelembaban kulit yang lebih nyata dibandingkan nilai awal, dengan rata-rata masing-masing 45%, 51%, dan 56%. Peningkatan ini menandakan adanya efek pemulihan skin barrier secara bertahap, terutama pada kelompok K5 dan K6 yang menunjukkan

peningkatan paling signifikan. Hasil ini mengindikasikan bahwa perlakuan krim ekstrak bekatul efektif dalam meningkatkan kemampuan kulit untuk mempertahankan kadar air setelah kerusakan akibat induksi SLS.

5.1.2 Gambaran Makroskopis Kerusakan *Skin Barrier* pada Model Hewan

Gambaran makroskopis kerusakan *skin barrier* pada model hewan diamati menggunakan *USB Digital Microscope* pada permukaan kulit punggung tikus Wistar jantan. Pengamatan dilakukan untuk memperoleh deskripsi visual mengenai kondisi morfologi permukaan kulit setelah pemberian perlakuan topikal, sehingga perubahan yang terjadi selama periode penelitian dapat diamati secara langsung. Pengamatan makroskopis permukaan kulit dilakukan pada hari ke-14 setelah pemberian perlakuan.

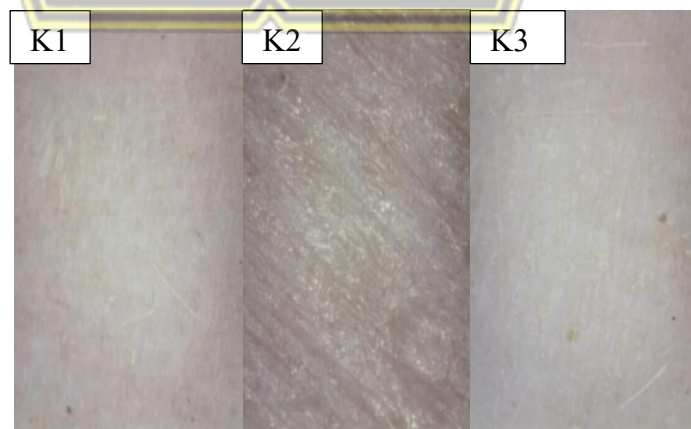
Area kulit yang diamati merupakan area punggung yang sama dengan lokasi induksi dan aplikasi sediaan. Parameter yg diamati meliputi kondisi permukaan kulit, tingkat kekeringan, keberadaan sisik atau deskuamasi, kerataan permukaan kulit, serta perubahan tekstur kulit. Gambaran hasil pengamatan makroskopis disajikan dalam bentuk citra digital pada Gambar 5.1. Gambaran pada H0 dijadikan sebagai acuan awal sebelum dilakukan induksi, sementara gambaran pada H7 mencerminkan kondisi kulit setelah periode induksi SLS 5% berakhir. Gambaran pada H0 digunakan sebagai acuan awal kondisi permukaan kulit sebelum induksi, sedangkan dokumentasi pada H14 menggambarkan perubahan morfologi permukaan kulit yang terjadi selama periode pemberian perlakuan topikal.

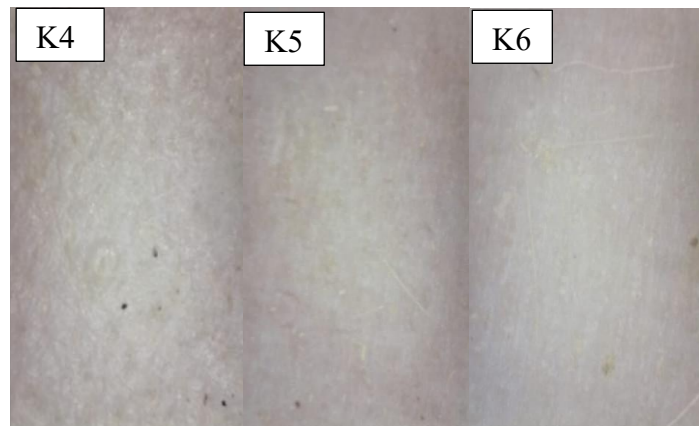


Gambar 5.2 Gambaran makroskopik kondisi kulit pada: A. hari ke-0 (H0), dan B. hari ke-7 setelah induksi SLS 5%, (H7)

Pada kondisi awal (H0), permukaan kulit tampak halus, homogen, dan relatif rata, tanpa terlihat adanya sisik, kekasaran, maupun ketidakteraturan permukaan. Tekstur permukaan kulit tampak seragam dengan pantulan cahaya yang relatif merata.

Pada hari ketujuh setelah induksi SLS 5% (H7), permukaan kulit menunjukkan perubahan signifikan dibandingkan kondisi awal. Terlihat bintik-bintik hitam yang tersebar, menunjukkan adanya hiperpigmentasi lokal atau penumpukan residu sel kulit mati. Tekstur kulit menjadi lebih kering dan kasar, dengan area-area yang tampak tidak merata. Pantulan cahaya pada permukaan kulit tidak seragam, mencerminkan ketidakteraturan tekstur dan adanya penurunan kelembapan epidermis.





Gambar 5.3 Gambaran makroskopik kondisi kulit setelah selesai perlakuan krim selama 14 pada masing-masing kelompok (K1 kelompok sehat, K2 kontrol negatif, K3 kontrol positif, K4 krim ekstrak bekatul 5%, K5 krim ekstrak bekatul 10%, K6 krim ekstrak bekatul 15%).

Pada hari ke-14 (H14), tampak variasi gambaran morfologi permukaan kulit antar kelompok. Pada kelompok sehat (K1), permukaan kulit masih tampak relatif halus dan merata dengan tekstur yang mendekati kondisi awal. Sebaliknya, pada kelompok kontrol negatif (K2), permukaan kulit tampak lebih kasar dan tidak merata, disertai refleksi cahaya yang lebih jelas pada permukaan kulit sehingga memberikan kesan permukaan kulit yang kering. Ketidakteraturan permukaan kulit tampak lebih dominan dibandingkan kelompok lain.

Pada kelompok kontrol positif (K3), permukaan kulit tampak lebih homogen dibandingkan kelompok kontrol negatif, meskipun teksturnya belum sepenuhnya menyerupai kondisi awal. Permukaan kulit terlihat lebih merata dengan refleksi cahaya yang lebih tersebar.

