

**PENGARUH PEMBERIAN INJEKSI INTRADERMAL
SECRETOME HYPOXIA MESENCHYMAL STEM CELL
(SH-MSCs) TERHADAP KADAR VEGF DAN IL-10
(Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar Model
Xerosis Cutis Like yang Diinduksi SLS)**

TESIS

Untuk memenuhi sebagai persyaratan mencapai derajat Magister (S2)



Magister Ilmu Biomedik

Rianti

MBK.24.24.010521

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

2026

TESIS
PENGARUH PEMBERIAN INJEKSI INTRADERMAL
SECRETOME HYPOXIA MESENCHYMAL STEM CELL
(SH-MSCs) TERHADAP KADAR VEGF DAN IL-10
(Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar Model *Xerosis cutis*
***Like* yang Diinduksi SLS)**

Disusun Oleh:

Rianti

MBK.24.24.010521

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 20 Februari 2026
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof. Dr. dr. Agung Putra, M.Si., Med.
NIK.210.199.050

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

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

Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes
NIK. 210198046

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri 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, Februari 2026

Rianti

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Rianti
Tempat/ Tanggal Lahir : Jakarta, 3-11-1980
Agama : Kristen
Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. SD Ketapang : Lulus tahun 1992
2. SMP Don Bosco 1 : Lulus tahun 1995
3. SMA Don Bosco 1 : Lulus tahun 1998
4. S1 Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana : Lulus tahun 2006
5. Profesi Dokter Universitas Kristen Krida Wacana : Lulus tahun 2008
6. Magister Ilmu Biomedik FK Unissula : (2025 – sekarang)

C. Riwayat Keluarga

- a. Nama Suami : Christopher Arbun Kiman., S.H,
CLA.
- b. Nama Anak :
 1. Julius Christianto Kiman,S.H
 2. Nathanael Gerrard Setiady
 3. Nathanael Geronimo Setiady
 4. Nathanael Gervino Immanuel

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala atas kasih, penyertaan, dan hikmat-Nya yang senantiasa melimpah sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan proposal tesis dengan judul **“Pengaruh Pemberian Injeksi Intradermal *Secretome Hypoxia Mesenchymal Stem Cell* (SH-MSCs) terhadap Kadar VEGF dan IL-10 (Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar Model *Xerosis Cutis Like* yang Diinduksi SLS)”**. Dalam proses penyusunan proposal ini, penulis mendapatkan arahan, dukungan, dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. H. Gunarto, SH., M.Hum, selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung beserta jajaran wakil rektor yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh pendidikan Magister Ilmu Biomedik.
2. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF, SH, selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNISSULA yang telah memberikan fasilitas dan dukungan selama menempuh studi.
3. Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes., selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik yang senantiasa memberikan dorongan, arahan, dan motivasi dalam penyusunan tesis ini.
4. Prof. Dr. dr. Agung Putra, M.Si., Med., selaku Pembimbing I yang dengan sabar telah memberikan bimbingan, masukan, dan semangat dalam setiap tahap penyusunan proposal tesis.

5. Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B, FINACS., selaku Pembimbing II yang dengan penuh perhatian telah memberikan pengarahan, nasihat, serta motivasi sehingga penulis dapat menyelesaikan karya ini.
6. Seluruh dosen pengajar dan staf Program Magister Ilmu Biomedik yang telah memberikan ilmu, arahan, serta bantuan yang sangat berarti.
7. Keluarga tercinta, atas doa, dukungan moral maupun spiritual, serta kasih sayang yang tiada henti menjadi sumber kekuatan bagi penulis.
8. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan tesis ini, yang tidak dapat disebutkan satu per satu, penulis sampaikan penghargaan dan terima kasih yang setulusnya.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa proposal ini masih jauh dari sempurna, mengingat keterbatasan pengetahuan dan pengalaman. Namun demikian, besar harapan penulis agar karya ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu, khususnya dalam bidang Magister Ilmu Biomedik, serta menjadi bahan rujukan bagi penelitian selanjutnya.

Akhir kata, kiranya Tuhan Yang Maha Esa senantiasa melimpahkan kasih, berkat, dan bimbingan-Nya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Oktober 2025

Penulis

(Rianti)

ABSTRAK

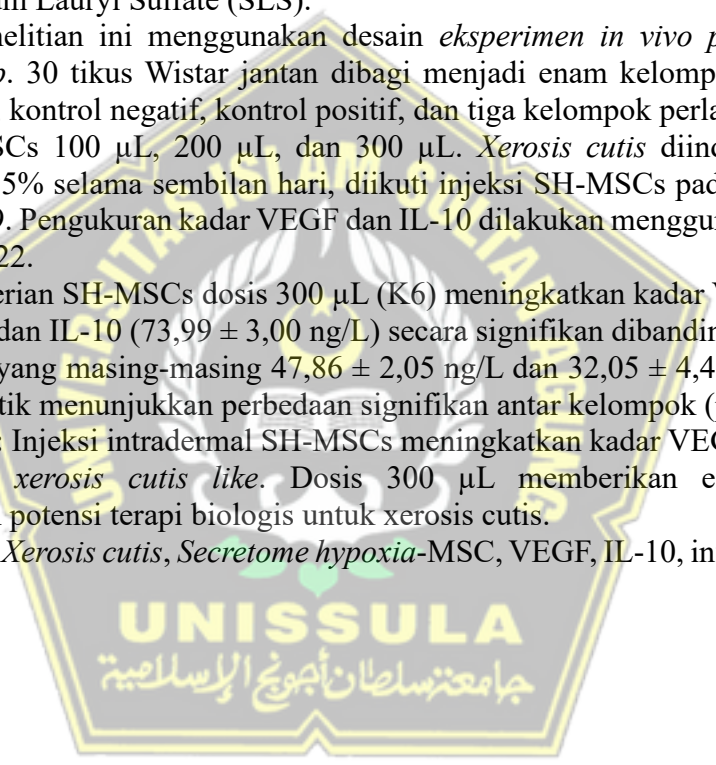
Latar Belakang: *Xerosis cutis* adalah kondisi kulit yang ditandai dengan kekeringan dan kerusakan fungsi sawar kulit. Penurunan kadar VEGF dan IL-10 berperan dalam angiogenesis dan inflamasi. Terapi konvensional umumnya hanya mengatasi hidrasi kulit sementara. *Secretome hipoksia mesenchymal stem cells* (SH-MSCs) mengandung VEGF dan IL-10, berpotensi memperbaiki fungsi sawar kulit. Penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh injeksi intradermal SH-MSCs terhadap kadar VEGF dan IL-10 pada model *xerosis cutis like* yang diinduksi dengan Sodium Lauryl Sulfate (SLS).

Metode: Penelitian ini menggunakan desain *eksperimen in vivo post-test only control group*. 30 tikus Wistar jantan dibagi menjadi enam kelompok, termasuk kontrol sehat, kontrol negatif, kontrol positif, dan tiga kelompok perlakuan dengan dosis SH-MSCs 100 μ L, 200 μ L, dan 300 μ L. *Xerosis cutis* diinduksi dengan aplikasi SLS 5% selama sembilan hari, diikuti injeksi SH-MSCs pada hari ke-10, 13, 16, dan 19. Pengukuran kadar VEGF dan IL-10 dilakukan menggunakan ELISA pada hari ke-22.

Hasil: Pemberian SH-MSCs dosis 300 μ L (K6) meningkatkan kadar VEGF ($83,05 \pm 3,45$ ng/L) dan IL-10 ($73,99 \pm 3,00$ ng/L) secara signifikan dibandingkan kontrol negatif (K2) yang masing-masing $47,86 \pm 2,05$ ng/L dan $32,05 \pm 4,49$ ng/L. Hasil analisis statistik menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok ($p < 0,001$).

Kesimpulan: Injeksi intradermal SH-MSCs meningkatkan kadar VEGF dan IL-10 pada model *xerosis cutis like*. Dosis 300 μ L memberikan efek optimal, menunjukkan potensi terapi biologis untuk *xerosis cutis*.

Kata Kunci: *Xerosis cutis*, *Secretome hypoxia*-MSC, VEGF, IL-10, inflamasi, tikus Wistar.



ABSTRACT

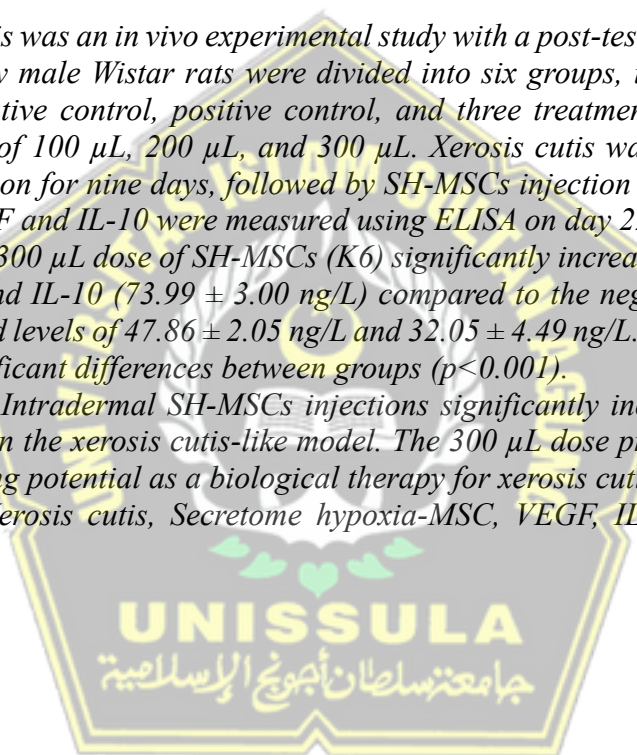
Background: Xerosis cutis is a skin condition characterized by dryness and damage to the skin barrier function. Decreased levels of VEGF and IL-10 play roles in angiogenesis and inflammation. Conventional therapies typically address skin hydration temporarily. Secretome hypoxia mesenchymal stem cells (SH-MSCs), containing VEGF and IL-10, have the potential to improve skin barrier function. This study aimed to assess the effect of intradermal SH-MSCs injections on VEGF and IL-10 levels in a xerosis cutis-like model induced by Sodium Lauryl Sulfate (SLS).

Methods: This was an in vivo experimental study with a post-test only control group design. Thirty male Wistar rats were divided into six groups, including a healthy control, negative control, positive control, and three treatment groups with SH-MSCs doses of 100 μ L, 200 μ L, and 300 μ L. Xerosis cutis was induced with 5% SLS application for nine days, followed by SH-MSCs injection on days 10, 13, 16, and 19. VEGF and IL-10 were measured using ELISA on day 22.

Results: The 300 μ L dose of SH-MSCs (K6) significantly increased VEGF (83.05 ± 3.45 ng/L) and IL-10 (73.99 ± 3.00 ng/L) compared to the negative control (K2), which showed levels of 47.86 ± 2.05 ng/L and 32.05 ± 4.49 ng/L. Statistical analysis showed significant differences between groups ($p < 0.001$).

Conclusion: Intradermal SH-MSCs injections significantly increased VEGF and IL-10 levels in the xerosis cutis-like model. The 300 μ L dose provided the optimal effect, showing potential as a biological therapy for xerosis cutis.

Keywords: Xerosis cutis, Secretome hypoxia-MSC, VEGF, IL-10, inflammation, Wistar rats.



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN TESIS	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK	vii
<i>ABSTRACT</i>	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR SINGKATAN	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Manfaat Teoritis	6
1.4.2 Manfaat Praktis	6
1.5 Originalitas Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	12
2.1 VEGF	12
2.1.1 Definisi VEGF	12
2.1.2 Struktur VEGF	12
2.1.3 Jalur Molekular	14
2.1.4 Fungsi VEGF	16
2.2 IL-10.....	18
2.2.1 Definisi IL-10.....	18
2.2.2 Sumber dan Regulasi Ekspresi IL-10.....	18
2.2.3 Fungsi IL-10.....	20
2.3 <i>Mesenchymal Stem Cell (MSCs)</i>	22

2.3.1 Pengaruh Lingkungan Hipoksia terhadap MSCs dan Kandungan <i>Secretome</i>	24
2.3.2 Pengaruh Hipoksia MSCs <i>Secretome</i> terhadap kadar VEGF dan IL-10 pada <i>Xerosis cutis Like</i>	26
2.4 <i>Xerosis cutis</i>	28
2.4.1 Epidemiologi	29
2.4.2 Faktor Risiko	30
2.4.3 Patofisiologi	32
2.4.4 Manifestasi Klinis	37
2.5 Mekanisme VEGF dan IL-10 pada <i>Xerosis cutis</i>	40
2.5.1 Mekanisme VEGF pada <i>Xerosis cutis</i>	40
2.5.2 Mekanisme IL-10 pada <i>Xerosis cutis</i>	42
2.6 <i>Sodium lauryl sulfate</i> (SLS)	44
2.7 Model Hewan <i>Xerosis cutis</i>	47
BAB III KERANGKA KONSEP, KERANGKA TEORI, DAN HIPOTESIS.....	49
3.1 Kerangka Teori	49
3.2 Kerangka Konsep	53
3.3 Hipotesis.....	53
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	54
4.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	54
4.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	57
4.2.1 Variabel Bebas.....	57
4.2.2 Variabel Terikat	57
4.2.3 Variabel Prakondisi	57
4.3 Definisi Operasional.....	57
4.3.1 Injeksi Intradermal <i>Secretome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells</i> (SH-MSCs)	57
4.3.2 Kadar VEGF.....	58
4.3.3 Kadar IL-10.....	59
4.4 Subjek Penelitian dan Sampel Penelitian	59
4.4.1 Populasi dan Sampel	59
4.4.2 Besar Sampel.....	60
4.4.3 Cara Pengambilan Sampel	61
4.4.4 Kriteria Inklusi	63
4.4.5 Kriteria Eksklusi.....	63

4.4.6 Kriteria <i>Drop Out</i>	63
4.5 Bahan dan Instrumen Penelitian.....	64
4.5.1 Bahan Penelitian.....	64
4.5.2 Instrumen untuk Perlakuan	64
4.6 Tempat dan Waktu Penelitian.....	65
4.7 Prosedur Penelitian.....	68
4.7.1 Perolehan <i>Ethical Clearance</i>	68
4.7.2 Persiapan Awal	68
4.7.3 Induksi <i>Xerosis cutis</i>	68
4.7.4 Pemberian <i>Secretome</i> dan Titik Injeksi	69
4.7.5 Observasi Makroskopis dan Mikroskopis pada <i>Xerosis cutis</i>	70
4.8 Teknik Pengumpulan Data	75
4.8.1 Persiapan Sampel	75
4.8.2 Analisis Kadar VEGF dan IL-10.....	75
4.9 Analisis Data	77
4.10 Alur Penelitian.....	78
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	79
5.1 Hasil Penelitian	79
5.1.1 Hasil Pengujian Validitas Model Hewan <i>Xerosis cutis</i>	80
5.1.2 Hasil Pengujian Validitas SH-MSCs.....	85
5.1.3 Hasil Analisis Kadar VEGF	91
5.1.4 Hasil Analisis Kadar IL-10.....	95
5.2 Pembahasan.....	98
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	105
6.1 Kesimpulan	105
6.2 Saran.....	105
DAFTAR PUSTAKA	107
LAMPIRAN.....	119
1. <i>Ethical Clearance</i>	119
2. Surat Izin Penelitian	120
3. Surat Keterangan Hewan.....	121
4. Surat Certificate of Analysis	122
5. Alat dan Bahan yang Digunakan untuk Induksi dan Perlakuan Tikus....	123
6. Dokumentasi Penelitian	124

7.	Surat Keterangan Hasil ELISA pada VEGF dan IL-10	125
8.	Hasil Analisis SPSS	127



DAFTAR SINGKATAN

Breg	: <i>B Regulatory Cell</i>
DMEM	: <i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FBS	: <i>Fetal Bovine Serum</i>
HA	: <i>Hyaluronic Acid</i>
HE	: <i>Hematoxylin-Eosin</i>
HGF	: <i>Hepatocyte Growth Factor</i>
HMSCs-CM	: <i>Hypoxic Mesenchymal Stem Cells Conditioned Medium</i>
HRP	: <i>Horseradish Peroxidase</i>
IFN- γ	: <i>Interferon Gamma</i>
IGFBPs	: <i>Insulin-like Growth Factor Binding Proteins</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MSCs	: <i>Mesenchymal Stem Cells</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NMF	: <i>Natural Moisturizing Factor</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffered Saline</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>
SLS	: <i>Sodium lauryl sulfate</i>
STAT3	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
TFF	: <i>Tangential Flow Filtration</i>
TEWL	: <i>Transepidermal Water Loss</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TLR	: <i>Toll-Like Receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
Treg	: <i>T Regulatory Cell</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Molekul VEGF.....	13
Gambar 2.2 Jalur Molekuler.....	16
Gambar 2.3 Regulasi Ekspresi IL-10.....	20
Gambar 2.4 Anatomi Kulit.....	34
Gambar 2.5 Struktur <i>Skin Barrier</i>	37
Gambar 2. 6. <i>Xerosis cutis</i> -meter.....	39
Gambar 2.7 Mesoglikan dan VEGF Memicu Aktivasi Fibroblas dan Sel Endotel.	42
Gambar 2.8 Mekanisme Imunoregulator IL-10 dalam Menghambat Respons Inflamasi.....	44
Gambar 3.1. Kerangka Teori.....	52
Gambar 3.2. Kerangka Konsep.....	53
Gambar 4.1. Rancangan Penelitian.....	55
Gambar 4. 2 Skor ODS <i>Xerosis cutis</i>	72
Gambar 4.3 Alur Penelitian.....	78
Gambar 5.1 Gambaran Makroskopis <i>Xerosis Cutis Like</i> pada Hari ke-0 (H0), ke-3 (H3), ke-6 (H6), dan ke-9 (H9) Pasca Induksi SLS 5%.....	81
Gambar 5.2 Hasil pengamatan mikroskopis jaringan kulit dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE) pada perbesaran 100× menunjukkan hal berikut: (A) Kelompok sehat, epitel gepeng berlapis yang tampak normal tanpa ekskoriiasi dan infiltrasi radang. (B) Kelompok perlakuan SLS 5% selama 9 hari, terlihat pengelupasan stratum korneum (panah hitam), penebalan epidermis (panah hitam berkepala dua), peningkatan lapisan granula (segitiga biru), diferensiasi keratinosit yang tidak normal, serta serat kolagen di dermis yang tampak lebih tipis, tidak teratur, dan dikelilingi oleh area putih besar dengan akumulasi sel darah merah di dermis (panah merah).....	83
Gambar 5.3 Morfologi khas MSC terlihat menyerupai fibroblast pada perbesaran 100x.....	85
Gambar 5.4 Kemampuan diferensiasi MSCs. (A) Diferensiasi menjadi osteogenik dengan pewarnaan <i>Alizarin-red</i> pada perbesaran 200x. (B) Diferensiasi menjadi kondrosit dengan pewarnaan <i>Alcian Blue</i> pada perbesaran 100x.	86
Gambar 5.5 Proses <i>gating</i> pada populasi sel MSC yang <i>viable</i>	87
Gambar 5.6 Pemeriksaan <i>flow cytometry</i> terhadap ekspresi marker CD45, CD31, CD90, dan CD29.....	89
Gambar 5.7 Rata-rata Kadar VEGF antar Kelompok.....	92
Gambar 5.8 Rata-rata Kadar IL-10 antar Kelompok.....	95

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian.....	7
Tabel 2.1 Derajat Keparahan <i>Xerosis cutis</i>	38
Tabel 4.1 Jadwal Penelitian.....	66
Tabel 5.1 Profil Komponen SH-MSCs.....	90
Tabel 5.2 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar VEGF dan Uji <i>One-Way ANOVA</i>	91
Tabel 5.3 Hasil Uji <i>Post Hoc LSD</i> setelah Perlakuan terhadap Rata-Rata Kadar VEGF.....	93
Tabel 5.4 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar IL-10 dan Uji <i>One-Way ANOVA</i>	95
Tabel 5.5 Hasil Uji <i>Post Hoc LSD</i> setelah Perlakuan terhadap Rata-Rata Kadar IL-10.....	97



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit merupakan organ terbesar pada tubuh manusia yang berfungsi sebagai pelindung utama terhadap berbagai faktor eksternal, termasuk mikroorganisme, bahan kimia, dan perubahan suhu. Selain itu, kulit juga berperan penting dalam menjaga kelembapan serta keseimbangan sistem imun bawaan tubuh.¹ Selain sebagai *barier* fisik, kulit juga berperan dalam regulasi hidrasi, homeostasis jaringan, serta interaksi imunologis antara sel epidermal, dermal, dan mediator inflamasi. Integritas struktur dan fungsi kulit sangat bergantung pada keseimbangan sawar lipid epidermis, hidrasi stratum korneum, serta regulasi mediator inflamasi dan faktor pertumbuhan yang mendukung regenerasi jaringan.^{1,2}

Xerosis cutis merupakan kondisi dermatologis yang ditandai dengan kulit kering, kasar, bersisik, dan mudah mengalami iritasi akibat hilangnya kelembapan alami kulit. Ketidakseimbangan sitokin proinflamasi dan kurangnya stimulasi angiogenik menyebabkan proses perbaikan jaringan berjalan lambat dan tidak optimal. Terapi konvensional sejauh ini masih berfokus pada hidrasi kulit, belum menyoroti mekanisme inflamasi dan angiogenesis. VEGF dan IL-10 merupakan indikator penting yang mencerminkan keterlibatan kedua mekanisme tersebut.¹ Kondisi ini tidak

hanya bersifat kosmetik, tetapi juga berhubungan dengan gangguan fisiologis kulit yang dapat memicu inflamasi subklinis dan menurunkan kualitas hidup.^{3,4}

Secara global, *xerosis cutis* cukup umum ditemukan, terutama pada kelompok lansia. Studi tahun 2020 melaporkan bahwa antara 30% hingga 50% orang berusia di atas 60 tahun mengalami kondisi kulit kering, dengan prevalensi yang meningkat seiring bertambahnya usia. Proses penuaan menyebabkan penurunan fungsi kelenjar sebaceous dan kelenjar keringat, berkurangnya produksi lipid epidermal, serta menurunnya kemampuan regenerasi kulit. Selain itu, penyakit penyerta seperti hipertensi dan diabetes mellitus turut berkontribusi terhadap gangguan mikrosirkulasi dan inflamasi kronik kulit, sehingga memperberat derajat *xerosis cutis*.⁵ Data di Indonesia juga menunjukkan angka kejadian yang bermakna, dengan prevalensi 29,1% pada lansia di Surabaya dan 7,9% pada pasien rawat inap lansia di Surakarta.⁶ Temuan ini menegaskan bahwa *xerosis cutis* merupakan masalah klinis yang relevan dan sering dijumpai dalam praktik dermatologi, khususnya pada populasi geriatri.

Secara patofisiologi, inflamasi kronis dan kurangnya suplai darah ke kulit berkontribusi terhadap terhambatnya perbaikan jaringan. VEGF sebagai faktor pro-angiogenik berperan dalam pembentukan pembuluh darah baru dan peningkatan mikrosirkulasi kulit, sedangkan IL-10 sebagai sitokin antiinflamasi utama berfungsi menekan respons inflamasi berlebihan dan menjaga homeostasis imun kulit. Keduanya memiliki hubungan erat, dimana peningkatan IL-10 dapat menekan inflamasi, sementara VEGF memperbaiki

perfusi jaringan sehingga secara sinergis mendukung pemulihan kondisi kulit kering. Hal ini menunjukkan bahwa terapi yang hanya berfokus pada hidrasi kulit, seperti pelembap berbasis *Hyaluronic Acid* (HA), masih terbatas karena tidak menysasar aspek inflamasi dan angiogenik.^{7,8}

Penatalaksanaan *xerosis cutis* hingga saat ini masih didominasi oleh penggunaan pelembap topikal yang bertujuan mempertahankan kadar air kulit. Meskipun HA efektif meningkatkan hidrasi stratum korneum, efeknya bersifat simptomatik dan sementara, terutama pada *xerosis cutis* derajat sedang hingga berat. Terapi topikal umumnya bekerja terbatas pada lapisan superfisial kulit dan belum mampu memodulasi proses inflamasi kronik maupun gangguan mikrosirkulasi yang berperan dalam patogenesis *xerosis cutis*. Selain itu, faktor eksternal seperti paparan deterjen, iritan kimia, dan lingkungan kering sering kali sulit dieliminasi sepenuhnya, sehingga kekambuhan mudah terjadi.^{3,4,9,10}

Salah satu alternatif solusi adalah intervensi biologis melalui *Secretome Mesenchymal Stem Cells* (MSCs), khususnya yang dihasilkan pada kondisi hipoksia. *Secretome* MSC mengandung molekul bioaktif, termasuk protein terlarut, faktor pertumbuhan, serta eksosom yang kaya akan mediator antiinflamasi seperti IL-10 dan pro-angiogenik seperti VEGF. Dengan mekanisme kerja ganda, *secretome* MSC berpotensi mengurangi inflamasi sekaligus meningkatkan perfusi jaringan.^{11,12,5,13} Pemberian *secretome* melalui injeksi intradermal memungkinkan penghantaran mediator bioaktif secara langsung ke jaringan kulit, sehingga diharapkan memberikan efek lokal yang lebih optimal dibandingkan terapi topikal konvensional.

Namun demikian, penggunaan injeksi intradermal *secretome hypoxia* MSCs pada *xerosis cutis* masih menimbulkan pertanyaan ilmiah penting. Mengingat faktor eksternal penyebab *xerosis cutis* sulit dihilangkan serta terapi ini relatif mahal dan bersifat invasif, perlu dibuktikan apakah pendekatan tersebut tetap memberikan efek biologis yang bermakna. Nilai tambah ilmiah dari terapi ini diharapkan tidak hanya pada perbaikan hidrasi kulit, tetapi juga pada kemampuan modulasi inflamasi dan angiogenesis yang tidak dapat dicapai oleh pelembap konvensional.¹⁴⁻¹⁶

Hingga saat ini, belum banyak studi yang menilai efek *secretome* MSC terhadap kombinasi parameter imunologi dan vaskularisasi pada model *xerosis cutis*.¹⁷ Sementara itu, pengobatan *xerosis cutis* saat ini umumnya menggunakan pelembap berbasis *Hyaluronic Acid* (HA) yang hanya mempertahankan kadar air kulit, namun efektivitasnya terbatas dan bersifat sementara.^{11,12} Secara khusus, belum jelas bagaimana pengaruh pemberian injeksi intradermal *secretome hypoxia* MSCs terhadap kadar VEGF dan IL-10 pada model *xerosis cutis like*.

Oleh karena itu, penelitian ini penting dilakukan untuk menganalisis pengaruh injeksi intradermal SH-MSCs terhadap kadar VEGF dan IL-10 pada tikus jantan galur Wistar model *xerosis cutis like* sehingga diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan terapi biologis adjuvan pada kondisi *xerosis cutis* yang tidak responsif terhadap terapi topikal konvensional.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian injeksi intradermal *secretome hypoxia Mesenchymal Stem Cells* (SH-MSCs) berpengaruh terhadap kadar VEGF dan IL-10 pada tikus jantan galur Wistar model *xerosis cutis like*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh pemberian injeksi intradermal *secretome hypoxia Mesenchymal Stem Cells* (SH-MSCs) terhadap kadar VEGF dan IL-10 pada jaringan kulit tikus jantan galur Wistar model *xerosis cutis like*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar VEGF pada jaringan kulit tikus jantan galur Wistar model *xerosis cutis like* yang diberikan injeksi intradermal *secretome hypoxia Mesenchymal Stem Cells* (SH-MSCs).
2. Mengukur kadar IL-10 pada jaringan kulit tikus jantan galur Wistar model *xerosis cutis like* yang diberikan injeksi intradermal *secretome hypoxia Mesenchymal Stem Cells* (SH-MSCs).
3. Membandingkan efektivitas pemberian injeksi intradermal *secretome hypoxia Mesenchymal Stem Cells* (SH-MSCs) dosis 100 μL , 200 μL , dan 300 μL (dengan volume total 300 μL , dibagi menjadi empat titik injeksi) dengan pelembap berbasis *Hyaluronic Acid* (HA) dalam meningkatkan hidrasi kulit pada tikus jantan galur Wistar model *xerosis cutis like*.

4. Menentukan dosis injeksi intradermal *secretome hypoxia Mesenchymal Stem Cells* (SH-MSCs) sebesar 100 μ L, 200 μ L, dan 300 μ L yang memberikan pengaruh paling optimal terhadap kadar VEGF dan IL-10 pada jaringan kulit tikus jantan galur Wistar model *xerosis cutis like*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini memberikan kontribusi ilmiah terhadap pemahaman mekanisme kerja *secretome* MSCs yang diinduksi hipoksia dalam modulasi faktor pertumbuhan VEGF dan sitokin antiinflamasi IL-10, khususnya dalam konteks gangguan kulit seperti *xerosis cutis like*. Hasil ini dapat memperkaya literatur mengenai terapi berbasis sel dan produk turunannya pada bidang dermatologi regeneratif.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini berpotensi menjadi dasar pengembangan terapi topikal berbasis injeksi *secretome* MSCs hipoksia sebagai pendekatan inovatif untuk menangani kondisi kulit *xerosis cutis*, terutama pada populasi lanjut usia atau pasien dengan gangguan kulit inflamasi. Terapi ini diharapkan dapat meningkatkan efikasi perawatan kulit sekaligus memperbaiki kualitas hidup pasien.

1.5 Originalitas Penelitian

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian.

No	Nama Peneliti	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1	Sazli <i>et al.</i> , 2023	<i>Secretome of Hypoxia-Preconditioned Mesenchymal Stem Cells Enhance Angiogenesis in Diabetic Rats with Peripheral Artery Disease</i>	Eksperimental <i>in vivo</i> pada tikus Wistar model diabetes dengan ligasi arteri femoralis dan pemberian secretome MSCs hipoksia secara intramuskular	<i>Secretome</i> MSCs hipoksia meningkatkan kadar VEGF dan IL-10, mempercepat angiogenesis, serta memperbaiki fungsi otot iskemik pada model PAD diabetes. ¹⁵
2	Liu <i>et al.</i> , 2021	<i>Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Accelerate Cutaneous Wound Healing by Enhancing Angiogenesis through Delivering Angiopoietin-2</i>	Eksperimental <i>in vivo</i> model luka kulit pada tikus dan aplikasi eksosom MSCs secara topikal	Eksosom MSCs mempercepat penyembuhan luka melalui peningkatan ekspresi Angiopoietin-2 dan VEGF, meningkatkan angiogenesis dan re-epitelisa. ¹⁴
3	Zhang <i>et al.</i> , 2020	<i>Umbilical cord-matrix stem cells induce the functional restoration of vascular endothelial cells and enhance skin wound healing in diabetic mice via the polarized macrophages</i>	Eksperimental <i>in vivo</i> pada tikus diabetes dengan luka kulit penuh dan pemberian MSCs tali pusat	UC-MSCs meningkatkan ekspresi VEGF dan IL-10 melalui aktivasi makrofag M2, mempercepat penyembuhan luka dan angiogenesis sehingga relevan dengan mekanisme antiinflamasi kulit kering. ¹⁸

No	Nama Peneliti	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
4	Malewic et al., 2024	<i>Itch and Pain Behaviors in Irritant Contact Dermatitis Produced by Sodium lauryl sulfate in Mice</i>	Eksperimental <i>in vivo</i> pada tikus C57BL/6 dengan paparan intradermal 5% SLS pada pipi, dan analisis perilaku nyeri, gatal, dan inflamasi kulit	Paparan SLS 5% menimbulkan inflamasi kulit, eritema, peningkatan ketebalan dermis, serta hiperestesia terhadap rangsangan mekanik dan panas. ¹⁹
5	Kwon et al., 2020	<i>Mesenchymal stem cell-derived secretoms-enriched alginate/extracellular matrix hydrogel patch accelerates skin wound healing.</i>	Penelitian eksperimental laboratorium <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i>	<i>Secretome</i> MSCs meningkatkan angiogenesis dan ekspresi VEGF. ²⁰
6	Yang Y. et al., 2023	<i>Secretive derived from hypoxia preconditioned mesenchymal stem cells promote cartilage regeneration and mitigate joint inflammation via extracellular vesicles</i>	Penelitian eksperimental <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i>	<i>Secretome</i> MSCs hipoksia meningkatkan ekspresi VEGF dan perbaikan jaringan kartilago melalui peningkatan angiogenesis. ²¹
7	Dirja et al., 2024	<i>Enhanced Third Degree Burn Wound Healing by Hypoxic Mesenchymal Stem Cells' Secretome: IL-10 Upregulation and TNF-α/PGE2 Suppression</i>	Eksperimental <i>in vivo</i>	<i>Secretome</i> MSC hipoksia diberikan melalui injeksi intradermal dengan dosis berbasis volume (100 μ L dan 200 μ L) yang disuntikkan pada 4 titik di sekitar luka. <i>Secretome</i> MSC hipoksia meningkatkan kadar IL-10 secara <i>dose-dependent</i> .

No	Nama Peneliti	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
				Efek antiinflamasi dan regeneratif <i>secretome</i> MSC meningkat seiring pemberian berulang, menunjukkan pentingnya frekuensi dan durasi pemberian dalam efektivitas terapi. ²²
8	Dirja et al., 2025	<i>Mesenchymal Stem Cell-Derived Secretome Accelerates Third-Degree Burn Wound Healing: Effects on Proliferation, Angiogenesis, and Fibrosis Regulation</i>	Eksperimental in vivo	<i>Secretome</i> MSC diberikan secara intradermal dengan volume 100 µL dan 200 µL dan pemberian <i>secretome</i> MSC dapat meningkatkan ekspresi VEGF. ²³

Berdasarkan berbagai penelitian yang tercantum pada Tabel 1.1 *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) dan produk sekretoriknya (*secretome*) telah terbukti berperan penting dalam proses penyembuhan luka dan regenerasi jaringan kulit. *Secretome* MSCs memiliki kemampuan imunomodulator dan regeneratif yang kuat, baik melalui peningkatan sitokin antiinflamasi maupun stimulasi faktor pertumbuhan angiogenik.

Penelitian Sazli et al. (2023) menunjukkan bahwa *secretome hypoxia* MSCs mampu meningkatkan kadar VEGF dan IL-10 serta memperbaiki angiogenesis pada tikus diabetes dengan penyakit arteri perifer. Liu et al. (2021) dan Kwon et al. (2020) juga melaporkan bahwa

secretome atau eksosom MSCs dapat mempercepat penyembuhan luka kulit melalui peningkatan ekspresi VEGF dan pembentukan pembuluh darah baru. Penelitian Zhang *et al.* (2020) menunjukkan bahwa *umbilical cord-matrix* MSCs mampu meningkatkan ekspresi VEGF dan IL-10 melalui aktivasi makrofag M2 sehingga mempercepat proses penyembuhan luka dan angiogenesis. Hal ini menyatakan bahwa mekanisme relevan dengan proses perbaikan inflamasi dan mikrosirkulasi pada kulit kering.^{14,15,18,20}

Selain itu, Malewicz *et al.* (2024) membuktikan bahwa paparan *Sodium lauryl sulfate* (SLS) 5% pada kulit tikus C57BL/6 menimbulkan inflamasi kulit, eritema, peningkatan ketebalan dermis, dan hiperestesia terhadap rangsangan mekanik dan panas. Temuan ini mengonfirmasi bahwa model SLS valid digunakan untuk meniru kondisi *xerosis cutis like* secara eksperimental.¹⁹

Sementara itu, Yang *et al.* (2023) menegaskan bahwa prekondisi hipoksia pada MSCs meningkatkan efek angiogenik melalui peningkatan ekspresi VEGF. Pada kondisi *xerosis cutis*, kulit kering kronik umumnya disertai inflamasi ringan dan gangguan fungsi sawar kulit. Peningkatan kadar VEGF berperan dalam memperbaiki vaskularisasi dan suplai nutrisi jaringan kulit, sedangkan IL-10 sebagai sitokin antiinflamasi menekan aktivasi sel imun proinflamasi dan mencegah kerusakan jaringan lebih lanjut. Inflamasi kronik yang persisten dapat memperburuk kerusakan sawar kulit melalui peningkatan *transepidermal water loss* (TEWL) dan penurunan kemampuan kulit mempertahankan kelembapan.²¹

Lebih lanjut, Dirja *et al.* (2024) membuktikan bahwa *secretome* MSC hipoksia yang diberikan melalui injeksi intradermal dengan dosis berbasis volume (100 μ L dan 200 μ L) yang disuntikkan pada empat titik di sekitar area lesi mampu meningkatkan kadar IL-10 secara *dose-dependent* serta menekan mediator inflamasi seperti TNF- α dan PGE2. Studi ini menegaskan pentingnya pendekatan dosis berbasis volume dan pembagian titik injeksi dalam memaksimalkan efek biologis *secretome* MSCs.

Selanjutnya, Dirja *et al.* (2025) juga melaporkan bahwa pemberian *secretome* MSC secara intradermal dengan volume yang sama dan disuntikkan dapat meningkatkan ekspresi VEGF, proliferasi sel, angiogenesis, serta regulasi fibrosis. Temuan-temuan ini memperkuat dasar ilmiah penggunaan injeksi intradermal *secretome* MSCs dengan pengaturan dosis dan titik injeksi yang terstandar.^{22,23}

Pemberian injeksi intradermal *secretome hypoxia* MSCs (SH-MSCs) diharapkan dapat meningkatkan kadar VEGF secara lokal pada jaringan kulit xerotik, menstimulasi neoangiogenesis, serta memperkuat vaskularisasi kulit. Secara bersamaan, peningkatan kadar IL-10 yang dimediasi oleh *secretome* MSC akan membantu meredakan inflamasi, menjaga keseimbangan imunokutan, dan memperbaiki fungsi *barrier* kulit.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 VEGF

2.1.1 Definisi VEGF

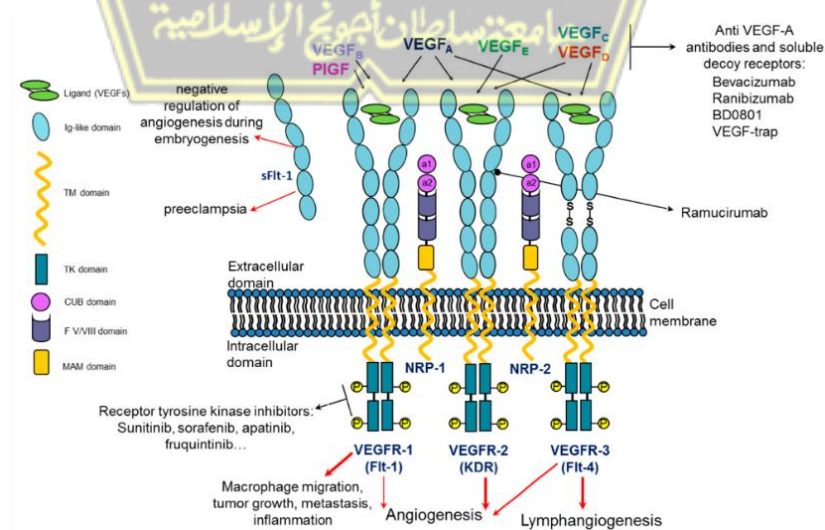
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) merupakan suatu kelompok glikoprotein penting yang berperan dalam proses fisiologis utama seperti angiogenesis, limfangiogenesis, dan regulasi permeabilitas vaskular.^{24,25} VEGF pertama kali diidentifikasi sebagai *vascular permeability factor*, yaitu protein yang meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, dan kemudian diakui sebagai faktor pertumbuhan utama yang mendukung proliferasi, migrasi, dan kelangsungan hidup sel endotel. VEGF disintesis oleh berbagai jenis sel, termasuk keratinosit, makrofag, dan fibroblas, serta diekspresikan secara meningkat dalam kondisi hipoksia atau inflamasi.^{26,27}

2.1.2 Struktur VEGF

Secara struktural, VEGF merupakan glikoprotein homodimerik yang terdiri atas dua subunit identik yang terhubung oleh ikatan disulfida, dan dihasilkan melalui mekanisme *alternative splicing* dari gen *VEGFA*, menghasilkan isoform seperti VEGF11, VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF189, dan VEGF206.²⁴

Secara fungsional, VEGF bekerja dengan berikatan pada reseptor tirosin kinase spesifik di permukaan sel endotel. Seperti ditunjukkan pada Gambar 2.1 VEGF berinteraksi dengan tiga reseptor utama, yaitu VEGFR-1 (FLT-1), VEGFR-2 (KDR), dan VEGFR-3 (FLT-4). Masing-masing reseptor memiliki domain ekstraseluler pengikat ligan berbentuk immunoglobulin-like (*Ig-like domains*), satu domain transmembran, serta domain tirosin kinase intraseluler yang berperan dalam transmisi sinyal.²⁸

VEGFR-2 merupakan reseptor utama yang memediasi efek biologis VEGF, terutama angiogenesis, peningkatan permeabilitas vaskular, dan proliferasi sel endotel, sedangkan VEGFR-1 berperan dalam modulasi migrasi sel dan inflamasi, serta VEGFR-3 berperan dominan dalam limfangiogenesis. Interaksi VEGF dengan reseptor-reseptor ini mengaktifasi jalur pensinyalan intraseluler yang mendukung perbaikan jaringan dan regenerasi vaskular.²⁸



Gambar 2.1 Struktur Molekul VEGF.²⁷

2.1.3 Jalur Molekular

Berdasarkan Gambar 2.2 aktivitas biologis VEGF terutama dimediasi melalui pengikatan ligan VEGF, khususnya VEGF-A, terhadap reseptor tirosin kinase di permukaan sel endotel, terutama VEGFR-2 (KDR), yang merupakan reseptor utama dalam proses angiogenesis.²⁹ VEGFR-3 berperan penting dalam limfangiogenesis dan VEGFR-1 turut serta dalam regulasi migrasi makrofag dan inflamasi.²⁶ Pengikatan ini memicu dimerisasi dan autofosforilasi residu tirosin pada domain intraseluler reseptor, yang selanjutnya mengaktifkan beberapa jalur transduksi sinyal penting yang berperan dalam proliferasi, migrasi, survival, dan permeabilitas vaskular sel endotel. Beberapa jalur utama yang diaktifkan oleh VEGFR-2 antara lain:²⁸