Pada kelompok perlakuan krim ekstrak bekatul 5% (K4), permukaan kulit masih menunjukkan ketidakteraturan ringan dengan tekstur yang belum sepenuhnya merata. Beberapa area permukaan kulit

tampak memiliki kesan kekeringan, namun tidak sejelas pada kelompok kontrol negatif. Pada kelompok perlakuan krim ekstrak bekatul 10% (K5), permukaan kulit tampak lebih homogen dan relatif lebih merata dibandingkan K4, dengan tekstur yang lebih seragam dan refleksi cahaya yang lebih tersebar. Sementara itu, pada kelompok perlakuan krim ekstrak bekatul 15% (K6), permukaan kulit tampak lebih merata dan homogen, dengan tekstur yang relatif lebih halus dan kesan kekeringan yang minimal dibandingkan kelompok perlakuan lainnya. Gambaran ini mengindikasikan adanya perbaikan kondisi skin barrier pada permukaan kulit hingga hari ke-14 setelah pemberian perlakuan topikal.

5.1.3 Hasil Analisis Kadar Filaggrin

Analisis kadar filaggrin dilakukan untuk menilai pengaruh pemberian krim ekstrak bekatul terhadap kondisi *skin barrier* pada kulit tikus Wistar jantan model kerusakan *skin barrier*. Hasil analisis deskriptif dan uji statistik kadar filaggrin antar kelompok penelitian disajikan pada Tabel 5.2.

Tabel 5.2 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar Filaggrin dan Uji *Kruskal-Wallis*

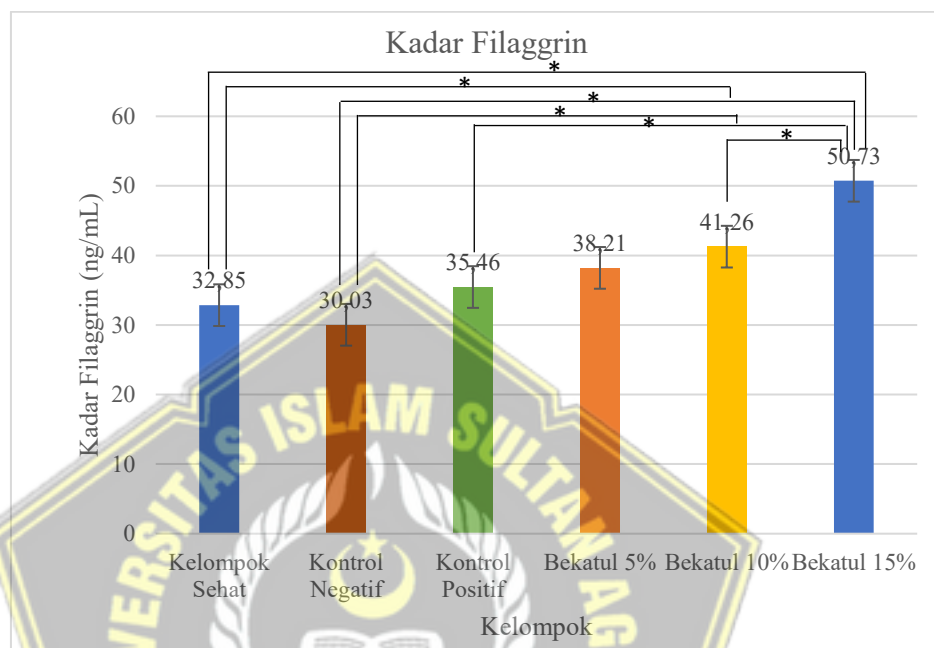
Kelompok	Kadar Filaggrin (ng/mL) Mean $\pm$ SD	<i>Shapiro-Wilk</i> (p)	<i>Levene's test</i> (p)	<i>Kruskal-Wallis</i> (p)
K1: Tikus Sehat	32,85 $\pm$ 3,43	0,362		
K2: Kontrol Negatif (SLS 5%)	30,03 $\pm$ 6,53	0,503		
K3: Kontrol Positif (Ceramide 2%)	35,46 $\pm$ 5,39	0,021	0,038	0,009
K4: Bekatul 5%	38,21 $\pm$ 11,92	0,41		
K5: Bekatul 10%	41,26 $\pm$ 5,62	0,104		
K6: Bekatul 15%	50,73 $\pm$ 5,18	0,735		

Keterangan:

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

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

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



Gambar 5.4 Rata-rata Kadar Filaggrin antar Kelompok

Berdasarkan hasil analisis deskriptif pada Tabel 5.2 dan Gambar 5.3, terlihat adanya perbedaan rata-rata kadar filaggrin antar kelompok penelitian. Kelompok kontrol negatif (K2) menunjukkan rata-rata kadar filaggrin terendah yaitu sebesar $30,03 \pm 6,53$ ng/mL, lebih rendah dibandingkan kelompok tikus sehat (K1) yang memiliki rata-rata kadar filaggrin sebesar $32,85 \pm 3,43$ ng/mL. Kelompok kontrol positif (K3) menunjukkan rata-rata kadar filaggrin sebesar $35,46 \pm 5,39$ ng/mL. Pada kelompok perlakuan krim ekstrak bekatul, rata-rata kadar filaggrin meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi bekatul, yaitu $38,21 \pm 11,92$ ng/mL pada kelompok bekatul 5% (K4), $41,26 \pm 5,62$ ng/mL

pada kelompok bekatul 10% (K5), dan mencapai nilai tertinggi pada kelompok bekatul 15% (K6) sebesar $50,73 \pm 5,18$ ng/mL.

Hasil uji normalitas menggunakan *Shapiro–Wilk* menunjukkan bahwa data kadar filaggrin tidak seluruhnya berdistribusi normal, ditunjukkan oleh nilai $p < 0,05$ pada kelompok kontrol positif (K3), yaitu $p = 0,021$. Uji homogenitas varians menggunakan *Levene Test* juga menunjukkan bahwa data tidak homogen dengan nilai p sebesar 0,038 ($p < 0,05$). Oleh karena itu, analisis statistik dilanjutkan menggunakan uji *Kruskal–Wallis*, yang menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik pada kadar filaggrin seluruh kelompok penelitian dengan nilai p sebesar 0,009 ($p < 0,05$).

Tabel 5.3 Hasil Uji *Post Hoc Mann Whitney* setelah Perlakuan terhadap Rata-rata Kadar Filaggrin

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6
K1	-	0,421	1,000	0,548	0,008*	0,008*
K2		-	0,095	0,421	0,032*	0,008*
K3			-	0,841	0,095	0,016*
K4				-	1,000	0,095
K5					-	0,032*
K6						-

Keterangan: *Bermakna $p < 0,05$

Berdasarkan hasil uji *post hoc Mann–Whitney* pada Tabel 5.3, terdapat beberapa pasangan kelompok yang menunjukkan perbedaan kadar filaggrin yang bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Perbedaan bermakna ditemukan antara kelompok tikus sehat (K1) dengan kelompok bekatul 10% (K5) dan bekatul 15% (K6). Selain itu, kelompok kontrol

negatif (K2) juga menunjukkan perbedaan bermakna dengan kelompok bekatul 10% (K5) dan bekatul 15% (K6).

Perbedaan bermakna lainnya juga terlihat antara kelompok bekatul 15% (K6) dengan kelompok kontrol positif (K3) dan kelompok bekatul 10% (K5). Sementara itu, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada pasangan kelompok lainnya, yang ditunjukkan oleh nilai $p > 0,05$. Hasil ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar filaggrin terutama tampak pada kelompok perlakuan krim ekstrak bekatul dengan konsentrasi yang lebih tinggi.

5.1.4 Hasil Analisis Kadar Interleukin-1 α

Analisis kadar *interleukin-1 α* (IL-1 α) dilakukan untuk menilai respons inflamasi kulit yang terjadi akibat kerusakan *skin barrier* serta perubahannya setelah pemberian krim ekstrak bekatul pada kulit tikus Wistar jantan model kerusakan *skin barrier*. Hasil analisis deskriptif dan uji statistik kadar IL-1 α antar kelompok penelitian disajikan pada Tabel 5.4.

Tabel 5.4 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar IL-1 α dan Uji *Kruskal-Wallis*

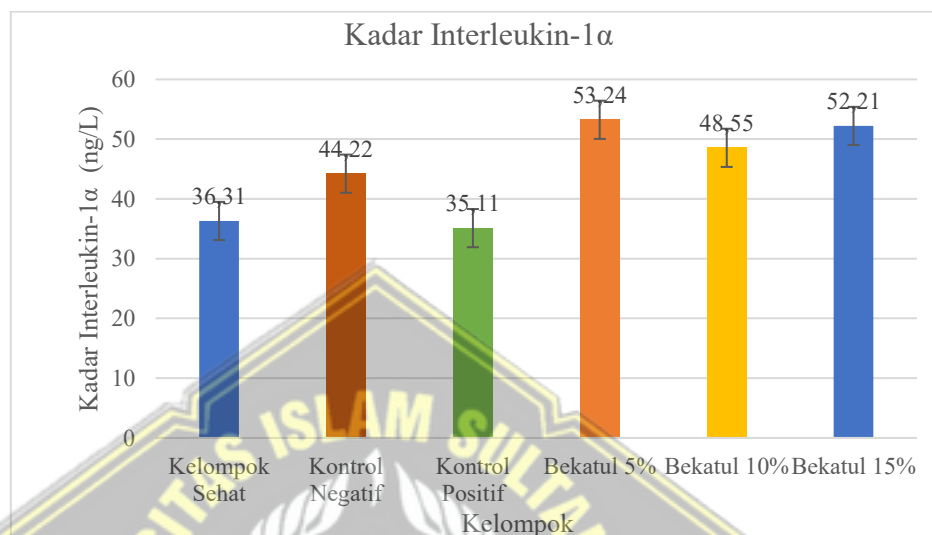
Kelompok	Kadar IL-1 α (ng/L) Mean $\pm$ SD	<i>Shapiro-Wilk</i> (p)	<i>Levene's test</i> (p)	<i>Kruskal-Wallis</i> (p)
K1: Tikus Sehat	36,31 $\pm$ 4,45	0,858		
K2: Kontrol Negatif (SLS 5%)	44,22 $\pm$ 6,84	0,027		
K3: Kontrol Positif (Ceramide 2%)	35,11 $\pm$ 9,98	0,581	0,067	0,108
K4: Bekatul 5%	53,24 $\pm$ 17,11	0,129		
K5: Bekatul 10%	48,55 $\pm$ 12,87	0,719		
K6: Bekatul 15%	52,21 $\pm$ 14,64	0,741		

Keterangan:

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

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

Kruskal-Wallis = Tidak terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($p > 0,05$)



Gambar 5.5 Rata-rata Kadar IL-1α antar Kelompok

Berdasarkan hasil analisis deskriptif pada Tabel 5.4 dan Gambar 5.5, rata-rata kadar interleukin-1α (IL-1α) bervariasi antar kelompok penelitian. Kelompok tikus sehat (K1) memiliki rata-rata kadar IL-1α sebesar $36,31 \pm 4,45$ ng/L, sedangkan kelompok kontrol negatif (K2) menunjukkan rata-rata yang lebih tinggi setelah induksi SLS 10%, yaitu $44,22 \pm 6,84$ ng/L. Kelompok kontrol positif (K3) memiliki rata-rata kadar IL-1α sebesar $35,11 \pm 9,98$ ng/L. Pada kelompok perlakuan krim ekstrak bekatul, rata-rata kadar IL-1α pada kelompok bekatul 5% (K4) lebih tinggi dibanding kelompok lainnya, sebesar $53,24 \pm 17,11$ ng/L, diikuti oleh kelompok bekatul 15% (K6) dengan rata-rata $52,21 \pm 14,64$ ng/L, serta kelompok bekatul 10% (K5) sebesar $48,55 \pm 12,87$ ng/L.