1. Jalur PLC γ –PKC–MAPK/ERK

Setelah aktivasi, *phospholipase C gamma* (PLC γ) diaktifkan, yang menghidrolisis PIP₂ menjadi IP₃ dan DAG. DAG kemudian mengaktifkan *protein kinase C* (PKC), yang selanjutnya mengaktifkan MAPK/ERK *pathway*, memfasilitasi proliferasi dan diferensiasi sel endotel.²⁸

2. Jalur PI3K–Akt–mTOR

Jalur ini mengatur kelangsungan hidup sel, dengan fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K) mengaktifkan Akt, yang kemudian memfasilitasi aktivitas mTOR. Jalur ini juga mendukung angiogenesis dan regenerasi jaringan, serta berperan dalam resistensi terhadap apoptosis.²⁸

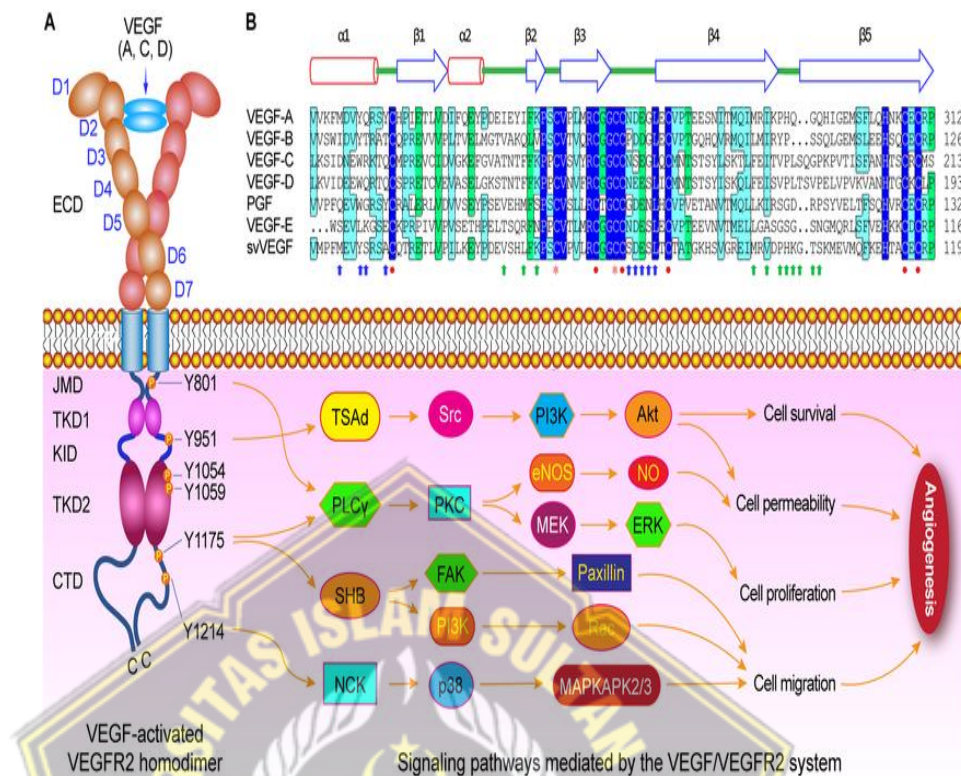
3. Jalur Src-FAK-p38 MAPK

Jalur ini berperan dalam remodeling sitoskeletal dan migrasi sel endotel, yang penting dalam pembentukan tunas pembuluh darah baru. Aktivasi *Focal Adhesion Kinase* (FAK) mendukung reorganisasi adhesi sel dan motilitas.²⁸

4. Jalur eNOS/NO (*Nitric Oxide*)

Aktivasi jalur PI3K-Akt juga dapat menginduksi sintesis endothelial *nitric oxide synthase* (eNOS), menghasilkan produksi *nitric oxide* (NO) yang memperlebar pembuluh darah dan meningkatkan permeabilitas vaskular.²⁸

Koaktivasi jalur-jalur ini menghasilkan efek kolektif berupa angiogenesis, peningkatan permeabilitas vaskular, dan survival sel endotel. Dalam konteks kulit, aktivasi jalur molekuler VEGF penting untuk mempertahankan perfusi dermal, mempercepat penyembuhan luka, dan mendukung hidrasi jaringan melalui integritas mikrosirkulasi. Sebaliknya, gangguan atau penurunan ekspresi VEGF dapat menghambat jalur-jalur tersebut, menyebabkan iskemia lokal, penurunan hidrasi jaringan, serta gangguan integritas epidermis.^{25,28}



Gambar 2.2 Jalur Molekuler.²⁸

2.1.4 Fungsi VEGF

VEGF memiliki peran fisiologis yang sangat penting dalam menjaga homeostasis kulit melalui mekanisme angiogenesis, perbaikan jaringan, dan regulasi permeabilitas vaskular.³⁰ Dalam jaringan kulit normal, VEGF disintesis terutama oleh keratinosit, fibroblas dermal, serta sel imun seperti makrofag, baik dalam keadaan basal maupun meningkat sebagai respons terhadap stres, trauma, atau inflamasi.³¹ VEGF-A merupakan isoform utama yang ditemukan di kulit, dengan ekspresi tertinggi di lapisan basal epidermis dan dermis superfisial.^{7,32}

Fungsi utama VEGF di kulit adalah memelihara perfusi dermal melalui stimulasi pembentukan pembuluh darah baru dan mempertahankan kelangsungan hidup sel endotel.³³ Mekanisme ini esensial untuk menjaga oksigenasi jaringan, transportasi nutrisi, serta mendukung fungsi metabolik dan imunologis kulit. VEGF juga berperan dalam mendukung proliferasi dan migrasi keratinosit selama proses re-epitelisasi, terutama dalam fase penyembuhan luka.²⁹ Selain itu, VEGF membantu mempertahankan integritas sawar epidermal dengan mendukung mikrosirkulasi lokal, yang penting untuk mempertahankan kadar air stratum korneum dan hidrasi jaringan.³²

Stimulasi VEGF di kulit juga berkontribusi terhadap aktivitas fibroblas dalam produksi matriks ekstraseluler dan kolagen, yang berperan penting dalam kekuatan struktural dan elastisitas dermis.⁷ Aktivitas ini bekerja sinergis dengan faktor pertumbuhan lain seperti TGF- β dan PDGF dalam remodeling jaringan. Penurunan ekspresi VEGF, baik akibat proses penuaan, gangguan sirkulasi, atau penyakit sistemik, berhubungan dengan menurunnya vaskularisasi dermal, berkurangnya hidrasi jaringan, serta peningkatan risiko kerusakan sawar kulit.⁷

2.2 IL-10

2.2.1 Definisi IL-10

Interleukin-10 (IL-10) adalah sitokin antiinflamasi yang memiliki peran penting dalam mengatur respons imun dan menjaga homeostasis seluler.³⁴ IL-10 dikenal karena kemampuannya menekan ekspresi sitokin proinflamasi, menurunkan ekspresi antigen MHC kelas II, serta menghambat aktivasi dan fungsi efektor sel T, makrofag, dan sel dendritik.³⁵ Fungsi utamanya adalah membatasi dan mengakhiri respons inflamasi sehingga mencegah kerusakan jaringan akibat inflamasi berlebihan.³⁶ Secara struktural, IL-10 merupakan homodimer yang terdiri dari dua subunit identik, masing-masing terdiri dari 178 asam amino. IL-10 termasuk dalam keluarga sitokin kelas II, yang juga mencakup IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, dan IL-26.³⁷

IL-10 berikatan dengan kompleks reseptor yang terdiri dari dua subunit IL-10R1 dan dua subunit IL-10R2. Pengikatan IL-10 pada reseptornya mengaktifkan jalur pensinyalan JAK1/Tyk2 dan STAT3, yang berperan dalam menekan ekspresi gen proinflamasi dan mendukung ekspresi gen antiinflamasi.³⁷

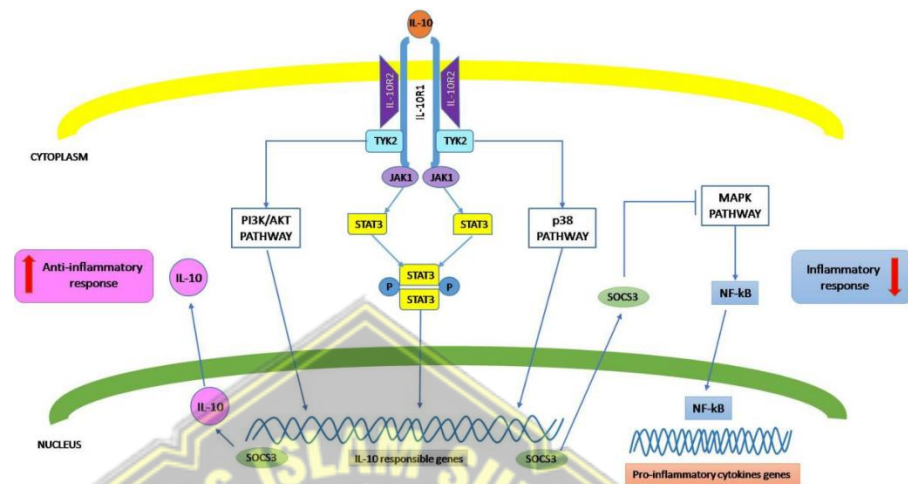
2.2.2 Sumber dan Regulasi Ekspresi IL-10

IL-10 adalah sitokin antiinflamasi utama yang diproduksi oleh berbagai sel imun, termasuk sel T regulatorik (Treg), sel T CD4⁺ tipe Tr1 dan Th2, sel B regulatorik (Breg), makrofag, monosit, dan sel dendritik, serta oleh sel epitel dan keratinosit di jaringan kulit.³⁸ Dalam konteks

homeostasis maupun peradangan, IL-10 bertugas untuk membatasi aktivasi berlebihan sistem imun, menjaga toleransi terhadap antigen sendiri (*self-antigen*), serta meminimalkan kerusakan jaringan yang disebabkan oleh inflamasi kronik.³⁹

Regulasi ekspresi IL-10 pada Gambar 2.3 dikendalikan oleh berbagai faktor transkripsi dan jalur pensinyalan, utamanya melalui aktivasi JAK1/TYK2–STAT3 *pathway*, serta modulasi oleh NF- κ B, MAPK, dan faktor-faktor seperti Blimp-1, IRF4, dan AHR (*aryl hydrocarbon receptor*).⁴⁰ Aktivasi STAT3, khususnya, merupakan komponen sentral dalam transkripsi gen IL-10 di berbagai jenis sel imun. Selain itu, produksi IL-10 juga dapat diinduksi oleh interaksi dengan mikrobiota dan sinyal patogen seperti *lipopolysaccharide* (LPS), serta oleh sitokin lain seperti IL-27 dan TGF- β yang bersifat imunomodulator.³⁸

Dalam jaringan kulit, ekspresi IL-10 sangat bergantung pada interaksi dinamis antara sel epitel, mikrobiota kulit, dan sistem imun lokal. Keratinosit, sebagai sel utama epidermis, mampu memproduksi IL-10 dalam respons terhadap rangsangan proinflamasi atau kerusakan jaringan.³⁸ Hal ini berperan dalam mempertahankan homeostasis imun kulit serta mencegah eksaserbasi inflamasi yang berkepanjangan. Gangguan dalam regulasi ini, seperti defisiensi IL-10 atau resistensi sinyal reseptornya, dapat menyebabkan peningkatan inflamasi lokal dan merusak fungsi sawar kulit.⁸



Gambar 2.3 Regulasi Ekspresi IL-10³⁵

2.2.3 Fungsi IL-10

IL-10 memiliki peran sentral dalam menjaga homeostasis imunologis kulit, dengan bertindak sebagai penyeimbang utama antara respons imun protektif dan risiko inflamasi yang merusak.³⁸ Dalam kondisi fisiologis, IL-10 diproduksi secara konstitutif oleh keratinosit, sel dendritik kulit, serta sel T regulatorik yang bermigrasi ke jaringan kulit. Sitokin ini menekan aktivasi sel imun proinflamasi seperti sel T efektor, makrofag, dan sel Langerhans, serta menghambat produksi sitokin seperti IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan IFN- γ yang berperan dalam amplifikasi inflamasi kulit.⁸

IL-10 memainkan peran penting dalam menjaga integritas dan fungsi sawar kulit sekaligus bertindak sebagai pengatur utama dalam menekan respons inflamasi berlebihan di kulit.⁸ Kerusakan sawar kulit, seperti yang terjadi pada *Xerosis cutis*, dermatitis atopik, dan penuaan kulit, menyebabkan peningkatan penetrasi antigen eksogen dan mikroorganisme, yang memicu aktivasi imun bawaan dan adaptif. Dalam situasi ini, IL-10 berperan sebagai modulasi negatif terhadap jalur inflamasi yang diinisiasi oleh makrofag, sel T efektor, dan sel dendritik.³⁴

IL-10 secara langsung menekan ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , TNF- α , IL-6, dan IL-17 yang diketahui dapat merusak struktur epidermis, mengganggu ekspresi protein *skin barrier* (filaggrin, loricrin, involucrin), serta memperburuk TEWL.⁴¹ Di sisi lain, IL-10 mendukung homeostasis keratinosit dengan meningkatkan kemampuan regenerasi epidermis dan mempercepat diferensiasi normal sel kulit, yang secara tidak langsung meningkatkan hidrasi stratum korneum.⁴²

IL-10 juga menginduksi diferensiasi dan fungsi sel T regulatorik (Treg) dan sel B regulatorik (Breg), yang turut menjaga toleransi terhadap antigen lingkungan serta mikrobiota kulit.⁴³ Dalam konteks ini, IL-10 memastikan bahwa reaksi imun terhadap antigen eksogen tidak berkembang menjadi inflamasi kronik, sekaligus melindungi integritas *barrier* kulit. Di epidermis, IL-10 juga memodulasi aktivitas keratinosit, termasuk proliferasi, diferensiasi, dan ekspresi protein struktural penting seperti filaggrin, loricrin, dan involucrin yang semuanya berperan dalam

menjaga fungsi penghalang kulit dan hidrasi stratum korneum.⁴² Selain fungsi imunomodulatornya, IL-10 memiliki efek antifibrotik dan pro-regeneratif yang penting dalam penyembuhan luka. Sitokin ini menurunkan ekspresi TGF- β dan kolagen tipe I berlebih oleh fibroblas, serta menghambat rekrutmen neutrofil yang dapat memperparah kerusakan jaringan. Hal ini menjadikan IL-10 penting tidak hanya untuk mencegah inflamasi patologis, tetapi juga untuk mendukung perbaikan kulit pasca trauma atau iritasi.⁴²

2.3 *Mesenchymal Stem Cell* (MSCs)

Mesenchymal Stem Cell (MSCs) adalah jenis sel punca dewasa yang bersifat multipoten dan memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel mesenkimal, seperti osteoblas (sel tulang), kondrosit (sel tulang rawan), dan adiposit (sel lemak).⁴⁴ Selain potensi diferensiasinya, MSCs juga dikenal karena kemampuan parakrin yang kuat, yaitu melepaskan berbagai faktor bioaktif yang disebut sebagai *Secretome* yang memainkan peran penting dalam regulasi imun, perbaikan jaringan, dan regenerasi seluler.⁴⁵

MSCs dapat diisolasi dari berbagai jaringan tubuh, seperti sumsum tulang, jaringan adiposa, tali pusat, membran amnion, dan pulpa gigi. Kriteria identifikasi MSCs yang diadopsi secara internasional mencakup kemampuan untuk melekat pada permukaan kultur plastik, ekspresi marker permukaan positif (CD73, CD90, CD105) dan negatif (CD45, CD34, CD14/CD11b,

CD79a/CD19, dan HLA-DR), serta kemampuan diferensiasi trilineage dalam kondisi *in vitro*.^{46,47}

Secretome adalah kumpulan faktor bioaktif yang disekresikan oleh berbagai jenis sel, termasuk MSCs, yang terdiri dari protein terlarut (seperti sitokin dan *growth factor*), lipid, RNA non-koding, serta vesikel ekstraseluler. *Secretome* mencerminkan status fisiologis dan lingkungan mikro dari sel asalnya, dan memainkan peran sentral dalam efek parakrin MSCs, terutama dalam konteks regenerasi jaringan dan modulasi respons imun. Tidak seperti pendekatan berbasis sel, terapi dengan *Secretome* menawarkan keuntungan seperti stabilitas, kemudahan penyimpanan, dan risiko yang lebih rendah terhadap imunogenisitas atau transformasi maligna.^{48,49}

Dalam beberapa tahun terakhir, *Secretome* dari MSCs yang dikondisikan dalam lingkungan hipoksia terbukti memiliki aktivitas biologis yang lebih unggul dibandingkan *Secretome* dari kultur normoksia. Kondisi hipoksia diketahui meningkatkan ekspresi dan sekresi molekul-molekul pro-regeneratif seperti VEGF, HGF, dan TGF- β , serta mediator antiinflamasi seperti IL-10. Selain itu, profil miRNA dan protein dalam *Secretome* juga mengalami pergeseran ke arah fenotipe penyembuhan dan antiapoptotik.^{48,49}

2.3.1 Pengaruh Lingkungan Hipoksia terhadap MSCs dan Kandungan

Secretome

Lingkungan hipoksia merupakan salah satu faktor mikro yang signifikan dalam mengubah karakteristik biologis MSCs dan meningkatkan potensi terapeutiknya.⁵⁰ Pada kondisi fisiologis, jaringan yang rusak atau mengalami inflamasi kronik umumnya berada dalam keadaan hipoksia (kadar O₂ rendah) sehingga mengondisikan MSCs dalam lingkungan hipoksia secara *in vitro* bertujuan untuk meniru situasi *in vivo* dan meningkatkan relevansi biologis *Secretome* yang dihasilkan.¹³

Berbagai studi menunjukkan bahwa MSCs yang dikultur dalam kondisi hipoksia (biasanya pada kadar O₂ 1–5%) mengalami peningkatan ekspresi faktor pertumbuhan pro-regeneratif dan antiinflamasi, termasuk VEGF dan IL-10.⁵¹ Hipoksia menginduksi ekspresi *hypoxia-inducible factor-1 alpha* (HIF-1 α), yang secara langsung mengatur transkripsi berbagai gen target termasuk VEGFA dan IL10.⁵²

Secretome dari MSCs yang dipra-kondisi dalam lingkungan hipoksia menunjukkan peningkatan konten molekul bioaktif seperti VEGF dan IL-10, serta peningkatan enzim antioksidan termasuk SOD2 dan HO-1 yang memperkuat efek sitoprotektif, angiogenik, dan imunomodulator. Studi menunjukkan bahwa *Secretome* hipoksik mengandung konsentrasi VEGF lebih tinggi hingga 50 kali dibanding kultivasi normoksik, serta respons immunoregulasi yang semakin kuat

melalui IL-10 dan faktor pertumbuhan lain yang meningkatkan vaskularisasi dan kontrol inflamasi. Selain itu, hipoksia meningkatkan ekspresi protein Nrf2-mediated HO-1 di dalam *secretome*, yang dikenal mengurangi stres oksidatif dan apoptosis sel. Secara fungsional, *Secretome* dari MSC hipoksik mempercepat penyembuhan luka dengan meningkatkan re-epitelisasi, angiogenesis, migrasi sel, dan deposisi kolagen, serta menekan infiltrasi sel inflamasi.⁵³

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa *secretome* atau *conditioned medium* dari *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) yang dikultur dalam kondisi hipoksia memiliki aktivitas biologis yang lebih tinggi dibandingkan kondisi normoksia. Studi oleh Quade *et al.* melaporkan bahwa *secretome* hMSC hipoksia menunjukkan peningkatan pelepasan faktor angiogenik, khususnya vascular endothelial growth factor (VEGF) yang berperan penting dalam induksi angiogenesis dan perbaikan jaringan.⁵⁴

Selain karakterisasi kandungan *secretome*, bukti kuantitatif efek biologis *secretome* MSCs hipoksia juga dilaporkan pada penelitian *in vivo*. Sunarto *et al.* menunjukkan bahwa pemberian *hypoxic mesenchymal stem cells conditioned medium* (HMSCs-CM) pada model luka tikus meningkatkan kadar VEGF serum yang diukur menggunakan metode ELISA. Kadar VEGF meningkat secara bermakna pada hari ke-6, mencapai $24,78 \pm 5,07$ pg/mL pada dosis 200 μ L dan $28,96 \pm 11,46$

pg/mL pada dosis 400 μ L, serta menunjukkan respons yang bersifat *dose-dependent*.⁵⁵

Selain VEGF, beberapa penelitian juga melaporkan bahwa kondisi hipoksia meningkatkan sekresi sitokin antiinflamasi dan faktor pertumbuhan lain seperti *interleukin-10* (IL-10) dan *transforming growth factor- β* (TGF- β) pada *secretome* MSCs. Peningkatan mediator imunomodulator ini berperan dalam menekan inflamasi, mengatur polarisasi makrofag, dan mendukung proses regenerasi jaringan, sehingga memperkuat potensi terapeutik *secretome* MSCs hipoksia dibandingkan *secretome* normoksia.^{56,57}