Hasil uji normalitas menggunakan *Shapiro–Wilk* menunjukkan bahwa data kadar IL-1 α tidak seluruhnya berdistribusi normal, ditandai dengan nilai $p < 0,05$ pada kelompok kontrol negatif (K2). Uji homogenitas varians menggunakan *Levene Test* menunjukkan bahwa data bersifat homogen dengan nilai p sebesar 0,067 ($p > 0,05$). Analisis statistik dilanjutkan menggunakan uji non parametrik karena data tidak berdistribusi normal. Hasil analisis *Kruskal–Wallis* menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada kadar IL-1 α antar kelompok penelitian dengan nilai p sebesar 0,108 ($p > 0,05$).

5.2 Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian krim ekstrak bekatul terhadap kondisi *skin barrier* pada tikus Wistar jantan model kerusakan *skin barrier*, yang dinilai melalui gambaran morfologi permukaan kulit serta kadar filaggrin (FLG) dan *interleukin-1 α* (IL-1 α). Kerusakan *skin barrier* diinduksi menggunakan *sodium lauryl sulfate* (SLS) 10%, yang diketahui dapat mengganggu integritas lapisan stratum korneum dan memicu perubahan morfologi kulit serta respons inflamasi.

Pada kelompok tikus sehat (K1), kondisi makroskopik kulit tampak utuh, halus, dan berwarna merah muda pucat, tanpa tanda kerusakan, krusta, atau nekrosis. Hal ini menunjukkan integritas epidermis dan dermis yang masih terjaga. Pengukuran kelembaban kulit pada K1 menunjukkan nilai lebih tinggi, yang mencerminkan fungsi *skin barrier* yang optimal. Filaggrin merupakan protein struktural utama stratum korneum yang berperan penting

dalam pembentukan *natural moisturizing factor* (NMF) dan pemeliharaan hidrasi kulit.²¹ K1 yang tidak mengalami induksi SLS menunjukkan bahwa struktur stratum korneum tetap terjaga sehingga kadar filaggrin berada pada kisaran normal. Nilai IL-1 α pada K1 menunjukkan aktivitas inflamasi basal yang rendah, sesuai kondisi kulit sehat tanpa cedera. Temuan ini membuktikan bahwa K1 dapat dijadikan baseline untuk menilai efek induksi SLS dan perlakuan selanjutnya. Secara teoritis, stratum korneum yang utuh dapat mencegah aktivasi keratinosit untuk melepaskan mediator inflamasi, sehingga nilai IL-1 α rendah.²¹

Kelompok kontrol negatif (K2), yang diinduksi SLS 10% dan hanya diberi base krim, menunjukkan perubahan makroskopik yang nyata. Permukaan kulit lebih kering, kasar, bersisik, dan tepi luka tampak kemerahan, mencerminkan kerusakan stratum korneum akibat paparan surfaktan kuat yang dapat melarutkan lipid antar sel, meningkatkan *transepidermal water loss* (TEWL), serta merusak protein struktural termasuk filaggrin.⁶³ Pengukuran kelembaban kulit lebih rendah dibanding K1, menandakan gangguan fungsi barrier. Kadar filaggrin pada K2 menurun, menunjukkan bahwa induksi *sodium lauryl sulfate* (SLS) 10% menyebabkan gangguan diferensiasi keratinosit dan penurunan sintesis filaggrin, sehingga integritas *skin barrier* menjadi terganggu.⁶⁴ Rata-rata IL-1 α meningkat meskipun tidak signifikan secara statistik, mencerminkan aktivasi keratinosit untuk pelepasan sitokin proinflamasi sebagai respons terhadap kerusakan barrier. Secara keseluruhan, K2 menegaskan bahwa induksi SLS berhasil

menimbulkan kerusakan *barrier* yang nyata baik secara morfologi, fungsional, maupun biomarker, sesuai literatur.⁶⁵

Kelompok kontrol positif (K3), yang diberi krim ceramide 2% setelah induksi SLS, menunjukkan perbaikan makroskopik dibanding K2. Permukaan kulit lebih homogen, sedikit lebih halus, dan tepi luka mulai memudar, menandakan regenerasi awal stratum korneum. Kelembaban kulit meningkat dibanding K2, namun masih di bawah K1, menunjukkan perbaikan fungsi *barrier* yang sedang berlangsung. Kadar filaggrin pada K3 lebih tinggi dibanding K2, sesuai teori bahwa ceramide sebagai komponen lipid utama stratum korneum berperan dalam mempertahankan organisasi lamelar antar sel serta mendukung proses diferensiasi keratinosit, sehingga sintesis filaggrin dapat berlangsung lebih optimal dibandingkan kondisi tanpa perlakuan aktif.⁶⁶ Nilai IL-1 α pada K3 tidak berbeda signifikan dibanding K2, menunjukkan bahwa ceramide lebih berperan dalam perbaikan struktural *barrier* daripada modulasi inflamasi. Secara teoritis, peningkatan integritas lipid stratum korneum dapat mengurangi stimulasi keratinosit untuk melepaskan mediator inflamasi, walaupun efek ini mungkin baru terlihat pada pengamatan jangka panjang.

Kelompok K4 (bekatul 5%) menunjukkan perubahan makroskopik awal, dengan kulit masih kasar, ketidakteraturan ringan, tepi luka sedikit kecokelatan, dan sebagian area agak basah. Kelembaban kulit relatif rendah namun sedikit lebih baik dibanding K2, mencerminkan efek awal ekstrak bekatul dalam mendukung fungsi *barrier*. Kadar filaggrin meningkat

dibanding K2, sejalan dengan teori bahwa senyawa bioaktif dalam ekstrak bekatul, seperti γ -oryzanol, *ferulic acid*, *tocopherols*, dan *phytosterol* yang memiliki aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, serta kemampuan untuk mendukung fungsi *skin barrier*. Kandungan tersebut juga berperan dalam memperbaiki lingkungan epidermis sehingga proses diferensiasi keratinosit dapat berlangsung lebih baik dibandingkan kondisi tanpa perlakuan aktif.^{67,68} Peningkatan ini dapat dijelaskan oleh aktivitas adaptif awal kulit terhadap senyawa bioaktif dalam ekstrak bekatul.⁶⁷ Nilai IL-1 α pada K4 relatif lebih tinggi kemungkinan mencerminkan respons adaptif awal keratinosit terhadap senyawa bioaktif.⁶⁹ Dengan membandingkan K4 dengan K3, terlihat bahwa konsentrasi rendah ekstrak bekatul masih memberikan efek terbatas, sehingga kulit belum pulih sepenuhnya baik secara struktural maupun fungsional.

Kelompok K5 (bekatul 10%) menunjukkan perbaikan makroskopik yang lebih jelas dibanding K4. Permukaan kulit mulai homogen, batas tepi luka memudar, dan warna merah luka berkurang. Kelembaban kulit meningkat dibanding K4 dan K2, menunjukkan pemulihan fungsi barrier yang lebih nyata. Kadar filaggrin lebih tinggi dari K2 dan K4, bahkan signifikan dibanding K2 ($p=0,032$) dan K1 ($p=0,008$), mendukung teori bahwa konsentrasi ekstrak bekatul menengah efektif dalam meningkatkan sintesis protein stratum korneum dan NMF.⁵³ Nilai IL-1 α pada K5 lebih rendah dibanding K4, mencerminkan penurunan respons inflamasi seiring perbaikan integritas *barrier*, walaupun perbedaan secara statistik tidak signifikan. Hasil ini menunjukkan adanya efek konsentrasi-dependen, di

mana konsentrasi menengah lebih mendukung regenerasi kulit dibanding konsentrasi rendah.⁷⁰

Kelompok K6 (bekatul 15%) menunjukkan perbaikan makroskopik paling nyata, dengan kulit kering, sebagian area sudah berwarna seperti kulit normal, meskipun tekstur masih agak kasar. Kelembaban kulit meningkat dan lebih stabil dibanding K5, menandakan pemulihan barrier yang optimal. Kadar filaggrin pada K6 tertinggi di banding seluruh kelompok dan signifikan dibanding K1 (tikus sehat) ($p= 0,008$), K2 (kontrol negatif) ($p= 0,008$), dan K3 (kontrol positif ceramide 2%) ($p= 0,016$), menunjukkan bahwa ekstrak bekatul 15% mampu mendukung perbaikan *skin barrier* secara maksimal dan meningkatkan sintesis protein struktural stratum korneum. Kandungan lipid, vitamin, dan senyawa antioksidan dalam ekstrak bekatul pada konsentrasi yang lebih tinggi diduga berperan dalam memperbaiki lingkungan epidermis secara lebih efektif, sehingga proses diferensiasi keratinosit dan pembentukan filaggrin dapat berlangsung dengan lebih baik.^{68,71} Nilai IL-1 α pada K6 tetap relatif tinggi dibanding K1 dan K3, kemungkinan akibat efek stimulasi bioaktif tinggi yang meningkatkan aktivitas metabolik sel epidermis sehingga mediator inflamasi masih terdeteksi, meskipun struktur stratum korneum telah membaik.^{65,72} Temuan ini menegaskan bahwa efek ekstrak bekatul bersifat konsentrasi-dependen, di mana peningkatan konsentrasi dari 10% ke 15% menghasilkan perbaikan skin barrier yang lebih nyata dan konsisten.

Secara keseluruhan, pengamatan dari K1 hingga K6 menunjukkan konsistensi antara makroskopik, kelembaban kulit, dan kadar filaggrin,

meskipun kadar IL-1 α tidak selalu sejalan dengan perbaikan barrier. Induksi SLS berhasil menimbulkan kerusakan skin barrier yang nyata, terlihat dari permukaan kulit yang kasar dan kering, penurunan kelembaban, serta kadar filaggrin yang lebih rendah pada K2 dibanding K1. Pemberian krim ceramide dan ekstrak bekatul menunjukkan efek perbaikan barrier secara bertahap, dengan peningkatan paling jelas pada konsentrasi ekstrak bekatul 15% (K6), di mana filaggrin meningkat paling tinggi dan makroskopik serta kelembaban kulit membaik. Temuan ini sejalan dengan teori bahwa perbaikan struktur stratum korneum dan diferensiasi keratinosit mendukung hidrasi kulit, memperkuat fungsi barrier, dan secara potensial mengurangi aktivasi mediator inflamasi. Namun, IL-1 α tetap terdeteksi pada kelompok dengan konsentrasi bioaktif tinggi, seperti K4–K6, yang mencerminkan respons adaptif fisiologis kulit terhadap stimulasi senyawa aktif, meskipun secara struktural barrier telah membaik. Hal ini menunjukkan bahwa perbaikan barrier dan modulasi inflamasi tidak selalu berjalan paralel, terutama pada tahap awal pemulihan atau pada konsentrasi tinggi bahan aktif.⁶⁸

Penelitian ini memiliki keterbatasan yang perlu diperhatikan. Nilai filaggrin pada beberapa kelompok perlakuan belum menunjukkan perbedaan signifikan dibandingkan kelompok normal, sehingga efektivitas pemulihan barrier belum sepenuhnya tercermin dari biomarker ini. Selain itu, karena tidak dilakukan pemeriksaan serial, dinamika perubahan filaggrin dan IL-1 α selama proses pemulihan tidak dapat dimonitor secara kontinu.

Perbedaan respons biomarker tersebut menunjukkan bahwa kerusakan *skin barrier* bersifat multifaktorial, melibatkan perubahan komponen lipid, protein struktural, serta faktor hidrasi kulit. Oleh karena itu, filaggrin dan IL-1 α bukan satu-satunya parameter yang paling representatif untuk menilai kerusakan *skin barrier* pada kondisi ini. Parameter lain yang lebih sensitif, seperti Aquaporin-3 (AQP3) sebagai regulator transport air dalam epidermis dan asam hialuronat sebagai komponen utama matriks ekstraseluler yang berperan dalam hidrasi kulit, berpotensi memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai kondisi *skin barrier*. Selain itu, pengukuran *transepidermal water loss* (TEWL), ceramide, dan profil lipid stratum korneum juga dapat dipertimbangkan dalam penelitian selanjutnya.