2.3.2 Pengaruh Hipoksia MSCs *Secretome* terhadap kadar VEGF dan IL-10 pada *Xerosis cutis Like*

Secretome yang dihasilkan dari MSCs yang dikultur dalam kondisi hipoksia menunjukkan peningkatan signifikan dalam kandungan molekul bioaktif yang mendukung regenerasi jaringan dan imunomodulasi, terutama faktor pertumbuhan seperti VEGF dan sitokin antiinflamasi seperti IL-10. Peningkatan ini merupakan respons adaptif terhadap stres oksigen rendah yang dimediasi oleh aktivasi faktor transkripsi HIF-1 α . Aktivasi HIF-1 α mendorong ekspresi gen target seperti VEGFA dan IL10, sekaligus meningkatkan sekresi protein terlarut dan eksosom yang dikemas dengan microRNA pro-regeneratif sehingga memperkuat potensi terapeutik *Secretome* secara keseluruhan. Selain itu, hipoksia juga mengatur ulang komposisi metabolit dan enzim dalam

secretome, memperkaya profil molekul yang menunjang ketahanan sel dan perbaikan jaringan.⁵³

Dalam konteks VEGF, *Secretome* MSCs hipoksia telah terbukti mengandung kadar VEGF yang lebih tinggi secara konsisten dibandingkan dengan *Secretome* dari kondisi normoksia. Peningkatan ini berdampak langsung pada efek pro-angiogenik yang lebih kuat, termasuk stimulasi pembentukan kapiler baru, pemulihan perfusi jaringan, dan perbaikan vaskularisasi pada luka kronis atau jaringan kulit yang mengalami hipoksia. VEGF yang disekresikan melalui *Secretome* ini berperan penting dalam aktivasi jalur pensinyalan PI3K/Akt dan MAPK/ERK pada sel endotel yang berkontribusi pada peningkatan viabilitas, migrasi, dan proliferasi sel target. Kombinasi antara kandungan VEGF dan IL-10 dalam *Secretome* hipoksia tidak hanya mempercepat penyembuhan luka, tetapi juga mengurangi respons inflamasi berlebih.⁵³

Sementara itu, kandungan IL-10 dalam *Secretome* hipoksia juga menunjukkan peningkatan yang signifikan, baik dalam bentuk protein maupun *microRNA* yang menginduksi ekspresi IL-10.⁵⁸ IL-10 berperan dalam menekan aktivasi sel imun proinflamasi, menurunkan produksi sitokin seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β , serta meningkatkan ekspresi molekul antioksidan dan faktor pertumbuhan lainnya.⁵⁹ Kehadiran IL-10 dalam *Secretome* juga terbukti dapat mencegah kerusakan sawar kulit akibat inflamasi kronik, mempercepat proses resolusi inflamasi, dan

memulihkan hidrasi serta fungsi stratum korneum, yang relevan dalam terapi *xerosis cutis* dan luka kulit inflamasi.⁶⁰

Peningkatan kadar VEGF dan IL-10 secara simultan menjadikan *Secretome* MSCs hipoksia sebagai agen terapi berbasis *cell-free* yang sangat menjanjikan dalam konteks terapi regeneratif kulit.⁵² Kombinasi efek pro-angiogenik dan antiinflamasi ini mendasari banyak aplikasi preklinis dan uji translasi pada luka kronik, *xerosis cutis* berat, serta gangguan vaskular-kulit yang tidak responsif terhadap terapi konvensional.⁶¹

2.4 *Xerosis cutis*

Xerosis cutis adalah kondisi dermatologis yang ditandai oleh kulit kering, kasar, bersisik, dan sering disertai dengan rasa gatal, perih, atau ketidaknyamanan.⁶² Istilah "*Xerosis cutis*" berasal dari bahasa Yunani *xeros* yang berarti "kering", sedangkan *cutis* merujuk pada kulit. *Xerosis cutis* merupakan manifestasi klinis dari gangguan hidrasi di lapisan stratum korneum, bagian paling superfisial dari epidermis, yang memainkan peran penting dalam mempertahankan kelembaban kulit dan fungsi *barrier*.⁶³

Secara histopatologis, *xerosis cutis* ditandai oleh penipisan dan disorganisasi lapisan stratum korneum, dengan susunan korneosit yang tidak teratur, peningkatan deskuamasi, serta penurunan matriks lipid interseluler (ceramide, kolesterol, dan asam lemak bebas). Disorganisasi struktur "*brick and mortar*" ini menyebabkan terbentuknya celah antarsel yang meningkatkan permeabilitas epidermis. Akibatnya, terjadi peningkatan *transepidermal water*

loss (TEWL), yaitu penguapan air secara pasif dari epidermis ke lingkungan luar, yang menjadi penanda utama disfungsi sawar kulit pada *xerosis cutis*.⁶⁴

Pada kondisi kronik atau derajat berat, perubahan histologis tersebut dapat disertai hiperkeratosis ringan hingga sedang, inflamasi dermal superfisial, serta infiltrasi sel inflamasi ringan yang bersifat subklinis. Kombinasi antara kehilangan lipid epidermal, disorganisasi korneosit, dan peningkatan TEWL menjadikan *xerosis cutis* bukan sekadar keluhan kosmetik, tetapi indikator penting adanya gangguan fisiologis kulit, yang sering dijumpai pada penuaan, dermatitis atopik, diabetes mellitus, dan kondisi sistemik lainnya.⁶⁴

2.4.1 Epidemiologi

Xerosis cutis merupakan kondisi yang sangat umum dijumpai dalam praktik klinik, terutama pada populasi usia lanjut. Prevalensi *xerosis cutis* meningkat secara signifikan seiring bertambahnya usia, dengan angka kejadian mencapai lebih dari 50% pada individu di atas 65 tahun.⁶⁵ Selain lansia, *Xerosis cutis* juga sering ditemukan pada pasien dengan dermatitis atopik, penyakit metabolik (seperti diabetes mellitus), insufisiensi vena kronik, malnutrisi, serta mereka yang menjalani terapi immunosupresif atau kemoterapi.⁶⁶

Studi populasi di Eropa menunjukkan bahwa *Xerosis cutis* dialami oleh sekitar 25-30% orang dewasa sehat, dengan proporsi yang lebih tinggi pada musim dingin dan di negara-negara beriklim sedang hingga dingin.⁶⁶ Di Indonesia, data epidemiologi spesifik masih terbatas,

namun laporan dari klinik rawat jalan kulit dan kelamin memperkirakan bahwa *xerosis cutis* menyertai 63,78% kasus kulit yang tidak spesifik pada pasien geriatri.⁶⁷

2.4.2 Faktor Risiko

Xerosis cutis dapat terjadi pada siapa saja, namun prevalensinya lebih tinggi pada individu dengan kondisi fisiologis, patologis, atau lingkungan tertentu yang mengganggu fungsi sawar kulit dan keseimbangan hidrasi epidermis⁶⁴. Beberapa faktor risiko utama yang telah teridentifikasi meliputi:^{63,68}

1. Usia lanjut (geriatri):

Penuaan kulit secara fisiologis disertai dengan penurunan sintesis lipid epidermal, berkurangnya NMF, dan penurunan fungsi kelenjar sebaceous dan *sweat glands* sehingga mengakibatkan kulit lebih rentan terhadap dehidrasi dan kerusakan sawar kulit.

2. Kondisi lingkungan

Iklim dingin, kering, berangin, atau perubahan suhu ekstrem dapat meningkatkan TEWL. Paparan air berlebih, mandi dengan air panas, atau penggunaan sabun keras juga memperparah *xerosis cutis*.

3. Penyakit sistemik

Kondisi seperti diabetes mellitus, insufisiensi ginjal kronik, hipotiroidisme, dan malnutrisi diketahui berkontribusi terhadap *xerosis cutis* melalui gangguan metabolik dan mikrosirkulasi kulit.

4. Dermatitis kronik

Penderita dermatitis atopik, psoriasis, ichthyosis, dan kulit sensitive memiliki predisposisi genetik terhadap gangguan sawar kulit yang menetap sehingga *xerosis cutis* merupakan manifestasi klinis yang sering dijumpai.

5. Terapi farmakologis

Obat-obatan seperti diuretik, retinoid oral/intradermal, antihistamin, dan kemoterapi dapat menyebabkan atau memperburuk kekeringan kulit melalui efek sistemik atau lokal terhadap metabolisme kulit.

6. Kondisi okupasional dan gaya hidup

Profesi dengan paparan air, detergen, atau bahan kimia secara berulang (misalnya tenaga medis, petugas kebersihan, pekerja industri) memiliki risiko lebih tinggi mengalami *xerosis cutis* akibat iritasi berulang dan kerusakan sawar kulit.

Populasi yang paling rentan terhadap *xerosis cutis* antara lain lansia, pasien penyakit kronik, neonatus, penderita penyakit kulit inflamasi, serta individu dengan kebersihan ekstrem (*over-cleansing*). Kombinasi faktor-faktor tersebut dapat mempercepat terjadinya disfungsi struktur epidermis, inflamasi kronik ringan, dan gangguan kualitas hidup, yang menjadikan *xerosis cutis* sebagai entitas klinis yang penting untuk dikenali dan ditangani secara holistik.⁶⁶

2.4.3 Patofisiologi

Kulit merupakan organ terbesar dalam tubuh manusia dan berperan sebagai protektif utama terhadap lingkungan eksternal. Epidermis merupakan lapisan paling superfisial yang terdiri atas beberapa sublapisan, yaitu *stratum basale*, *spinosum*, *granulosum*, *lucidum* (pada telapak tangan dan kaki), dan *stratum corneum* sebagai lapisan terluar.⁶¹

Pada Gambar 2.4 di bawah epidermis terdapat dermis yang terbagi menjadi dua lapisan: *stratum papillare* (superfisial) dan *stratum retikulare* (dalam). Dermis tersusun dari jaringan ikat longgar hingga padat, mengandung fibroblas sebagai produsen utama kolagen tipe I dan III, elastin, dan fibrillin, yang memberikan kekuatan mekanik dan elastisitas pada kulit. Dermis juga menjadi tempat jaringan vaskular, saraf, serta populasi sel imun dermal seperti makrofag, mast cells, sel T, dan sel dendritik.⁶¹

Lapisan terdalam adalah hipodermis atau jaringan subkutis, yang didominasi oleh jaringan adiposa. Hipodermis berperan sebagai bantalan mekanis, tempat penyimpanan energi, serta memiliki fungsi isolasi termal. Sel adiposa, MSCs, dan beberapa jenis sel imun seperti limfosit dan makrofag juga ditemukan dalam lapisan ini. Dalam konteks regenerasi kulit, hipodermis dianggap sebagai sumber sel progenitor dan faktor pertumbuhan.⁶¹

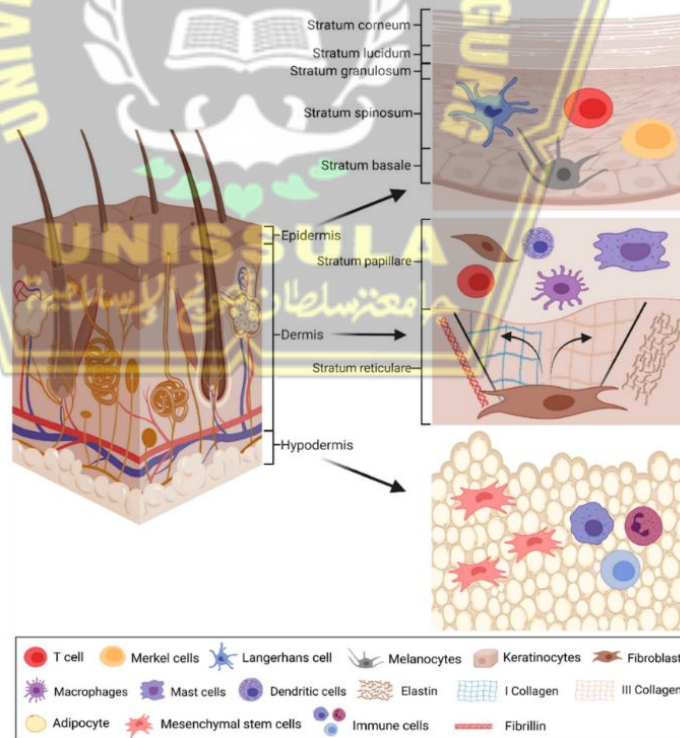
Lapisan epidermis, khususnya stratum korneum (SC), bertanggung jawab terhadap fungsi penghalang kulit yang menjaga hidrasi jaringan, mencegah TEWL, serta melindungi tubuh dari mikroorganisme patogen dan zat iritan.⁶⁹ Stratum korneum tersusun atas korneosit (sel kulit mati tanpa inti) yang tertanam dalam matriks lipid interseluler, membentuk struktur "*brick and mortar*", yaitu bata (korneosit) dan semen (lipid). Keseimbangan hidrasi stratum korneum dijaga oleh beberapa komponen penting, antara lain:⁷⁰

- *Natural Moisturizing Factor* (NMF): produk degradasi filaggrin yang terdiri atas urea, asam amino, asam laktat, dan PCA (*pyrrolidone carboxylic acid*), yang membantu menarik dan menahan air.
- Lipid epidermal: terdiri dari *ceramide*, kolesterol, dan asam lemak bebas yang berfungsi sebagai penghalang untuk mencegah kehilangan air.
- Keratinosit dan protein struktural: seperti filaggrin, involucrin, dan loricrin yang mendukung stabilitas struktural kulit dan diferensiasi sel epidermal.

Pada *xerosis cutis*, disfungsi sawar epidermis menyebabkan peningkatan TEWL akibat hilangnya lipid interseluler dan rusaknya integritas korneosit. Peningkatan TEWL tidak hanya menyebabkan dehidrasi stratum korneum, tetapi juga memicu aktivasi reseptor osmosensitif dan *pattern recognition receptors* seperti *Toll-like receptors* (TLRs) pada keratinosit. Aktivasi ini memicu pelepasan sitokin

proinflamasi (IL-1 α , IL-6, TNF- α) yang memperburuk inflamasi lokal dan semakin mengganggu fungsi *barrier* kulit, membentuk suatu lingkaran setan antara kehilangan air, inflamasi subklinis, dan kerusakan sawar kulit.^{61,69}

Secara fisiologis, kulit yang sehat memiliki tingkat hidrasi SC antara 10–20%, yang penting untuk mempertahankan elastisitas, keutuhan jaringan, dan fungsi imun lokal.^{61,69} Kadar air ini dipengaruhi oleh kelembapan lingkungan, usia, nutrisi, serta integritas *barrier*. Ketika komponen-komponen tersebut terganggu, maka kadar air di stratum korneum akan menurun, menyebabkan disfungsi sawar kulit, dan membuka jalur bagi perkembangan kondisi seperti *xerosis cutis*.⁶⁹



Gambar 2.4 Anatomi Kulit.⁶¹

Patofisiologi *xerosis cutis* berakar pada disfungsi barrier epidermis, khususnya pada lapisan stratum korneum (Gambar 2.5), yang berperan sebagai penghalang utama terhadap kehilangan air dan masuknya zat iritan. Dalam keadaan normal, stratum korneum mempertahankan hidrasi kulit melalui *kombinasi natural moisturizing factor* (NMF), lipid interselular (terutama ceramide, kolesterol, dan asam lemak bebas), serta protein struktural seperti filaggrin, loricrin, dan involucrin yang tersusun dalam struktur “*brick and mortar*”. Interaksi komponen-komponen ini memungkinkan stratum korneum mempertahankan kadar air optimal, mencegah transepidermal water loss (TEWL), dan menjaga homeostasis kulit.^{61,69}

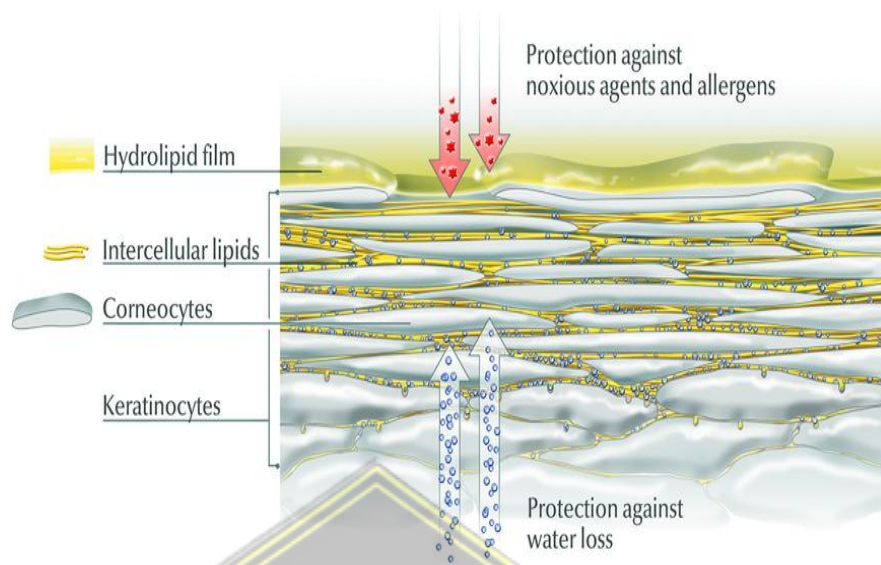
Pada kondisi *xerosis cutis*, integritas struktur tersebut mengalami gangguan akibat penurunan lipid interselular, disorganisasi korneosit, serta berkurangnya NMF dan protein struktural epidermis. Kerusakan ini menyebabkan peningkatan TEWL secara signifikan, sehingga kadar air stratum korneum menurun drastis (<10%) dan kulit kehilangan kemampuan mempertahankan kelembapan. Kondisi ini menjadikan kulit lebih permeabel terhadap iritan dan mikroorganisme serta rentan terhadap inflamasi subklinis.^{61,69}

Kerusakan *barrier* kulit dapat dipicu oleh berbagai faktor, seperti penuaan, penggunaan surfaktan berlebih (sabun keras), paparan cuaca dingin dan kering, serta penyakit sistemik. Pada lansia, terjadi penurunan sintesis lipid epidermal, disorganisasi struktur korneosit, dan

berkurangnya ekspresi filaggrin, yang semuanya menyebabkan struktur "*brick and mortar*" menjadi rapuh sehingga TEWL meningkat. Kelembapan yang hilang ini akan memicu aktivasi reseptor osmosensitif dan inflamasi lokal, seperti TLR (*Toll-like receptors*), yang menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1 α , IL-6, dan TNF- α .^{61,69}

Aktivasi *Toll-like receptors* (TLRs) pada keratinosit tidak hanya memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1 α , IL-6, dan TNF- α melalui jalur NF- κ B, tetapi juga berperan dalam regulasi faktor angiogenik. Sitokin proinflamasi tersebut diketahui dapat menginduksi ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) melalui aktivasi jalur STAT3 dan hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), sebagai respons kompensasi terhadap hipoksia mikro dan kerusakan jaringan. Namun, pada *xerosis cutis* kronik, peningkatan VEGF sering kali tidak adekuat untuk mengimbangi inflamasi persisten, sehingga perbaikan vaskularisasi dan fungsi barrier kulit tetap tidak optimal.^{61,69}

Inflamasi lokal yang terjadi pada kulit kering meskipun tidak tampak secara klinis (subklinis), akan semakin memperburuk kerusakan *barrier* dan menciptakan lingkaran setan patofisiologis antara kehilangan air, inflamasi, dan penurunan fungsi pelindung kulit. Selain itu, penurunan faktor-faktor protektif seperti IL-10 dan VEGF yang berperan dalam regenerasi dan homeostasis jaringan, juga dikaitkan dengan kronisitas *xerosis cutis* pada beberapa kelompok pasien, seperti penderita diabetes atau insufisiensi vaskular.