Meskipun terdapat keterbatasan pada parameter biomarker yang digunakan, penelitian ini tetap berhasil membuktikan adanya perbaikan kondisi *skin barrier* melalui pengamatan visual dan peningkatan kelembaban kulit setelah pemberian krim ekstrak bekatul. Temuan ini menunjukkan bahwa krim ekstrak bekatul memiliki potensi dalam memperbaiki fungsi sawar kulit pada model kerusakan *skin barrier*. Dengan demikian, penelitian lanjutan dengan desain yang lebih komprehensif dan penggunaan biomarker yang lebih spesifik diperlukan untuk mengonfirmasi mekanisme biologis yang mendasari perbaikan *skin barrier* serta memperkuat validitas hasil penelitian.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

1. Pemberian krim ekstrak bekatul berpengaruh terhadap kadar filaggrin dan tidak berpengaruh terhadap kadar *interleukin-1 α* pada kulit tikus Wistar yang mengalami kerusakan *skin barrier*.
2. Pemberian krim ekstrak bekatul konsentrasi 10% dan 15% terbukti meningkatkan kadar filaggrin pada kulit tikus Wistar yang mengalami kerusakan *skin barrier* dibandingkan kelompok kontrol.
3. Pemberian krim ekstrak bekatul tidak berbeda signifikan terhadap kadar *interleukin-1 α* (IL-1 α) pada kulit tikus Wistar yang mengalami kerusakan *skin barrier* dibandingkan kelompok kontrol.
4. Pemberian krim ekstrak bekatul 5%, 10%, dan 15% meningkatkan kadar filaggrin secara *concentration-dependent* dengan perbedaan signifikan pada konsentrasi 10% terhadap kontrol negatif dan 15% terhadap tikus sehat, kontrol negatif, serta kontrol positif ceramide. Sedangkan kadar *interleukin-1 α* antar kelompok tidak berbeda secara signifikan.

6.2 Saran

1. Melakukan pemeriksaan serial terhadap kadar filaggrin dan IL-1 α untuk memantau perubahan biomarker secara berkesinambungan dan mendapatkan gambaran dinamis perbaikan *skin barrier*.

2. Menilai parameter biomarker yang lebih lengkap, termasuk protein struktural lain (loricrin, claudin) dan mediator inflamasi tambahan untuk memahami mekanisme molekuler secara menyeluruh.
3. Disarankan untuk menambahkan parameter lain yang lebih representatif, seperti Aquaporin-3 (AQP3) dan asam hialuronat, untuk memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai kondisi dan perbaikan *skin barrier*.



DAFTAR PUSTAKA

1. Rajkumar J, Chandan N, Lio P, Shi V. The Skin Barrier and Moisturization: Function, Disruption, and Mechanisms of Repair. *Skin Pharmacol Physiol*. 2023;36(4):174–85.
2. Chu V, Ong PY. Constant vigilance! Managing threats to the skin barrier. Vol. 132, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. American College of Allergy, Asthma and Immunology; 2024. p. 678–85.
3. Zhu J, Zhong X, Liao H, Cong J, Wu Q, Liang S, et al. A Novel Recombinant Human Filaggrin Segment (rhFLA-10) Alleviated a Skin Lesion of Atopic Dermatitis. *Bioengineering*. 2024 Apr 26;11(5):426.
4. Dong S, Li D, Shi D. Skin barrier-inflammatory pathway is a driver of the psoriasis-atopic dermatitis transition. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Mar 28;11.
5. Uchida Y, Park K. Ceramides in Skin Health and Disease: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Nov 20;22(6):853–66.
6. Zheng M, Liu Y, Zhang G, Yang Z, Xu W, Chen Q. The Antioxidant Properties, Metabolism, Application and Mechanism of Ferulic Acid in Medicine, Food, Cosmetics, Livestock and Poultry. *Antioxidants*. 2024 Jul 16;13(7):853.
7. Amin R, Völzer B, Genedy-Kalyoncu M El, Blume-Peytavi U, Kottner J. The prevalence and severity of dry skin and related skin care in older adult residents in institutional long-term care: A cross-sectional study. *Geriatr Nurs (Minneap)*. 2023 Nov;54:331–40.
8. Jiang Q, Wang Y, Liu Y, Zhu D, Xie Y, Zhao J, et al. Prevalence and associated factors of dry skin among older inpatients in hospitals and nursing homes: A multicenter cross-sectional study. *Int J Nurs Stud*. 2022 Nov;135:104358.
9. Mathiesen SM, Thomsen SF. The prevalence of atopic dermatitis in adults: systematic review on population studies. *Dermatol Online J*. 2019;25(8).
10. Saba E, Chun H, Da H, Kija L, Tae-Hwan K, Seong-Soo R, et al. Fermented rice bran prevents atopic dermatitis in DNCB-treated NC/Nga mice. *The Journal of Biomedical Research*. 2016;30(4):334.
11. Sahoo MR, Varma SR, Patel NK, Sivaprakasam TO, Mishra A, Muguli G, et al. In vitro anti-inflammatory and skin protective properties of extract comprising ceramides from de-oiled rice bran. *J Food Biochem*. 2017 Jun;41(3):e12353.
12. Yang F, Guo M, Zhou Z. Validation of the Tight Junction Promotion and Skin Barrier Enhancement by *Saccharomyces* Rice Ferment Filtrate. *J Cosmet Sci*. 2022 Jul 1;73(4).

13. Shen Y, Ye Y, Wang L, Hu H, Wang C, Wu Y, et al. Study of the Repair Action and Mechanisms of a Moisturizing Cream on an SLS-Damaged Skin Model Using Two-Photon Microscopy. *Cosmetics*. 2025 Jun 1;12(3).
14. Liu YS, Lai MC, Hong TY, Liu IM. γ -Oryzanol: A nutrient-rich ingredient for promoting wound healing. *Heliyon*. 2025 Feb;11(4):e42551.
15. Yang F, Zhou Z, Guo M, Zhou Z. The study of skin hydration, anti-wrinkles function improvement of anti-aging cream with alpha-ketoglutarate. *J Cosmet Dermatol*. 2022 Apr 24;21(4):1736–43.
16. Leo TK, Tan ESS, Amini F, Rehman N, Ng ESC, Tan CK. Effect of Rice (*Oryza sativa* L.) Ceramides Supplementation on Improving Skin Barrier Functions and Depigmentation: An Open-Label Prospective Study. *Nutrients*. 2022 Jun 30;14(13):2737.
17. Jufri M, Vardhani A, Purwaningsih E. Evaluating the Efficacy of Lotion Containing Black Rice Bran (*Oryza sativa* L. indica) Extract as Skin Brightening Agent: A Clinical Trial. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*. 2021 Sep 12;16(4).
18. Park SH, Kim JG, Jang YA, Bayazid AB, Ou Lim B. Fermented black rice and blueberry with *Lactobacillus plantarum* MG4221 improve UVB-induced skin injury. *Food Agric Immunol*. 2021 Jan 8;32(1):499–515.
19. Haryanto A, Pangkahila W, Gde AA, Wiraguna P. Black rice bran (*oryza sativa* l. indica) extract cream Black rice bran (*oryza sativa* l. indica) extract cream prevented the increase of dermal matrix metalloproteinase-1 and dermal collagen reduction of male Wistar rats (*rattus norvegicus*) exposed to ultraviolet-B rays. *Indonesian Journal of Anti-Aging Medicine [Internet]*. 2020;4(1):16–9. Available from: <http://ijaam-unud.org>
20. DaSilva SC, Sahu RP, Konger RL, Perkins SM, Kaplan MH, Travers JB. Increased skin barrier disruption by sodium lauryl sulfate in mice expressing a constitutively active STAT6 in T cells. *Arch Dermatol Res*. 2012 Jan 30;304(1):65–71.
21. Kim Y, Lim KM. Skin barrier dysfunction and filaggrin. *Arch Pharm Res*. 2021 Jan 18;44(1):36–48.
22. Kuntjoro T, Harijati E. The Pathogenesis of Atopic Dermatitis: The Role of Filaggrin. 2017.
23. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WHI. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci*. 2009 May 1;122(9):1285–94.
24. Levin J, Friedlander S, Del Rosso J. Atopic dermatitis and the stratum corneum: part 1: the role of filaggrin in the stratum corneum barrier and atopic skin. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013 Oct 6;6(10):16–22.
25. Stefanovic N, Irvine AD. Filaggrin and beyond: New insights into the skin barrier in atopic dermatitis and allergic diseases, from genetics to therapeutic perspectives. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology [Internet]*. 2024 Feb 1 [cited 2025 Sep 9];132(2):187–95. Available from:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120623012656?utm_source=chatgpt.com

26. Moosbrugger-Martinz V, Leprince C, Méchin MC, Simon M, Blunder S, Gruber R, et al. Revisiting the Roles of Filaggrin in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2022 May 10;23(10):5318.
27. Hoyer A, Rehbinder EM, Färdig M, Asad S, Lødrup Carlsen KC, Endre KMA, et al. Filaggrin mutations in relation to skin barrier and atopic dermatitis in early infancy*. *British Journal of Dermatology*. 2022 Mar 22;186(3):544–52.
28. Dębińska A. New Treatments for Atopic Dermatitis Targeting Skin Barrier Repair via the Regulation of FLG Expression. *J Clin Med*. 2021 Jun 5;10(11):2506.
29. Gan EY, Cai SCS, Tang MBY. Filaggrin and Skin Infections. In: *Filaggrin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 279–91.
30. Clausen ML, Agner T, Lilje B, Edslev SM, Johannesen TB, Andersen PS. Association of Disease Severity With Skin Microbiome and Filaggrin Gene Mutations in Adult Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2018 Mar 1;154(3):293.
31. Cavalli G, Colafrancesco S, Emmi G, Imazio M, Lopalco G, Maggio MC, et al. Interleukin 1 α : a comprehensive review on the role of IL-1 α in the pathogenesis and treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2021 Mar;20(3):102763.
32. Iznardo H, Puig L. IL-1 Family Cytokines in Inflammatory Dermatoses: Pathogenetic Role and Potential Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 22;23(16):9479.
33. Macleod T, Berekmeri A, Bridgewood C, Stacey M, McGonagle D, Wittmann M. The Immunological Impact of IL-1 Family Cytokines on the Epidermal Barrier. *Front Immunol*. 2021 Dec 23;12.
34. Calabrese L, Fiocco Z, Satoh TK, Peris K, French LE. Therapeutic potential of targeting interleukin-1 family cytokines in chronic inflammatory skin diseases*. *British Journal of Dermatology*. 2022 Jun 22;186(6):925–41.
35. Archer NK, Jo JH, Lee SK, Kim D, Smith B, Ortines R V., et al. Injury, dysbiosis, and filaggrin deficiency drive skin inflammation through keratinocyte IL-1 α release. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 Apr;143(4):1426-1443.e6.
36. Fluhr JW, Moore DJ, Lane ME, Lachmann N, Rawlings A V. Epidermal barrier function in dry, flaky and sensitive skin: A narrative review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2024 May 22;38(5):812–20.
37. Kim BE, Leung DYM. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(3):207.
38. Mahanty S. Skin lamellar bodies: a unique set of lysosome-related organelles. *Front Cell Dev Biol*. 2025 Jun 9;13.