Gambar 2.5 Struktur *Skin Barrier*.⁶⁴

2.4.4 Manifestasi Klinis

Secara klinis, *xerosis cutis* ditandai oleh permukaan kulit yang kering, kasar, bersisik (deskuamasi halus hingga plak tebal), dan sering disertai dengan rasa gatal, rasa tertarik, hingga fisura yang menyakitkan. Lokasi yang paling sering terkena meliputi tungkai bawah, punggung tangan, lengan, dan area ekstensor lainnya, meskipun pada kasus berat dapat meluas hingga seluruh tubuh. Beberapa tanda khas *Xerosis cutis* meliputi kulit kusam tanpa kilau, deskuamasi halus seperti serpihan atau sisik, retakan linear atau fisura terutama di area tekanan atau lipatan, eritema ringan, yang dapat berkembang menjadi ekskoriasi akibat garukan, pruritus yang dapat mengganggu tidur dan kualitas hidup, terutama pada lansia. Pada keperluan klinis, derajat keparahan *xerosis cutis* biasanya diklasifikasikan menjadi 4 derajat, sebagaimana ditunjukkan pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Derajat Keparahan *Xerosis cutis*.⁷¹

Klasifikasi	Tanda dan Gejala
Kecenderungan kulit kering	Kulit tampak bersih (tidak ada gejala kering)
Kulit sedikit kering	Kulit kasar dan/atau bersisik (+) Gatal ringan atau tidak ada gatal (- atau +) Tidak nyeri (-) Eritema tidak ada atau minimal (- atau +) Tidak ada fisura (-)
Kulit sedang kering	Kulit kasar dan bersisik sedang (++) Gatal ringan hingga sedang (+ atau ++) Nyeri ringan hingga sedang (+ atau ++) Eritema sedang (++) Mungkin terdapat fisura (- atau +)
Kulit sangat kering (Like)	Kulit sangat kasar dan bersisik (+++) Gatal berat (+++) Nyeri berat (+++) Setidaknya terdapat eritema sedang (++) Mungkin terdapat fisura (- atau + atau +++)

Pada Gambar 2.6 xerosi-meter sebuah alat penilaian klinis terstandarisasi yang digunakan untuk memonitor keparahan *Xerosis cutis* secara objektif dan subjektif. Penilaian ini terbagi menjadi tiga komponen utama: (1) luas permukaan tubuh yang terkena (*Body Surface Area/BSA*), (2) tanda objektif berdasarkan observasi klinisi, dan (3) gejala subjektif yang dilaporkan pasien, khususnya rasa gatal (*pruritus*) yang sesuai pada gambar.⁶⁴

Xerosi-meter[®]

Body surface area affected (in %)

4.5 (8.9)% 18% 4.5% 4.5% 18% 4.5 (8.9)%

4.5% 1% 1% 4.5% 1% 4.5%

9% 9% 9 (18)% 9 (18)%

Values in parentheses for children < 2 years

Site

Special site

☐ Scalp

☐ Lips

☐ Eyelid ☐ R/☐L

☐ Genital region

☐

☐

% body surface area

Objective signs (physician's assessment)

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

Subjective symptoms (patient's assessment)

0 = none 10 = most severe pruritus conceivable

Pruritus

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Body surface area (BSA) affected and quantity calculation for skin care

BSA	≤ 10%	11–30%	31–50%	> 50%
Please check	☐	☐	☐	☐
Fingertip units (FTUs) per application	1–5 FTUs	6–15 FTUs	16–25 FTUs	> 26 FTUs
Estimated monthly demand (once-daily application)	15–100g	100–250g	250–400g	> 500g

Gambar 2. 6. *Xerosis cutis*-meter.⁶⁴

2.5 Mekanisme VEGF dan IL-10 pada *Xerosis cutis*

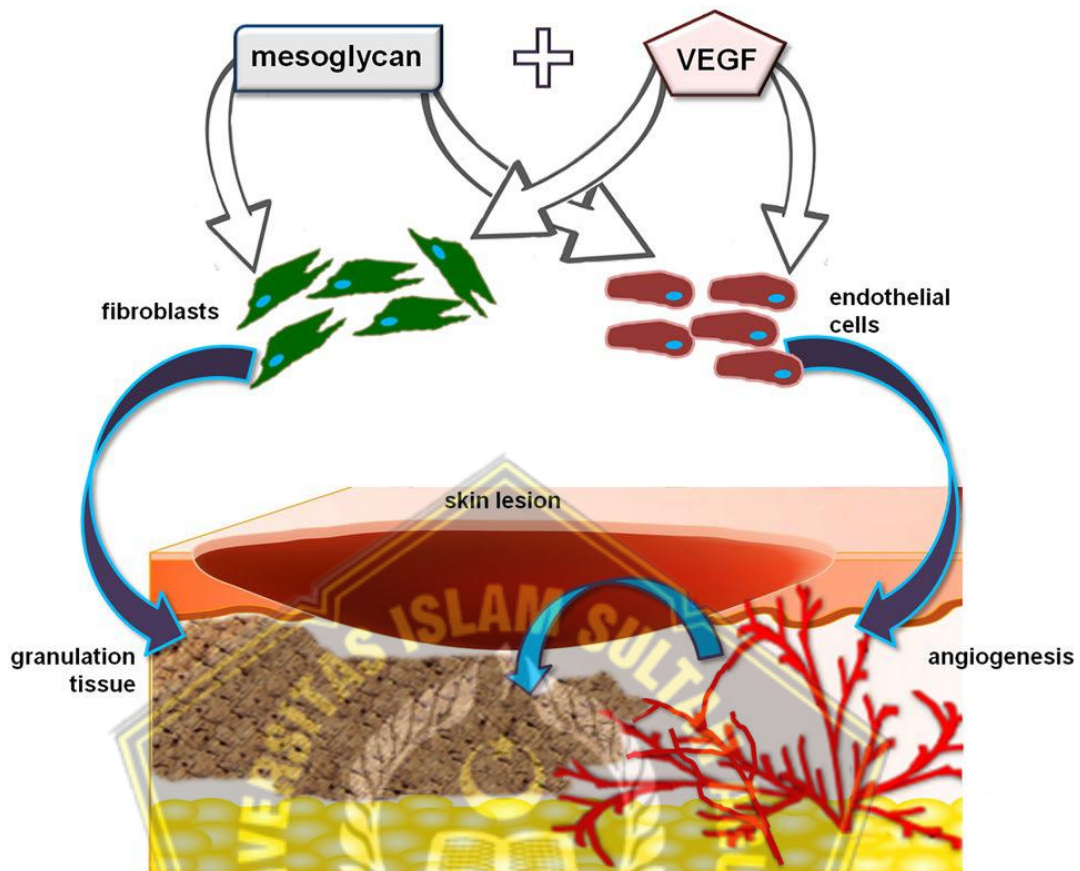
2.5.1 Mekanisme VEGF pada *Xerosis cutis*

Penurunan kadar VEGF, baik akibat proses penuaan, stres oksidatif kronik, penyakit sistemik seperti diabetes mellitus, dan insufisiensi vena dapat menyebabkan gangguan mikrosirkulasi dermal, penurunan perfusi jaringan, serta berkurangnya suplai oksigen dan nutrien ke lapisan epidermis.²⁹ Akibatnya, fungsi sel keratinosit dan fibroblas terganggu, yang menghambat sintesis lipid epidermal, protein struktural (seperti filaggrin dan loricrin), serta pelepasan *faktor natural moisturizing factor* (NMF).³²

Selain itu, jalur molekuler VEGF yang terganggu juga memengaruhi aktivitas enzim eNOS dan produksi NO, yang sangat penting dalam menjaga permeabilitas vaskular dan hidrasi jaringan.²⁹ Penurunan NO menyebabkan vasokonstriksi kapiler dermis dan menghambat transport air ke jaringan superfisial kulit, memperburuk kondisi kekeringan dan inflamasi lokal.²⁴ Studi eksperimental menunjukkan bahwa hewan atau model kulit dengan ekspresi VEGF rendah mengalami penurunan ketebalan epidermis, peningkatan TEWL (*transepidermal water loss*), dan perpanjangan waktu penyembuhan luka.⁷

Temuan terbaru juga menunjukkan bahwa VEGF berperan penting dalam menjaga komunikasi silang antara sel endotel dan fibroblas (Gambar 2.7). Kombinasi mesoglycan dan VEGF terbukti mampu mengaktivasi kedua jenis sel ini sehingga memperkuat angiogenesis, meningkatkan deposisi matriks, dan mempercepat pembentukan jaringan granulasi. Proses ini membentuk lingkaran umpan balik positif dimana pembuluh darah baru tidak hanya menyalurkan oksigen dan nutrisi, tetapi juga melepaskan faktor parakrin untuk merekrut fibroblas, sementara fibroblas teraktivasi mendukung pembentukan pembuluh baru.⁷²

Dengan demikian, disregulasi VEGF, baik secara langsung melalui ekspresi genetik maupun secara tidak langsung melalui gangguan reseptor atau jalur sinyal intraseluler, memiliki implikasi penting dalam kerusakan fungsi sawar kulit dan hidrasi jaringan, menjadikannya salah satu faktor molekuler potensial yang relevan dalam patogenesis *xerosis cutis*, terutama pada pasien geriatri, dermatopatologi kronik, dan populasi dengan gangguan vaskular.^{7,24}



Gambar 2.7 Mesoglikan dan VEGF Memicu Aktivasi Fibroblas dan Sel

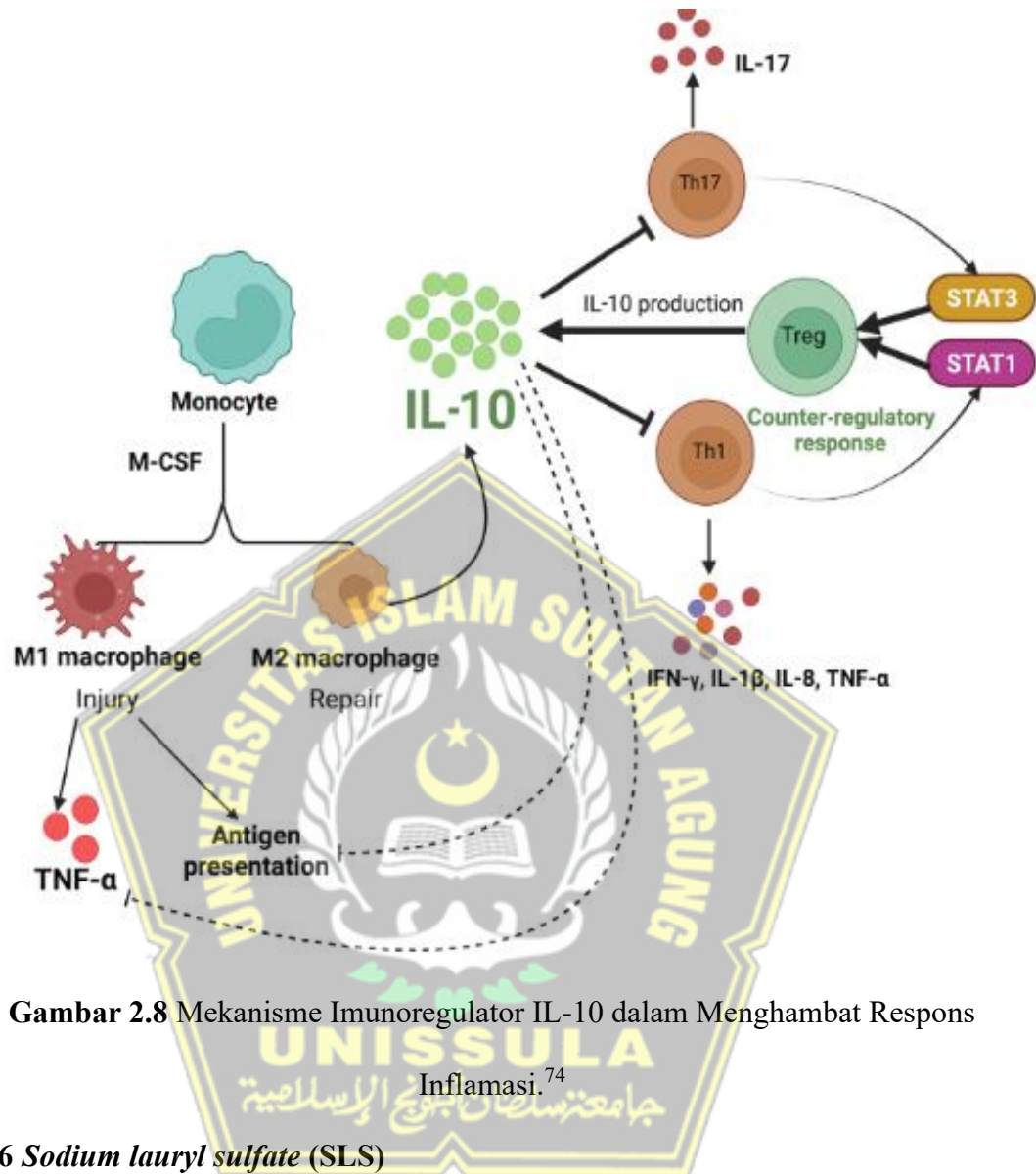
Endotel.⁷²

2.5.2 Mekanisme IL-10 pada *Xerosis cutis*

Disregulasi sitokin imunologis, termasuk penurunan aktivitas antiinflamasi dari IL-10, memainkan peran yang signifikan. IL-10, sebagai sitokin imunoregulasi utama, berfungsi menghambat respon inflamasi yang merusak integritas kulit, serta mendukung regenerasi epitel dan stabilitas *barrier* epidermal.⁸ Defisiensi IL-10 atau penurunan ekspresinya di kulit, baik akibat penuaan, stres oksidatif, atau kondisi patologis seperti dermatitis atopik, dapat menyebabkan aktivasi jalur inflamasi yang tidak terkendali.⁷³ Hal ini memicu peningkatan produksi

sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α , yang memperburuk kerusakan lapisan stratum korneum, meningkatkan TEWL, dan menurunkan ekspresi protein *barrier* seperti filaggrin. Selain itu, IL-10 yang rendah juga dikaitkan dengan penurunan kemampuan sel imun lokal untuk membatasi infiltrasi limfosit dan makrofag sehingga menyebabkan inflamasi kronik ringan yang menetap di jaringan kulit.⁸

Lebih jauh, Gambar 2.8 membahas IL-10 diketahui menekan respon inflamasi dengan cara menghambat sekresi sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) dari sel Th1, Th17, monosit, dan makrofag melalui jalur JAK1/TYK2–STAT3. IL-10 juga dilepaskan oleh sel T regulator (Treg) dan makrofag M2 yang berfungsi mengendalikan aktivitas proinflamasi makrofag M1 serta menekan diferensiasi Th17. Dengan mekanisme ini, IL-10 berperan menjaga homeostasis jaringan dan mencegah peradangan berlebihan. Kekurangan IL-10, sebagaimana dibuktikan pada model hewan knockout, menyebabkan peningkatan stres oksidatif, gangguan fungsi endotel, dan inflamasi persisten. Temuan ini menguatkan bahwa penurunan IL-10 pada *xerosis cutis* dapat memperburuk inflamasi kronik kulit dan melemahkan fungsi sawar epidermis.⁷⁴



2.6 Sodium lauryl sulfate (SLS)

Sodium lauryl sulfate (SLS) yang juga dikenal sebagai sodium dodecyl sulfate (SDS) merupakan surfaktan anionik yang banyak digunakan dalam produk pembersih, kosmetik, deterjen, serta sebagai bahan tambahan dalam sediaan farmasi. SLS memiliki kemampuan menurunkan tegangan permukaan sehingga efektif dalam melarutkan lemak dan kotoran. Namun, sifat surfaktan kuat tersebut menjadikan SLS sebagai salah satu agen iritan

kulit yang paling banyak dipelajari dalam penelitian dermatologi eksperimental.⁷⁵

Secara fisiologis, *skin barrier* terutama dibentuk oleh stratum korneum yang terdiri dari korneosit dan matriks lipid antar sel (ceramide, kolesterol, dan asam lemak bebas). Struktur ini berperan penting dalam mempertahankan hidrasi kulit, mencegah kehilangan air transepidermal (*transepidermal water loss*/TEWL), serta melindungi kulit dari penetrasi zat iritan dan mikroorganisme. Paparan SLS diketahui dapat merusak integritas sawar kulit melalui ekstraksi lipid epidermal dan denaturasi protein stratum korneum sehingga meningkatkan permeabilitas kulit terhadap air dan zat iritan.¹⁹

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa aplikasi topikal SLS menyebabkan peningkatan TEWL, eritema, deskuamasi, serta penebalan epidermis dan dermis sebagai respons inflamasi. Kerusakan skin barrier akibat SLS memicu aktivasi jalur inflamasi non-imunologis yang ditandai dengan peningkatan mediator proinflamasi, termasuk IL-1 β , TNF- α , dan kemokin, serta perubahan ekspresi gen yang berkaitan dengan stres oksidatif dan inflamasi kulit. Kondisi ini mencerminkan mekanisme utama terjadinya *irritant contact dermatitis* (ICD) yang secara klinis menyerupai *xerosis cutis* derajat sedang hingga berat.¹⁹

SLS telah digunakan secara luas sebagai agen standar untuk induksi kerusakan *skin barrier* baik pada model manusia maupun hewan. Studi klinis menunjukkan bahwa sensitivitas kulit terhadap SLS tidak bergantung pada adanya penyakit atopik, melainkan lebih ditentukan oleh gangguan fungsi sawar kulit itu sendiri. Hal ini menegaskan bahwa SLS merupakan agen iritan yang reliabel untuk menilai kerusakan *barrier* epidermal tanpa dipengaruhi faktor alergi atau imun adaptif.⁷⁵

Pada model hewan, paparan SLS konsentrasi 5% secara topikal terbukti menimbulkan inflamasi kulit akut yang ditandai dengan eritema, scaling, peningkatan ketebalan epidermis dan dermis, serta perubahan perilaku nyeri dan gatal. Studi oleh Malewicz-Oeck *et al.* menunjukkan bahwa aplikasi SLS 5% mampu menginduksi respons inflamasi kulit yang konsisten dan terukur, sehingga banyak digunakan sebagai model eksperimental untuk meneliti mekanisme gangguan *skin barrier* dan evaluasi intervensi terapeutik.¹⁹

Dalam konteks *xerosis cutis*, kerusakan *skin barrier* akibat SLS mencerminkan kondisi patofisiologis utama berupa kehilangan lipid epidermal, peningkatan TEWL, inflamasi ringan kronik, serta gangguan mikrosirkulasi kulit. Oleh karena itu, induksi *xerosis cutis* menggunakan SLS memberikan model yang relevan secara biologis untuk mengevaluasi terapi yang tidak hanya bersifat emolien, tetapi juga menargetkan perbaikan inflamasi dan regenerasi jaringan kulit. Dengan demikian, penggunaan SLS

dalam penelitian ini memiliki dasar ilmiah yang kuat sebagai model eksperimental *xerosis cutis like*.

2.7 Model Hewan *Xerosis cutis*

Penelitian *in vivo* untuk memahami patofisiologi *xerosis cutis* serta mengevaluasi efektivitas terapi baru membutuhkan model eksperimental yang andal dan menyerupai kondisi manusia. Salah satu pendekatan paling umum adalah penggunaan model tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) untuk induksi *xerosis cutis* secara terkendali dan terukur.⁷⁶

Tikus dipilih sebagai hewan uji karena memiliki kulit yang relatif serupa secara histologis dengan manusia, termasuk lapisan stratum korneum, epidermis, dan dermis, meskipun dengan perbedaan ketebalan dan distribusi kelenjar. Tikus juga mudah dimanipulasi, cepat berkembang biak, dan tersedia galur standar yang secara fisiologis stabil. Model tikus memungkinkan induksi lokal pada area spesifik (misalnya punggung), pengukuran kuantitatif parameter fisiologis dan molekuler, serta intervensi intradermal yang menyerupai aplikasi klinis pada manusia.^{77,78}

Dalam pengembangan model *xerosis cutis* eksperimental, pendekatan yang umum digunakan adalah menginduksi kondisi *xerosis cutis* pada tikus ini, metode yang paling sering dilaporkan adalah perlakuan intradermal menggunakan pelarut organik. Mekanisme utama dari induksi ini adalah pelarutan lipid interselular dalam stratum korneum, yang menyebabkan disfungsi sawar kulit, peningkatan TEWL, penurunan kadar air epidermis, dan aktivasi inflamasi ringan.^{77,78} Diet rendah asam linoleat dan asam arakidonat

dalam jangka panjang (2-4 minggu) menyebabkan penurunan sintesis lipid epidermal, disfungsi sawar kulit, dan penurunan NMF. Diet ini juga dapat dikombinasikan dengan lingkungan kering atau suhu rendah untuk mempercepat munculnya gejala *xerosis cutis*.⁷⁹

Eksposur tikus terhadap suhu rendah (10-15°C), kelembapan rendah (<20%), dan ventilasi berlebihan telah terbukti mempercepat penurunan kadar air kulit dan menginduksi respon inflamasi subklinis. Metode ini ideal untuk menciptakan kondisi *xerosis cutis* ringan hingga sedang.⁸⁰

Efek klinis dapat diamati melalui kulit kasar, deskuamasi, dan fisura superfisial, serta dikonfirmasi melalui pemeriksaan *corneometry*, *tewametry*, dan histopatologi H&E. Zat ini bekerja dengan melarutkan lipid interselular pada stratum korneum, yang menyebabkan gangguan sawar kulit, peningkatan TEWL, dan penurunan kadar air kulit. Efeknya dapat diamati secara klinis melalui kering, bersisik, dan retak superfisial pada kulit, serta dikonfirmasi secara fisiologis dan histologis.^{76,80}

BAB III

KERANGKA KONSEP, KERANGKA TEORI, DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori

Xerosis cutis merupakan kondisi dermatologis yang ditandai oleh kekeringan kulit akibat gangguan struktur dan fungsi sawar kulit. Gangguan ini berkaitan dengan penurunan lipid epidermal, disorganisasi korneosit, serta rendahnya kadar *natural moisturizing factor* (NMF) yang secara fungsional menyebabkan perubahan kadar *transepidermal water loss* (TEWL). Peningkatan kadar TEWL mencerminkan terganggunya fungsi barrier kulit dan berkontribusi terhadap munculnya manifestasi klinis berupa kulit kasar, bersisik, retakan superfisial, dan pruritus. *Xerosis cutis like* merepresentasikan tingkat kekeringan kulit yang sedang hingga berat dan dapat direplikasi secara eksperimental pada tikus jantan galur Wistar melalui induksi topikal *Sodium lauryl sulfate* (SLS) 5%, disertai evaluasi fisiologis dan histologis kulit.^{19,62,64} Penyuntikan dilakukan secara intradermal pada empat titik di sudut area perlakuan untuk memastikan distribusi merata *secretome* di jaringan kulit.