39. Citi S, Fromm M, Furuse M, González-Mariscal L, Nusrat A, Tsukita S, et al. A short guide to the tight junction. *J Cell Sci.* 2024 May 1;137(9).
40. Widiawaty A, Sukasihati, Ayda KP, Nasution SA. Skin Moisture Profile of Normal Skin and Inflammatory Skin Disease Using Skin Analyzer. In *Galaxy Science*; 2022.
41. Iwashita K, Etani R, Kai M, Ojima M. Effect of standard skin care treatments on skin barrier function in X-irradiated hairless mice. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2023 Jan;10(1):100149.
42. Walters RM, Mao G, Gunn ET, Hornby S. Cleansing Formulations That Respect Skin Barrier Integrity. *Dermatol Res Pract.* 2012;2012:1–9.
43. Woo YR, Kim HS. Interaction between the microbiota and the skin barrier in aging skin: a comprehensive review. *Front Physiol.* 2024 Jan 19;15.
44. Macleod T, Berekmeri A, Bridgewood C, Stacey M, McGonagle D, Wittmann M. The Immunological Impact of IL-1 Family Cytokines on the Epidermal Barrier. *Front Immunol.* 2021 Dec 23;12.
45. Beck LA, Cork MJ, Amagai M, De Benedetto A, Kabashima K, Hamilton JD, et al. Type 2 Inflammation Contributes to Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *JID Innov.* 2022 Sep;2(5):100131.
46. Danso MO, van Drongelen V, Mulder A, van Esch J, Scott H, van Smeden J, 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 Jul;134(7):1941–50.
47. Fields JK, Günther S, Sundberg EJ. Structural basis of IL-1 family cytokine signaling. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
48. Leung DYM, Berdyshev E, Goleva E. Cutaneous barrier dysfunction in allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020 Jun;145(6):1485–97.
49. Luthra K, Atungulu GG, Smith D. Unit operations in rice processing. *Unit Operations in Food Grain Processing.* 2024 Jan 1;249–87.
50. Takeda S, Yoneda A, Miyasaka K, Manse Y, Morikawa T, Shimoda H. Comparative Study on Epidermal Moisturizing Effects and Hydration Mechanisms of Rice-Derived Glucosylceramides and Ceramides. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 21;24(1):83.
51. Sakunpak A, Suksaeree J, Monton C, Pathompak P, Kraisintu K. Quantitative analysis of γ -oryzanol content in cold pressed rice bran oil by TLC–image analysis method. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2014 Feb;4(2):119–23.
52. Liu Z, Liu X, Ma Z, Guan T. Phytosterols in rice bran and their health benefits. *Front Nutr.* 2023 Oct 12;10.
53. Yang F, Hu Y, Wu M, Guo M, Wang H. Biologically Active Components and Skincare Benefits of Rice Fermentation Products: A Review. *Cosmetics.* 2025 Feb 13;12(1):29.

54. Hussein RS, Bin Dayel S, Abahussein O, El-Sherbiny AA. Influences on Skin and Intrinsic Aging: Biological, Environmental, and Therapeutic Insights. *J Cosmet Dermatol*. 2025 Feb 27;24(2).
55. Wei JCJ, Edwards GA, Martin DJ, Huang H, Crichton ML, Kendall MAF. Allometric scaling of skin thickness, elasticity, viscoelasticity to mass for micro-medical device translation: from mice, rats, rabbits, pigs to humans. *Sci Rep*. 2017 Nov 21;7(1):15885.
56. Koudounas S, Minematsu T, Mugita Y, Nakai A, Tobe H, Takizawa C, 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 Jan 2;20(1):191–200.
57. Barnes TM, Mijaljica D, Townley JP, Spada F, Harrison IP. Vehicles for Drug Delivery and Cosmetic Moisturizers: Review and Comparison. *Pharmaceutics*. 2021 Nov 26;13(12):2012.
58. Mayba JN, Gooderham MJ. A Guide to Topical Vehicle Formulations. *J Cutan Med Surg*. 2018 Mar 14;22(2):207–12.
59. Ahuja K, An M, Lio P. A Brief Review of Vehicles for Topical Therapies. *Skin Pharmacol Physiol*. 2024 Sep 12;1–5.
60. Holland-Letz T, Kopp-Schneider A. Optimal experimental designs for dose–response studies with continuous endpoints. *Arch Toxicol*. 2015 Nov 26;89(11):2059–68.
61. Jung SM, Yoon GH, Lee HC, Jung MH, Yu S II, Yeon SJ, et al. Thermodynamic Insights and Conceptual Design of Skin-Sensitive Chitosan Coated Ceramide/PLGA Nanodrug for Regeneration of Stratum Corneum on Atopic Dermatitis. *Sci Rep*. 2015 Dec 15;5(1):18089.
62. Sidarta E, Averina F, Herdiman A, Destra E. Skrining Kesehatan Kulit dengan Penilaian Kadar Air dan Minyak pada Kelompok Usia Produktif di Sekolah Kalam Kudus II, Duri Kosambi. *Jurnal Kabar Masyarakat*. 2024 Jul 29;2(3):116–26.
63. Leoty-Okombi S, Gillaizeau F, Leuillet S, Douillard B, Le Fresne-Languille S, Carton T, et al. Effect of Sodium Lauryl Sulfate (SLS) Applied as a Patch on Human Skin Physiology and Its Microbiota. *Cosmetics*. 2021 Jan 6;8(1):6.
64. Barthe M, Clerbaux LA, Thénot JP, Braud VM, Osman-Ponchet H. Systematic characterization of the barrier function of diverse ex vivo models of damaged human skin. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Dec 4;11.
65. Man MQ, Gao JF, Zhang GQ. Co-Regulation of Epidermal Permeability Barrier Function and Immune Function: A Narrative Review. *Int J Dermatol Venereol*. 2025 Sep 27;8(3):166–74.
66. Huang W, Liu J, Zhao L, He H. Function of ceramides in the skin and its relationship with skin disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2025 Nov;254:106842.

67. Kuan C, Hideki T, Wu C, Kung P, Wang W, Lin S, et al. Rice Bran Extract Alleviates Inflammation and Promotes Wound Healing in Radiation Dermatitis. *Exp Dermatol*. 2025 Sep 8;34(9).
68. Yan X, Yang M, Cai X, Shen Y, Jiang R, Huang R, et al. Fermented rice bran extract delays skin aging by increasing the synthesis of collagen and elastin. *Front Pharmacol*. 2025 Nov 17;16.
69. Jiang Y, Tsoi LC, Billi AC, Ward NL, Harms PW, Zeng C, et al. Cytokines: the diverse contribution of keratinocytes to immune responses in skin. *JCI Insight*. 2020 Oct 15;5(20).
70. Lei D, Liu D, Zhang J, Zhang L, Man MQ. Benefits of topical natural ingredients in epidermal permeability barrier. *Front Physiol*. 2024 Jan 4;14.
71. Ding W, Fan L, Tian Y, He C. Study of the protective effects of cosmetic ingredients on the skin barrier, based on the expression of barrier-related genes and cytokines. *Mol Biol Rep*. 2022 Feb 19;49(2):989–95.
72. Nicolaou A, Kendall AC. Bioactive lipids in the skin barrier mediate its functionality in health and disease. *Pharmacol Ther*. 2024 Aug;260:108681.