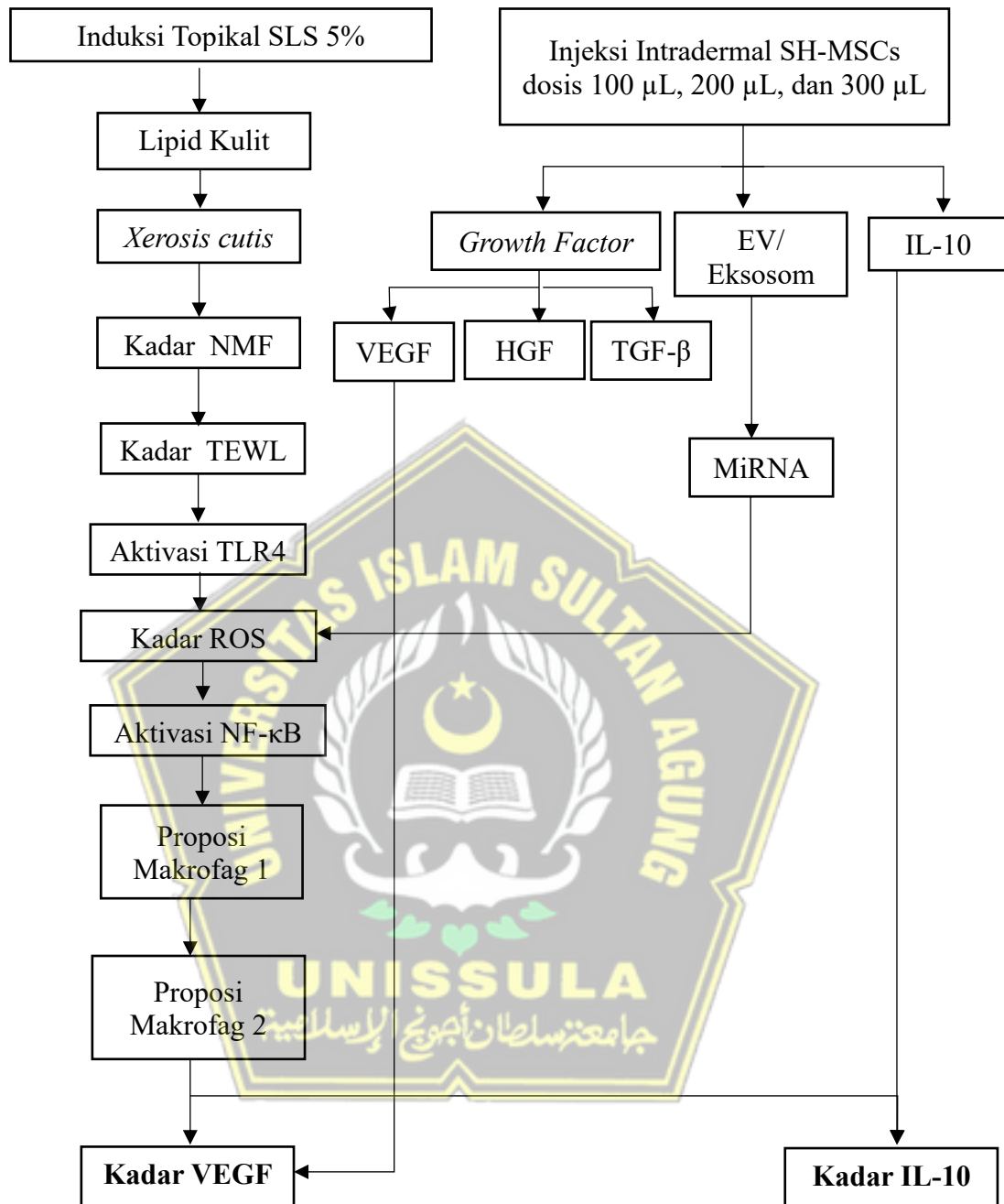
Induksi topikal SLS 5% menyebabkan ekstraksi lipid stratum korneum sehingga menurunkan kadar lipid kulit dan memicu terjadinya *xerosis cutis*. Kondisi ini selanjutnya meningkatkan kadar TEWL, yang berperan sebagai sinyal awal terjadinya kerusakan sawar kulit. Gangguan *barrier* tersebut mengaktivasi *Toll-like receptor-4* (TLR4) pada keratinosit dan sel imun bawaan. Aktivasi TLR4 memicu peningkatan kadar *reactive oxygen species*

(ROS) yang kemudian mengaktivasi jalur transkripsi *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B) sebagai mediator utama respons inflamasi.^{19,75,81}

Aktivasi NF- κ B menyebabkan peningkatan proporsi makrofag M1 yang bersifat proinflamasi dan berkontribusi terhadap perburukan inflamasi lokal pada kulit. Peningkatan proporsi makrofag M1 diikuti dengan penurunan proporsi makrofag M2 yang seharusnya berperan dalam resolusi inflamasi dan regenerasi jaringan. Ketidakseimbangan proporsi makrofag ini berdampak pada penurunan kadar *interleukin-10* (IL-10) dan kadar *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang keduanya berperan penting dalam modulasi inflamasi dan angiogenesis kulit.⁸²⁻⁸⁵

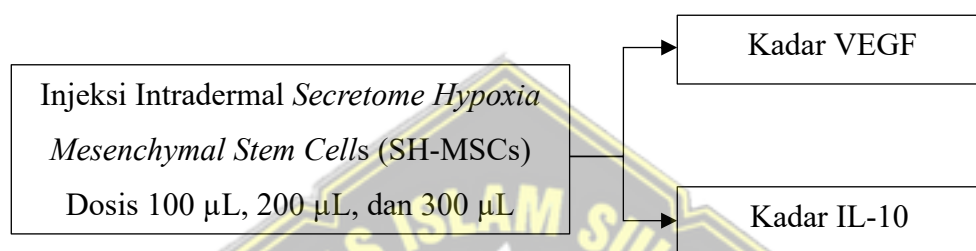
VEGF merupakan faktor utama dalam angiogenesis dermal dan perbaikan mikrosirkulasi kulit. Penurunan kadar VEGF pada kondisi kulit kering kronik berkontribusi terhadap terganggunya suplai oksigen dan nutrisi ke epidermis, sehingga memperlambat proses perbaikan jaringan. VEGF diregulasi melalui jalur sinyal PI3K/Akt dan HIF-1 α , yang sangat dipengaruhi oleh kondisi hipoksia jaringan.^{29,38} Sementara itu, IL-10 merupakan sitokin antiinflamasi kunci yang berperan dalam menekan aktivasi sel imun proinflamasi serta menjaga homeostasis imun kulit. Kekurangan IL-10 dapat menyebabkan inflamasi kronik subklinis yang memperburuk kerusakan sawar kulit.⁷⁴

Sebagai pendekatan terapeutik, *secretome* dari *synovial human mesenchymal stem cells* (SH-MSCs) merupakan kumpulan molekul bioaktif yang terdiri atas *growth factors* (misalnya VEGF, HGF, dan TGF- β), sitokin/mediator imun, protein larut, serta vesikel ekstraseluler (termasuk eksosom) yang membawa muatan regulator seperti miRNA. Secretome SH-MSCs diperkirakan bekerja melalui beberapa jalur, yaitu (1) peningkatan proses perbaikan jaringan dan angiogenesis melalui pelepasan *growth factors* yang berkaitan dengan peningkatan mediator angiogenik seperti VEGF; (2) penurunan stres oksidatif dan inflamasi melalui regulasi miRNA yang menekan jalur TLR4-ROS-NF- κ B; serta (3) peningkatan IL-10 yang membentuk lingkungan antiinflamasi dan mendukung resolusi inflamasi melalui peningkatan respons makrofag reparatif (M2). Dalam kerangka teori ini, miRNA tidak diposisikan sebagai faktor yang secara langsung menginduksi makrofag M2, melainkan sebagai regulator inflamasi dan stres oksidatif yang memperbaiki mikroenvironment kulit. Kondisi hipoksia pada kultur MSCs dilaporkan meningkatkan kandungan VEGF, IL-10, dan molekul reparatif lainnya, sehingga berpotensi memperbaiki inflamasi dan gangguan mikrosirkulasi pada *xerosis cutis*.^{46,60,86}



Gambar 3.1. Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2. Kerangka Konsep

3.3 Hipotesis

Pemberian injeksi intradermal *secretome hypoxia Mesenchymal Stem Cells* (SH-MSCs) dapat berpengaruh terhadap kadar VEGF dan IL-10 pada jaringan kulit tikus jantan galur Wistar model *xerosis cutis like*.

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

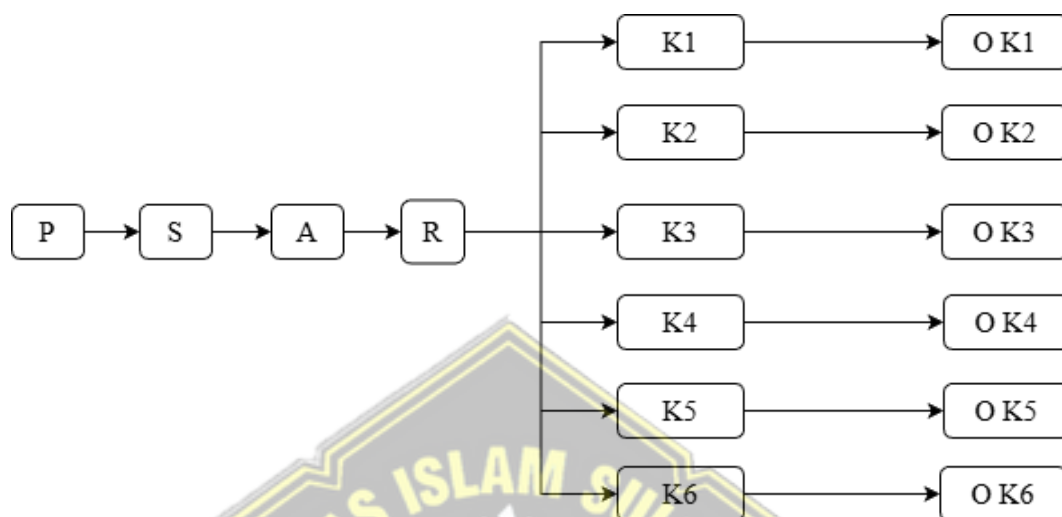
4.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain studi eksperimental *in vivo* dengan rancangan *post test only control group design*. Dilakukan uji efek pemberian *secretome* MSCs hipoksia terhadap kadar VEGF dan IL-10 pada tikus jantan galur Wistar yang telah diinduksi *xerosis cutis* menggunakan induksi *sodium lauryl sulfate* (SLS) 5%.

Setelah periode induksi *xerosis cutis*, hewan coba akan dibagi secara acak ke dalam enam kelompok perlakuan yang berbeda. Kelompok K1 berfungsi sebagai kontrol normal, yaitu tikus tanpa induksi *xerosis cutis* dan tanpa pemberian intervensi terapeutik. Kelompok K2 merupakan kontrol injeksi (NaCl), yaitu tikus yang diinduksi *xerosis cutis* dan diberikan injeksi intradermal NaCl dengan volume total 300 μ L pada area dorsal. Kelompok K3 bertindak sebagai kontrol positif, yaitu tikus yang diinduksi *xerosis cutis* dan diberikan injeksi intradermal *hyaluronic acid* (HA) *non-crosslink* 2 mg/mL dengan volume total 300 μ L.

Selanjutnya, kelompok perlakuan terdiri atas tiga kelompok yang diberikan injeksi intradermal *secretome* MSCs hipoksia dengan variasi dosis yang berbeda, yaitu K4 dengan dosis 100 μ L, K5 dengan dosis 200 μ L, dan K6 dengan dosis 300 μ L. Pada seluruh kelompok injeksi (K2–K6), volume total injeksi diseragamkan menjadi 300 μ L per ekor yang dibagi ke dalam empat

titik injeksi pada area dorsal tikus dan diberikan setiap 3 hari sekali selama 10 hari.



Gambar 4.1. Rancangan Penelitian

Keterangan :

- P: Populasi
- S: Sampel
- A: Aklimatisasi
- R: Randomisasi
- K1 (Normal): Tikus tanpa *xerosis cutis* dan tanpa intervensi terapeutik
- K2 (Negatif/ kontrol injeksi NaCl): Tikus jantan galur Wistar yang diinduksi *xerosis cutis* dan diberikan injeksi intradermal NaCl dengan volume total 300 μ L pada area dorsal tikus. Penyuntikan dibagi ke dalam empat titik injeksi, masing-masing 75 μ L per titik. Pemberian dilakukan sebanyak empat kali dengan interval setiap 3 hari, yaitu pada hari ke-10, 13, 16, dan 19 setelah induksi *xerosis cutis*.

- K3 (Positif): Tikus jantan galur Wistar yang diinduksi *xerosis cutis* dan diberikan injeksi intradermal *Hyaluronic Acid* (HA) *non-crosslink* 2 mg/mL dengan volume total 300 μ L pada area dorsal tikus. Penyuntikan dibagi menjadi empat titik injeksi, masing-masing 75 μ L per titik, dan diberikan setiap 3 hari sekali selama 10 hari.
- K4 (SH-MSCs dosis 100 μ L): Tikus jantan galur Wistar yang diinduksi *xerosis cutis* dan diberikan injeksi intradermal SH-MSCs sebanyak 100 μ L, yang diencerkan dengan NaCl 200 μ L hingga mencapai volume total 300 μ L. Penyuntikan dilakukan pada area dorsal tikus, dibagi menjadi empat titik injeksi dengan dosis 75 μ L per titik, dan diberikan setiap 3 hari sekali selama 10 hari.
- K5 (SH-MSCs dosis 200 μ L) : Tikus jantan galur Wistar yang diinduksi *xerosis cutis* dan diberikan injeksi intradermal SH-MSCs sebanyak 200 μ L, yang diencerkan dengan NaCl 100 μ L hingga mencapai volume total 300 μ L. Penyuntikan dibagi menjadi empat titik injeksi dengan dosis 75 μ L per titik, dan diberikan setiap 3 hari sekali selama 10 hari.
- K6 (SH-MSCs dosis 300 μ L): Tikus jantan galur Wistar yang diinduksi *xerosis cutis* dan diberikan injeksi intradermal SH-MSCs sebanyak 300 μ L pada area dorsal tikus. Penyuntikan dibagi menjadi empat titik injeksi, masing-masing 75 μ L per titik, dan diberikan setiap 3 hari sekali selama 10 hari.
- O1K1: Observasi kadar VEGF dan IL-10 pada kelompok 1
- O2K2: Observasi kadar VEGF dan IL-10 pada kelompok 2

- O3K3: Observasi kadar VEGF dan IL-10 pada kelompok 3
- O4K4: Observasi kadar VEGF dan IL-10 pada kelompok 4
- O5K5: Observasi kadar VEGF dan IL-10 pada kelompok 5
- O6K6: Observasi kadar VEGF dan IL-10 pada kelompok 6

4.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.2.1 Variabel Bebas

Pemberian injeksi intradermal *secretome hypoxia Mesenchymal Stem Cells* (SH-MSCs) dengan dosis 100 μ L, 200 μ L, dan 300 μ L, pemberian injeksi intradermal *Hyaluronic Acid* (HA) *non-crosslink* 2 mg/mL, serta pemberian injeksi intradermal NaCl sebagai kontrol injeksi.

4.2.2 Variabel Terikat

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

4.2.3 Variabel Prakondisi

Variabel prakondisi pada penelitian ini adalah induksi *sodium lauryl sulfate* (SLS) 5%.

4.3 Definisi Operasional

4.3.1 Injeksi Intradermal *Secretome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells* (SH-MSCs)

Secretome hypoxia Mesenchymal Stem Cells (SH-MSCs) adalah produk sekretorik yang diperoleh dari Laboratorium *Stem Cell and Cancer Research* (SCCR). *Secretome* diberikan kepada tikus jantan galur

Wistar model *xerosis cutis like* melalui injeksi intradermal pada area dorsal kulit. Pemberian dilakukan dengan volume total 300 μL , dibagi ke dalam empat titik injeksi (75 μL per titik). Variasi dosis SH-MSCs yang diberikan adalah 100 μL , 200 μL , dan 300 μL , dengan pengenceran menggunakan NaCl steril hingga mencapai volume total 300 μL . Injeksi dilakukan setiap 3 hari sekali selama 10 hari.

Unit: pg/mL

Skala: Nominal

4.3.2 Kadar VEGF

Kadar *vascular endothelial growth factor* (VEGF) adalah konsentrasi protein VEGF dalam jaringan kulit tikus jantan galur Wistar model *xerosis cutis like* setelah pemberian perlakuan. Sampel jaringan kulit dorsal diambil pada hari ke-22 setelah induksi dan perlakuan, dengan ukuran jaringan $\pm 1 \times 1$ cm, kemudian dianalisis menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) berbasis ikatan spesifik antigen–antibodi menggunakan antibodi spesifik anti-VEGF sesuai protokol kit.

Unit: ng/L

Skala: Rasio

4.3.3 Kadar IL-10

Kadar *interleukin-10* (IL-10) adalah konsentrasi protein IL-10 dalam jaringan kulit tikus jantan galur Wistar model *xerosis cutis like* setelah pemberian perlakuan. Sampel jaringan kulit dorsal diambil pada hari ke-22 setelah induksi dan perlakuan, dengan ukuran jaringan $\pm 1 \times 1$ cm, kemudian dianalisis menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) sesuai dengan protokol kit yang digunakan.

Unit: ng/L

Skala: Rasio

4.4 Subjek Penelitian dan Sampel Penelitian

4.4.1 Populasi dan Sampel

Populasi penelitian ini menggunakan tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang sehat dengan rentang usia 6–8 minggu serta berat badan antara 180–200 gram. Hewan coba dipilih tanpa adanya kelainan kulit dan diperoleh dari fasilitas laboratorium hewan percobaan milik *Integrated Biomedical Laboratories* Fakultas Kedokteran Unissula.

Penggunaan tikus jantan dalam penelitian ini bertujuan untuk meminimalkan variasi biologis yang dipengaruhi oleh fluktuasi hormon reproduksi, khususnya estrogen dan progesteron, yang pada tikus betina dapat memengaruhi respons inflamasi, angiogenesis, serta proses penyembuhan kulit. Variasi hormonal tersebut berpotensi menjadi faktor perancu terhadap pengukuran kadar VEGF dan IL-10, sehingga pemilihan

tikus jantan diharapkan menghasilkan respons biologis yang lebih stabil dan homogen.^{77,78}

Selama penelitian, tikus dipelihara dengan pemberian pakan standar berupa pelet Bravo 512 dan air minum aquades. Pemeliharaan dilakukan pada ruangan dengan suhu terkontrol 20–26°C, disertai ventilasi serta pencahayaan yang memadai untuk menjaga kesehatan hewan tetap stabil. Sebelum dilakukan perlakuan, seluruh tikus menjalani masa adaptasi selama 7 hari guna memastikan kondisi fisiologis dalam keadaan stabil.^{87,88}

4.4.2 Besar Sampel

Sampel dipilih menggunakan teknik randomisasi sederhana setelah tikus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah sampel dihitung menggunakan rumus Federer's formula sebagai berikut:

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

$$(6-1)(n-1) \geq 15$$

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

$$5n-5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Di mana n menunjukkan jumlah tikus per kelompok, dan t adalah jumlah kelompok uji (misalnya, kontrol dan perlakuan). Jika terdapat 6 kelompok, maka minimal 4 tikus per kelompok diperlukan, dengan total sampel sebanyak 24 tikus. Sampel ditambah 1 untuk mengantisipasi

kemungkinan *dropout* sehingga jumlah akhir menjadi 5 ekor tikus per kelompok dengan total 30 ekor.⁸⁹

4.4.3 Cara Pengambilan Sampel

Penelitian ini menggunakan metode randomisasi sederhana (*simple random sampling*), yaitu metode pengambilan sampel di mana setiap tikus memiliki peluang yang sama dan independen untuk ditempatkan ke dalam salah satu kelompok perlakuan atau kelompok kontrol, tanpa mempertimbangkan karakteristik tertentu selain kriteria inklusi dan eksklusi. Metode ini bertujuan untuk mengurangi bias seleksi dan memastikan distribusi subjek yang merata antar kelompok penelitian.⁸⁹

1. Seleksi Awal

Tikus Wistar diperiksa untuk memastikan kondisi kesehatan normal, tidak menunjukkan tanda-tanda penyakit, aktif bergerak, dan memiliki berat badan yang sesuai dengan kriteria inklusi.

2. Aklimatisasi

Tikus dipelihara dalam kondisi standar dengan suhu ruangan dijaga pada suhu 20–26°C dan akses bebas ke makanan serta minuman. Tikus menjalani periode adaptasi minimal selama 1 minggu sebelum dimulainya perlakuan.

3. Pembagian Kelompok

Tikus dibagi secara acak menjadi enam kelompok:

- a. Kelompok 1 (K1 – Kontrol Normal): Tikus tanpa induksi *xerosis cutis* dan tanpa pemberian injeksi.

- b. Kelompok 2 (K2 – Kontrol Negatif atau Injeksi NaCl): Tikus yang diinduksi *xerosis cutis like* dan diberikan injeksi intradermal NaCl steril dengan volume total 300 μ L, dibagi ke dalam empat titik injeksi. Pemberian dilakukan pada hari ke-10, 13, 16, dan 19.
- c. Kelompok 3 (K3 – Kontrol Positif HA): Tikus yang diinduksi *xerosis cutis like* dan diberikan injeksi intradermal *hyaluronic acid* (HA) *non-crosslink* 2 mg/mL dengan volume total 300 μ L, dibagi ke dalam empat titik injeksi. Pemberian dilakukan pada hari ke-10, 13, 16, dan 19.
- d. Kelompok 4 (K4 – SH-MSCs 100 μ L): Tikus yang diinduksi *xerosis cutis like* dan diberikan injeksi intradermal *secretome hypoxia* MSCs sebanyak 100 μ L, yang diencerkan dengan NaCl hingga volume total 300 μ L, dibagi ke dalam empat titik injeksi. Pemberian dilakukan pada hari ke-10, 13, 16, dan 19.
- e. Kelompok 5 (K5 – SH-MSCs 200 μ L): Tikus yang diinduksi *xerosis cutis like* dan diberikan injeksi intradermal *secretome hypoxia* MSCs sebanyak 200 μ L, yang diencerkan dengan NaCl hingga volume total 300 μ L, dibagi ke dalam empat titik injeksi. Pemberian dilakukan pada hari ke-10, 13, 16, dan 19.
- f. Kelompok 6 (K6 – SH-MSCs 300 μ L): Tikus yang diinduksi *xerosis cutis like* dan diberikan injeksi intradermal *secretome hypoxia* MSCs sebanyak 300 μ L dengan volume total 300 μ L,

dibagi ke dalam empat titik injeksi. Pemberian dilakukan pada hari ke-10, 13, 16, dan 19.

4.4.4 Kriteria Inklusi

- a) Tikus Wistar jantan berumur 6–8 minggu.
- b) Berat badan antara 180–200 gram.
- c) Sehat secara klinis (aktif, nafsu makan baik, bulu bersih, dan tidak menunjukkan tanda-tanda penyakit).

4.4.5 Kriteria Ekslusi

- a) Tikus yang tidak mencapai kriteria *xerosis cutis like* setelah periode induksi SLS 5% sehingga tidak memenuhi syarat sebagai model penelitian.

4.4.6 Kriteria *Drop Out*

- a) Tikus yang mati selama periode penelitian, baik akibat prosedur penelitian maupun sebab lain yang tidak dapat dikendalikan.
- b) Tikus yang mengalami reaksi lokal berat pada lokasi injeksi intradermal, seperti nekrosis jaringan, ulserasi luas, atau infeksi berat sehingga tidak memungkinkan dilakukan pengukuran lanjutan.
- c) Tikus yang mengalami gangguan kondisi umum berat selama penelitian (misalnya penurunan berat badan ekstrem, imobilisasi, atau stres berat) yang mengharuskan terminasi dini berdasarkan pertimbangan etik kesejahteraan hewan.

4.5 Bahan dan Instrumen Penelitian

4.5.1 Bahan Penelitian

1. 30 hewan coba tikus Wistar jantan, usia 6–8 minggu, berat badan 180–200 gram.
2. Ketamine
3. Xylazine
4. Aseton
5. Etanol
6. ELISA Kit VEGF dan IL-10
7. PBS (Phosphate Buffered Saline) steril
8. *Hematoxylin-Eosin (H&E) staining*
9. Alcohol
10. Aquades
11. *Sodium lauryl sulfate (SLS) 5%*
12. Medium kultur MSCs
13. Trypsin-EDTA atau detachment solution
14. NaCl 0,9% steril
15. Reagen Oil Red O & Alizarin Red
16. Antibodi marker CD29, CD44, CD45, CD31, CD9, CD63, CD81

4.5.2 Instrumen untuk Perlakuan

1. Kandang untuk pemeliharaan tikus, tempat makan dan minum.
2. Timbangan Digital
3. Tempat air minum tikus.

4. 6 mm biopsy punch
5. Mikropipet 1
6. 1000 μ L mikropipet tip
7. Vial tube 1,5 mL
8. *Coated desk glass*
9. *Cover glass.*
10. *Biosafety cabinet class II*
11. *Centrifuge & microcentrifuge* (kecepatan 300 $\times$ g, 2.000 $\times$ g, dst.)
12. *Flow cytometer*
13. *Hypoxic chamber*
14. *Tangential Flow Filtration (TFF) system*
15. *ELISA reader (microplate reader)*
16. Dermaskop
17. *Paraffin embedding station & mikrotom.*

4.6 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium *Stem Cell and Cancer Research*

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, Semarang, Jawa Tengah.

Penelitian rencana akan mulai dilakukan pada Desember 2025.

Tabel 4.1 Jadwal Penelitian

Jenis Kegiatan	Minggu ke-1	Minggu ke-2	Minggu ke-3	Minggu ke-4	Minggu ke-5	Minggu ke-6
Persiapan Penelitian						
Penyusunan proposal dan pengajuan ke komite etik						
Pengadaan alat dan bahan penelitian						
Tahap Eksperimental						
Induksi <i>Xerosis cutis</i> pada tikus						
Pemberian injeksi <i>secretome</i> MSCs hipoksia						

Jenis Kegiatan	Minggu ke-1	Minggu ke-2	Minggu ke-3	Minggu ke-4	Minggu ke-5	Minggu ke-6
Pengambilan Sampel dan Analisis						
Pengukuran parameter tambahan						
Analisis kadar VEGF						
Analisis kadar IL-10						
Pengolahan Data dan Penyusunan Laporan						
Pengolahan dan analisis data						
Penyusunan laporan penelitian						

4.7 Prosedur Penelitian

4.7.1 Perolehan *Ethical Clearance*

Penelitian ini diawali dengan pengajuan permohonan persetujuan etik kepada Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Agung Semarang. Tahapan ini dilakukan setelah proposal penelitian memperoleh persetujuan dari pembimbing dan penguji. Permohonan persetujuan etik bertujuan untuk memastikan penelitian berjalan sesuai prinsip-prinsip etika, terutama terkait penggunaan hewan coba. Persetujuan etik juga menjamin bahwa perlakuan terhadap hewan percobaan dilakukan dengan memperhatikan kesejahteraan dan hak-hak hewan, serta mengurangi penderitaan yang tidak perlu.

4.7.2 Persiapan Awal

Pemilihan tikus Wistar jantan berusia 6–8 minggu dengan berat badan 180–200 gram. Pemeliharaan tikus dalam kondisi standar (suhu 20–26°C dan akses bebas ke makanan dan minuman). Adaptasi dilakukan pada kondisi standar minimal 1 minggu sebelum perlakuan.

4.7.3 Induksi *Xerosis cutis*

1. Persiapan Hewan Uji

Pada tahap awal, bagian punggung tikus dibersihkan dengan mencukur rambut seluas 2×3 cm (6 cm^2) menggunakan alat cukur elektrik. Proses pencukuran dilakukan hati-hati untuk menghindari terjadinya luka pada permukaan kulit.

2. Induksi *Xerosis cutis*

Larutan *Sodium lauryl sulfate* (SLS) 5% dibuat menggunakan akuades steril, yaitu dengan melarutkan SLS sebanyak 2,5 gram dalam 50 mL akuades steril hingga homogen. Larutan SLS yang telah dibuat kemudian dimasukkan ke dalam wadah (*com*) steril. Kasa steril dicelupkan ke dalam larutan SLS 5%, kemudian dioleskan secara merata pada area dorsal tikus yang telah dicukur, dengan arah pengolesan dari bagian atas ke bawah (ke arah ekor) dan tanpa memberikan tekanan pada kulit.^{19,81,90}

Perlakuan induksi dilakukan dua kali sehari pada jam yang sama, selama sembilan hari berturut-turut. Kelompok tikus K2 hingga K6 menjalani proses induksi ini hingga mencapai kondisi *xerosis cutis like* yang selanjutnya dikonfirmasi melalui evaluasi makroskopis dan dermoskopis sesuai kriteria yang telah ditetapkan.^{19,90}

4.7.4 Pemberian *Secretome* dan Titik Injeksi

Pemberian perlakuan dilakukan sebanyak empat kali, yaitu pada hari ke-10, 13, 16, dan 19 setelah induksi *xerosis cutis* dengan interval setiap 3 hari. Penyuntikan dilakukan secara intradermal pada empat titik injeksi di sudut area perlakuan pada kulit dorsal tikus ($\pm 2 \times 3$ cm) untuk memastikan distribusi bahan uji yang merata di jaringan kulit.^{19,90}

Secretome hypoxia Mesenchymal Stem Cells (SH-MSCs) diberikan sesuai kelompok perlakuan dengan variasi dosis 100 μ L, 200 μ L, dan 300 μ L per ekor yang masing-masing diencerkan menggunakan

NaCl steril hingga mencapai volume total 300 μ L. Volume total tersebut kemudian dibagi ke dalam empat titik injeksi, sehingga setiap titik menerima 75 μ L larutan.^{22,23,81}

Dengan demikian, rincian pemberian SH-MSCs adalah sebagai berikut:

- a. Kelompok dosis 100 μ L: SH-MSCs 100 μ L + NaCl 200 μ L (total 300 μ L; 75 μ L/titik)
- b. Kelompok dosis 200 μ L: SH-MSCs 200 μ L + NaCl 100 μ L (total 300 μ L; 75 μ L/titik)
- c. Kelompok dosis 300 μ L: SH-MSCs 300 μ L tanpa pengenceran tambahan (total 300 μ L; 75 μ L/titik)

Sementara itu, kelompok kontrol positif diberikan injeksi intradermal *hyaluronic acid* (HA) *non-crosslink* 2 mg/mL dengan volume total 300 μ L per ekor yang dibagi ke dalam empat titik injeksi (75 μ L per titik) pada setiap waktu pemberian. Kelompok kontrol negatif atau injeksi menerima NaCl steril dengan volume total 300 μ L dibagi ke dalam empat titik injeksi (75 μ L per titik).^{22,23,81}

4.7.5 Observasi Makroskopis dan Mikroskopis pada *Xerosis cutis*

Validasi *xerosis cutis* dilakukan melalui observasi makroskopis dan dermoskopis untuk memastikan tercapainya kondisi *xerosis cutis like* sebelum pemberian intervensi. Pemeriksaan dilakukan menggunakan kamera digital dan dermoskop, serta didokumentasikan dalam bentuk foto klinis dan foto dermoskopis.

Pemeriksaan dermoskopi dilakukan pada hari ke-1, 3, 6, dan 9 selama periode induksi *Sodium lauryl sulfate* (SLS) 5%. Pada hari ke-1, pemeriksaan dilakukan pada tikus normal sebagai kondisi dasar (*baseline*). Selanjutnya, pemeriksaan pada hari ke-3, 6, dan 9 dilakukan pada tikus yang telah diinduksi SLS untuk memantau progresivitas perubahan kulit hingga tercapai *xerosis cutis like*. Dokumentasi foto makroskopis dan dermoskopis juga dilakukan pada setiap kali perlakuan dan pada akhir penelitian untuk mengevaluasi perbaikan kondisi kulit setelah pemberian intervensi.

Perubahan kondisi kulit diamati secara makroskopis menggunakan dermoskop, dengan penilaian dilakukan berdasarkan sistem *skoring xerosis cutis* sebagai berikut:

- a. Skor 0: Kulit normal, halus tanpa tanda kekeringan, sisik, retakan, maupun kemerahan.
- b. Skor 1: *Xerosis cutis* ringan, ditandai sisik tipis, retakan halus, dan eritema ringan pada sebagian kecil area.
- c. Skor 2: *Xerosis cutis* sedang, dengan sisik lebih jelas, retakan tampak nyata, serta kemerahan yang meluas.
- d. Skor 3: *Xerosis cutis* berat, kulit sangat kering dengan sisik tebal, retakan cukup dalam, dan eritema intens.
- e. Skor 4: *Xerosis cutis* sangat berat, ditandai dengan kekasaran kulit yang nyata, inflamasi jelas, sisik berukuran besar, serta adanya retakan dalam atau pecah-pecah.⁹¹

Objective signs (physician's assessment)					
	0 (none)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)	4 (very severe)
Scaling					
Fissures/ rhagades					
Erythema					

Gambar 4. 2 Skor ODS *Xerosis cutis*.⁹¹

Secara dermoskopis, *xerosis cutis like* ditandai oleh deskuamasi putih keabu-abuan yang tebal dan tidak teratur, fissura yang tampak sebagai garis putih linear atau retakan memanjang, serta hilangnya pola kulit normal (*skin lines*). Permukaan kulit tampak kusam, kering, dan tidak homogen, dengan batas sisik yang jelas. Temuan dermoskopis ini mencerminkan disorganisasi stratum korneum dan gangguan berat fungsi sawar kulit, sebagaimana dilaporkan pada studi dermoskopi *xerosis cutis* dan kulit kering eksperimental.⁹¹

Xerosis cutis dinyatakan valid secara klinis apabila tikus mencapai skor *like* berdasarkan observasi makroskopis dan dermoskopis. Pemeriksaan mikroskopis menggunakan pewarnaan Hematoksilin–Eosin (HE) dilakukan bukan sebagai metode validasi, melainkan sebagai penguatan bukti histologis bahwa induksi SLS 5% telah menyebabkan perubahan struktur kulit yang sesuai dengan *xerosis cutis like*. Pemeriksaan

HE tidak dilakukan pada seluruh sampel, melainkan menggunakan sampel perwakilan.

Pengambilan sampel histopatologi dilakukan pada empat ekor tikus, yang dipilih secara acak, terdiri atas dua ekor tikus dari kelompok sehat (kontrol normal) dan dua ekor tikus dari kelompok yang diinduksi *xerosis cutis*. Jaringan kulit dorsal diambil dengan ukuran $\pm 1 \times 1$ cm, kemudian diproses menjadi preparat histologi menggunakan metode blok parafin dan pewarnaan HE.

Secara histopatologis, *xerosis cutis like* ditandai oleh penebalan stratum korneum (hiperkeratosis), disorganisasi lapisan epidermis, pelebaran celah antar sel akibat penurunan hidrasi jaringan, serta infiltrasi sel inflamasi ringan pada dermis superfisial. Temuan ini digunakan untuk menguatkan hasil observasi makroskopis dan dermoskopis, bukan sebagai dasar penentuan derajat *xerosis cutis* pada seluruh hewan coba.^{92,93}

Adapun tahapan preparasi histologi dilakukan sebagai berikut:

- a. Potongan kulit dari setiap kelompok tikus difiksasi menggunakan larutan NBF 10%.
- b. Sampel kemudian dibilas dengan etanol 70% hingga bebas dari sisa fiksatif.
- c. Tahap dehidrasi dilakukan dengan merendam jaringan secara bertahap dalam alkohol 70%, 80%, 90%, 96%, dan absolut, masing-masing selama 30 menit.

- d. Setelah itu, sampel dimasukkan ke dalam toluol hingga jaringan tampak jernih (± 1 jam).
- e. Proses infiltrasi dilakukan di oven bersuhu $56-60^{\circ}\text{C}$ dengan perendaman dalam campuran toluol dan parafin dengan perbandingan 3:1, 1:1, dan 1:3 masing-masing 30 menit, dilanjutkan perendaman berturut-turut dalam parafin murni I, II, dan III selama 30 menit tiap tahap.
- f. Pada tahap *embedding*, jaringan yang telah berada dalam parafin murni dituangkan ke cetakan blok parafin dan dibiarkan hingga parafin mengeras.
- g. Blok parafin kemudian dipotong menggunakan mikrotom dengan ketebalan $\pm 6 \mu\text{m}$.
- h. Potongan jaringan ditempelkan pada kaca objek yang sebelumnya dilapisi Mayer's albumin, ditetesi sedikit aquades, lalu dipanaskan di *hot plate* hingga menempel sempurna.
- i. Preparat yang sudah menempel dideparafinisasi dengan perendaman dalam xylol selama 24 jam.
- j. Pewarnaan jaringan dilakukan dengan metode Hematoksin-Eosin (HE) di mana sisa xylol dihilangkan, jaringan direndam berturut-turut dalam alkohol 96–30% dan aquades, lalu dicelupkan ke hematoksin (5–10 detik), dibilas air mengalir (10 menit), dehidrasi bertahap kembali dalam alkohol 30–96%, kemudian dicelupkan ke

eosin (5–10 menit). Setelah itu, sampel dikeringkan, dimasukkan ke xylol ± 15 menit, dan ditetesi canada balsam.

- k. Preparat ditutup kaca penutup, diberi label, dan disimpan dalam kotak sediaan.^{92,93}

4.8 Teknik Pengumpulan Data

4.8.1 Persiapan Sampel

1. Pengambilan Sampel

Jaringan kulit diperoleh melalui prosedur biopsi pada hewan uji atau partisipan, sesuai persetujuan komite etik penelitian.

2. Ekstraksi Protein

Sampel jaringan dicuci menggunakan larutan PBS (*phosphate-buffered saline*) untuk menghilangkan kotoran, kemudian dihancurkan dengan buffer lisis untuk mengekstrak protein. Supernatan hasil ekstraksi yang mengandung VEGF dan IL-10 disaring dan dipersiapkan untuk analisis lebih lanjut.

3. Penyimpanan Sampel

Jika analisis tidak dilakukan segera, sampel disimpan pada suhu -80°C guna menjaga kestabilan dan mencegah degradasi protein.^{82,84}

4.8.2 Analisis Kadar VEGF dan IL-10

1. Pelapisan *Mikroplate*

Mikrotiter plate terlebih dahulu dilapisi dengan antibodi spesifik untuk VEGF dan IL-10, kemudian diinkubasi pada suhu 4°C semalaman untuk memastikan ikatan optimal dengan permukaan sumur.

2. Penambahan Sampel

Sampel yang telah diproses ditambahkan ke masing-masing sumur dan diinkubasi selama 1–2 jam pada suhu kamar. Selama inkubasi, molekul VEGF dan IL-10 dalam sampel akan berikatan dengan antibodi yang telah terfiksasi.

3. Pencucian

Plate dicuci berulang kali untuk menghilangkan komponen yang tidak terikat.

4. Penambahan Antibodi Sekunder

Antibodi sekunder yang terkonjugasi dengan enzim *horseradish peroxidase* (HRP) kemudian ditambahkan dan diinkubasi selama 1 jam agar dapat berikatan dengan antigen yang sudah terikat.

5. Pencucian

Plate kembali dicuci untuk menghilangkan antibodi sekunder yang tidak berikatan.

6. Penambahan Substrat

Substrat enzimatik (misalnya TMB) ditambahkan, menghasilkan perubahan warna akibat reaksi HRP. Intensitas warna diukur menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 450 nm.

7. Kuantifikasi VEGF dan IL-10

Konsentrasi VEGF dan IL-10 dihitung berdasarkan kurva standar yang dibuat dari kontrol dengan konsentrasi diketahui. Nilai absorbansi

sampel dibandingkan dengan kurva standar untuk menentukan kadar masing-masing sitokin.^{83,85}

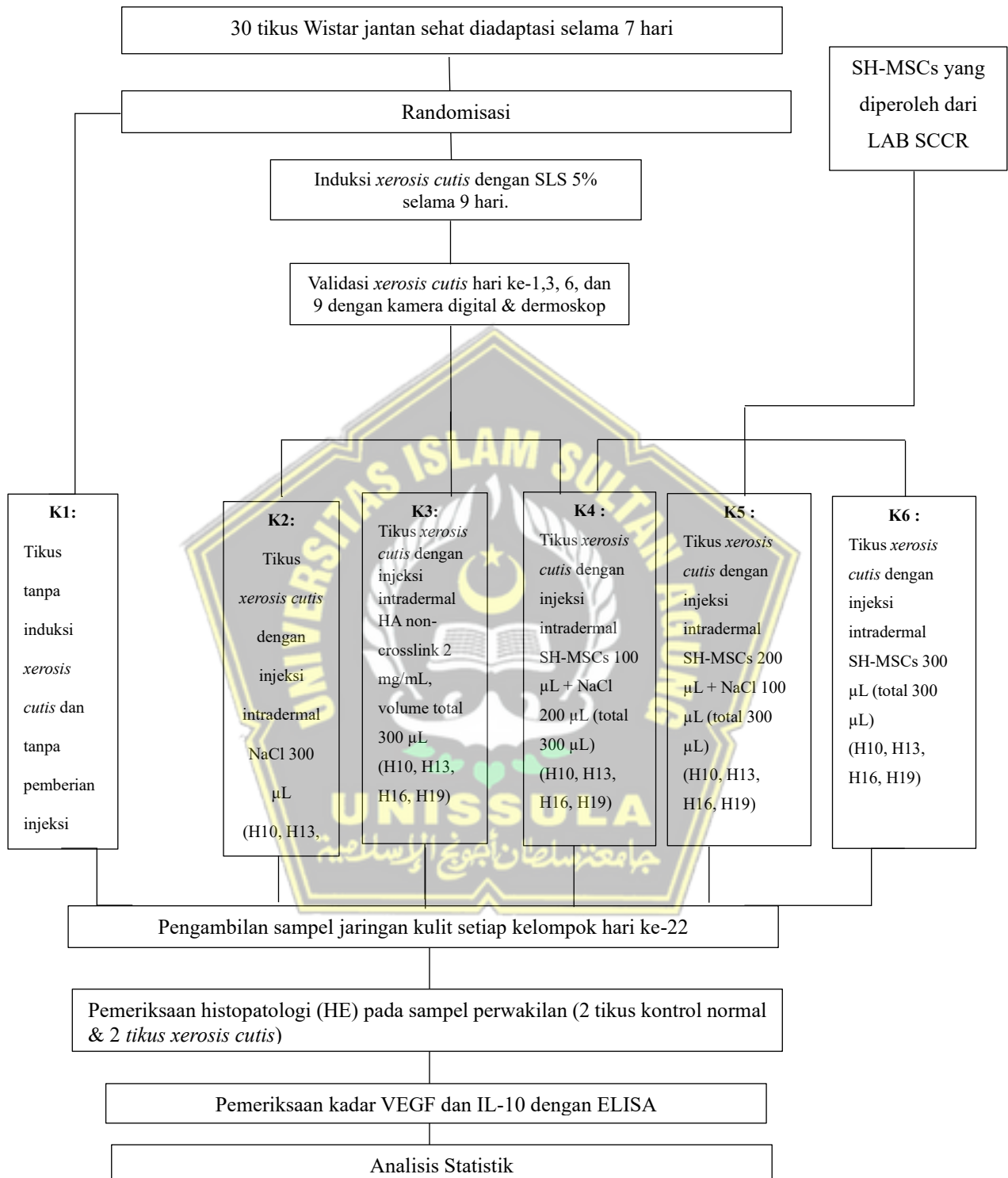
4.9 Analisis Data

Data hasil penelitian dianalisis menggunakan metode statistik. Uji normalitas dilakukan terlebih dahulu menggunakan *Shapiro–Wilk test* untuk menilai distribusi data, kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan *Levene's test*. Apabila data berdistribusi normal dan homogen, analisis perbedaan kadar VEGF dan IL-10 antar kelompok penelitian dilakukan menggunakan *One-Way ANOVA*. Apabila data tidak berdistribusi normal, maka digunakan uji *Kruskal–Wallis* sebagai alternatif non-parametrik.⁸⁹

Seluruh analisis statistik dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS versi 29, dengan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik. Apabila hasil *One-Way ANOVA* menunjukkan perbedaan yang signifikan, maka analisis dilanjutkan dengan uji *post hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Sementara itu, apabila uji *Kruskal–Wallis* menunjukkan hasil signifikan, analisis lanjutan dilakukan menggunakan *post hoc Dunn's test*.⁸⁹

Analisis statistik ini digunakan untuk menguji hipotesis penelitian, yaitu apakah pemberian injeksi intradermal *secretome hypoxia Mesenchymal Stem Cells* (SH-MSCs) berpengaruh terhadap kadar VEGF dan IL-10 pada jaringan kulit tikus jantan galur Wistar model *xerosis cutis like*.

4.10 Alur Penelitian



Gambar 4.3 Alur Penelitian

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian *Secretome Hypoxia-MS* (SH-MSCs) terhadap kondisi *xerosis cutis* pada tikus model *xerosis cutis like*. Penelitian eksperimental ini dilakukan selama 22 hari yang mencakup masa adaptasi hewan, induksi *xerosis cutis*, pemberian perlakuan intradermal, serta pengambilan sampel kulit untuk analisis biomarker dan evaluasi morfologi kulit secara makroskopis dan mikroskopis.

Sebanyak 30 tikus Wistar jantan sehat dibagi ke dalam enam kelompok, masing-masing terdiri dari lima tikus. Kelompok pertama (K1) berfungsi sebagai kontrol sehat tanpa induksi *xerosis cutis* dan tanpa perlakuan, sedangkan kelompok kedua (K2) merupakan kontrol negatif yang diinduksi *xerosis cutis* menggunakan larutan *Sodium lauryl sulfate* (SLS) 5% dan diberikan injeksi NaCl steril sebagai kontrol. Kelompok ketiga hingga keenam (K3–K6) adalah kelompok perlakuan yang diinduksi *xerosis cutis* dan diberikan SH-MSCs dengan dosis bertingkat, yaitu 100 μ L (K3), 200 μ L (K4), 300 μ L (K5), dan dosis tertinggi 300 μ L tanpa pengenceran (K6).

Masa adaptasi dilakukan selama 7 hari di laboratorium sebelum perlakuan. Induksi *xerosis cutis* dilakukan dengan aplikasi topikal larutan SLS 5% dua kali sehari selama 9 hari. Validasi kondisi *xerosis cutis* dilakukan setiap 3 hari melalui pemeriksaan makroskopis dan mikroskopis (menggunakan dermoskop

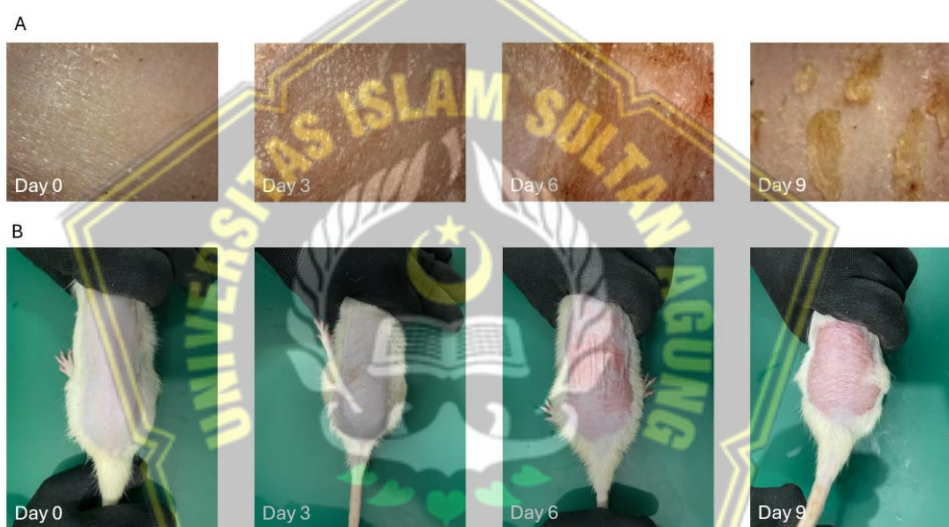
genggam dengan pembesaran $\times 10$ – $\times 20$ tanpa cairan imersi) untuk memastikan terbentuknya model *xerosis cutis like*.

Setelah induksi, SH-MSCs diberikan secara intradermal pada empat titik di area dorsal yang telah diinduksi *xerosis cutis* sebanyak 4 kali pada hari ke-10, 13, 16, dan 19. Setiap titik diberikan volume yang sama untuk memastikan distribusi dosis yang merata sesuai dengan kelompoknya. Pengambilan sampel kulit dilakukan pada hari ke-22 setelah perlakuan dengan prosedur anestesi sesuai pedoman etika penelitian hewan. Sampel kulit kemudian dianalisis menggunakan metode ELISA untuk evaluasi biomarker, serta diamati secara makroskopis dan dermoskopis untuk menilai perbaikan kondisi kulit setelah intervensi. Pemeriksaan histologis dengan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* dilakukan pada sampel representatif untuk memperkuat temuan makroskopis dan mikroskopis.

5.1.1 Hasil Pengujian Validitas Model Hewan *Xerosis cutis*

Model hewan *xerosis cutis* divalidasi untuk memastikan bahwa induksi *Sodium lauryl sulfate* (SLS) 5% berhasil menimbulkan perubahan kulit yang sesuai dengan karakteristik model *xerosis cutis like*. Proses validasi dilaksanakan melalui observasi secara makroskopis dan mikroskopis (dermoskopis) yang dilakukan secara berkala sepanjang periode induksi.

Pengamatan makroskopis dilakukan pada hari ke-0 (H0), ke-3 (H3), ke-6 (H6), dan ke-9 (H9) untuk menilai progresivitas perubahan morfologi kulit yang mencakup tingkat kekeringan, pembentukan sisik, eritema, dan retakan kulit. Perubahan ini digunakan sebagai indikator perkembangan *xerosis cutis* dari kondisi normal hingga kondisi *xerosis cutis like*. Gambaran makroskopis perubahan kondisi kulit selama induksi SLS 5% dapat dilihat pada Gambar 5.1.



Gambar 5.1 Gambaran Makroskopis *Xerosis Cutis Like* pada Hari ke-0 (H0), ke-3 (H3), ke-6 (H6), dan ke-9 (H9) Pasca Induksi SLS 5%.

Gambar 5.1 menunjukkan perkembangan perubahan kulit tikus selama proses induksi *xerosis cutis* menggunakan SLS 5%, yang diamati secara dermoskopis (A) dan makroskopis/visual (B) pada hari ke-0 (H0), ke-3 (H3), ke-6 (H6), dan ke-9 (H9).

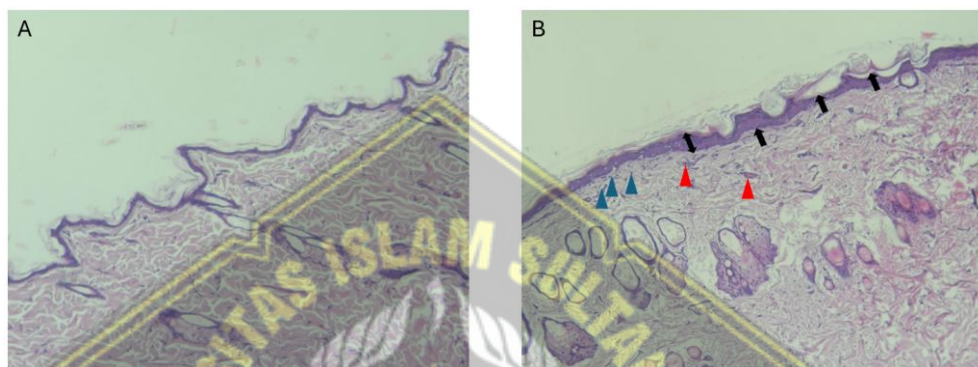
Pada pengamatan dermoskopis (Gambar 5.1A), kulit pada hari ke-0 (H0) terlihat homogen dengan permukaan halus, tanpa sisik, retakan, atau kelainan pola permukaan kulit yang menggambarkan kondisi kulit normal. Pada hari ke-3 (H3), perubahan awal teramati berupa peningkatan kekasaran permukaan kulit dan kemunculan sisik tipis yang tersebar tidak merata. Pada hari ke-6 (H6), sisik terlihat lebih tebal dan lebih jelas, disertai perubahan tekstur permukaan kulit yang semakin kasar. Pada hari ke-9 (H9), gambaran khas *xerosis cutis* berat terlihat dengan sisik tebal berlapis (*plate-like scaling*) yang melampaui lekukan kulit serta retakan yang lebih dalam, menandakan kerusakan sawar kulit yang signifikan.

Pada pengamatan makroskopis (Gambar 5.1B), kulit dorsal tikus pada hari ke-0 (H0) terlihat normal, berwarna pucat kemerahan, halus, dan tanpa tanda iritasi atau deskuamasi. Pada hari ke-3 (H3), perubahan kulit mulai tampak lebih kering dan sedikit kasar. Pada hari ke-6 (H6), perubahan klinis semakin jelas dengan permukaan kulit yang lebih kasar, kekeringan yang meningkat, serta eritema ringan pada area kulit yang diinduksi. Pada hari ke-9 (H9), kulit menunjukkan ciri khas *xerosis cutis like*, ditandai dengan permukaan kulit yang sangat kering, sisik tebal, retakan yang jelas, serta perubahan warna kulit yang mengindikasikan adanya proses inflamasi.

Secara keseluruhan, pengamatan dermoskopis dan makroskopis menunjukkan progresivitas perubahan kulit yang konsisten selama periode induksi SLS 5%. Temuan ini mengonfirmasi bahwa paparan SLS 5% selama sembilan hari berhasil membentuk model *xerosis cutis like* pada tikus jantan

galur Wistar yang menjadi dasar pemberian intervensi pada tahap penelitian berikutnya.

Pemeriksaan histologis jaringan kulit dilakukan dengan pewarnaan *Hematoksilin-Eosin* (HE) yang ditampilkan pada Gambar 5.2 untuk memperkuat temuan makroskopis dan dermoskopis tersebut.



Gambar 5.2 Hasil pengamatan mikroskopis jaringan kulit dengan pewarnaan *Hematoksilin-Eosin* (HE) pada perbesaran 100× menunjukkan hal berikut: (A) Kelompok sehat, epitel gepeng berlapis yang tampak normal tanpa ekskoriasi dan infiltrasi radang. (B) Kelompok perlakuan SLS 5% selama 9 hari, terlihat pengelupasan stratum korneum (panah hitam), penebalan epidermis (panah hitam berkepala dua), peningkatan lapisan granula (segitiga biru), diferensiasi keratinosit yang tidak normal, serta serat kolagen di dermis yang tampak lebih tipis, tidak teratur, dan dikelilingi oleh area putih besar dengan akumulasi sel darah merah di dermis (panah merah).

Pengamatan histologis yang ditampilkan pada Gambar 5.2 menunjukkan perbedaan mencolok dalam struktur jaringan kulit antara kelompok sehat dan kelompok yang diinduksi dengan SLS 5%. Pada kelompok sehat (Gambar 5.2A), lapisan epidermis terlihat terstruktur dengan baik, epitel gepeng berlapis teramat utuh tanpa tanda ekskoriasi, dan tidak ditemukan infiltrasi sel radang. Stratum korneum tampak tipis dan

homogen, sedangkan struktur dermis menunjukkan susunan serat kolagen yang rapat dan teratur, mencerminkan kondisi kulit normal.

Sebaliknya, pada kelompok yang diberi perlakuan SLS 5% selama sembilan hari (Gambar 5.2B), terlihat perubahan histopatologis yang signifikan. Pengelupasan stratum korneum (panah hitam) menunjukkan gangguan pada lapisan pelindung kulit, sementara penebalan epidermis (panah hitam berkepala dua) mengindikasikan respons hiperproliferasi sel epidermis akibat iritasi kimia. Peningkatan lapisan granula (segitiga biru) serta diferensiasi keratinosit yang abnormal mencerminkan gangguan pada proses keratinisasi.

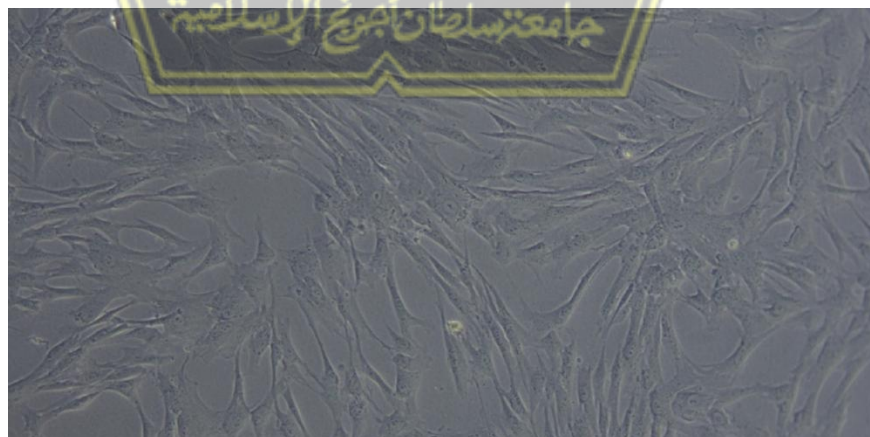
Selain perubahan pada epidermis, lapisan dermis juga menunjukkan perubahan struktural yang jelas. Serat kolagen terlihat lebih tipis dan tidak teratur, serta dikelilingi oleh area kosong (*white spaces*) yang luas, menandakan penurunan kepadatan jaringan dan gangguan integritas matriks ekstraseluler. Akumulasi sel darah merah di dermis (panah merah) mengindikasikan dilatasi pembuluh darah dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang berhubungan dengan proses inflamasi.

Hasil histopatologis ini mengonfirmasi bahwa induksi SLS 5% selama sembilan hari menyebabkan kerusakan struktur epidermis dan dermis yang konsisten dengan karakteristik *xerosis cutis like*. Temuan ini memperkuat hasil pengamatan makroskopis dan dermoskopis sebelumnya, sehingga model hewan *xerosis cutis* dalam penelitian ini dapat dinyatakan valid untuk tahap intervensi berikutnya.

5.1.2 Hasil Pengujian Validitas SH-MSCs

Validasi *Secretome Hypoxia-MSC* (SH-MSCs) dilaksanakan untuk memastikan bahwa *secretome* yang digunakan dalam penelitian ini bersumber dari sel punca mesenkimal (MSC) yang telah diproses melalui isolasi dan kultur sesuai prosedur standar. Proses validasi dimulai dengan memeriksa morfologi sel yang diisolasi dari MSC untuk menilai apakah karakteristik sel tersebut sesuai dengan ciri-ciri MSC.

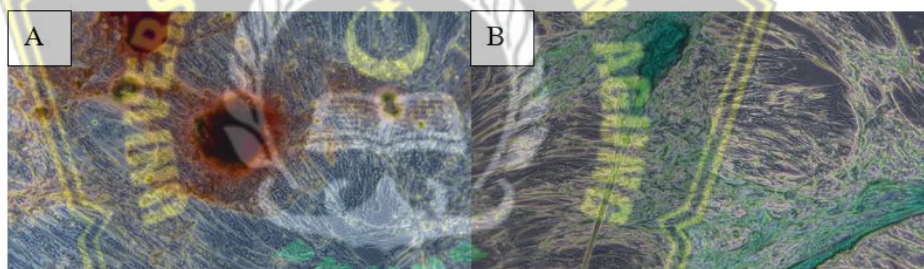
Selama tahap isolasi, populasi sel yang diperoleh menunjukkan kemampuan beradherensi pada permukaan kultur dan memiliki pola pertumbuhan yang khas. Karakterisasi awal dilakukan dengan memeriksa morfologi sel untuk memastikan bahwa sel-sel yang diisolasi mempunyai ciri-ciri yang sesuai dengan MSC. Pengamatan morfologi sel dilakukan menggunakan mikroskop cahaya pada perbesaran 100×. Gambaran morfologi sel MSC dapat dilihat pada Gambar 5.3 sebagai bukti validasi sumber SH-MSCs dalam penelitian ini.



Gambar 5.3 Morfologi khas MSC terlihat menyerupai fibroblast pada perbesaran 100x.

Gambar 5.3 menunjukkan bahwa sel hasil isolasi MSC memiliki morfologi khas fibroblast-like, dengan bentuk sel yang memanjang dan berkembang dengan cara adheren pada permukaan kultur. Karakteristik ini menunjukkan bahwa sel yang diisolasi memiliki fenotipe yang sesuai dengan MSC.

Karakterisasi sel dilanjutkan dengan evaluasi kemampuan diferensiasi MSC ke arah osteogenik dan kondrogenik. Uji ini dilakukan untuk menilai potensi diferensiasi sel hasil isolasi sebagai bagian dari validasi MSC. Hasil pengamatan diferensiasi MSC dapat dilihat pada Gambar 5.4.



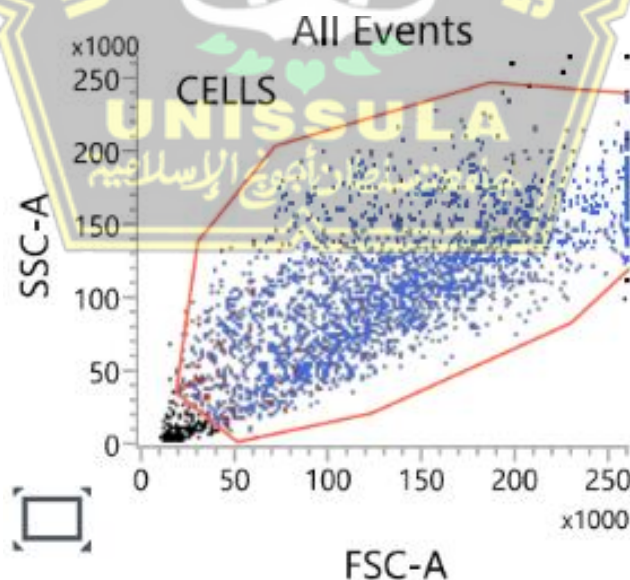
Gambar 5.4 Kemampuan diferensiasi MSCs. (A) Diferensiasi menjadi osteogenik dengan pewarnaan *Alizarin-red* pada perbesaran 200x. (B) Diferensiasi menjadi kondrosit dengan pewarnaan *Alcian Blue* pada perbesaran 100x.

Hasil Gambar 5.4 memperlihatkan kemampuan MSC hasil isolasi untuk berdiferensiasi menjadi sel osteogenik dan kondrogenik. Pada diferensiasi osteogenik (Gambar 5.4A), penggunaan pewarnaan *Alizarin Red* menunjukkan adanya deposisi kalsium yang nampak sebagai area merah yang mengindikasikan pembentukan matriks mineral, suatu ciri khas dari sel osteoblast. Pada diferensiasi kondrogenik (Gambar 5.4B),

pewarnaan *Alcian Blue* mengungkapkan akumulasi matriks proteoglikan yang terlihat sebagai area berwarna biru yang merupakan tanda diferensiasi sel menuju kondrosit.

Hasil dari diferensiasi osteogenik dan kondrogenik menyatakan bahwa MSC yang diisolasi memiliki sifat multipoten yang merupakan karakteristik utama dari sel punca mesenkimal. Validasi ini membuktikan bahwa sel yang digunakan sebagai sumber SH-MSCs dalam penelitian ini telah memenuhi kriteria biologis MSC.

Selain analisis morfologi dan kemampuan diferensiasi, dilakukan juga pengujian viabilitas dan analisis populasi sel MSC untuk menilai kualitas sel yang digunakan. Evaluasi ini dilaksanakan melalui analisis gating pada populasi sel MSC yang *viable* yang dapat dilihat pada Gambar 5.5.

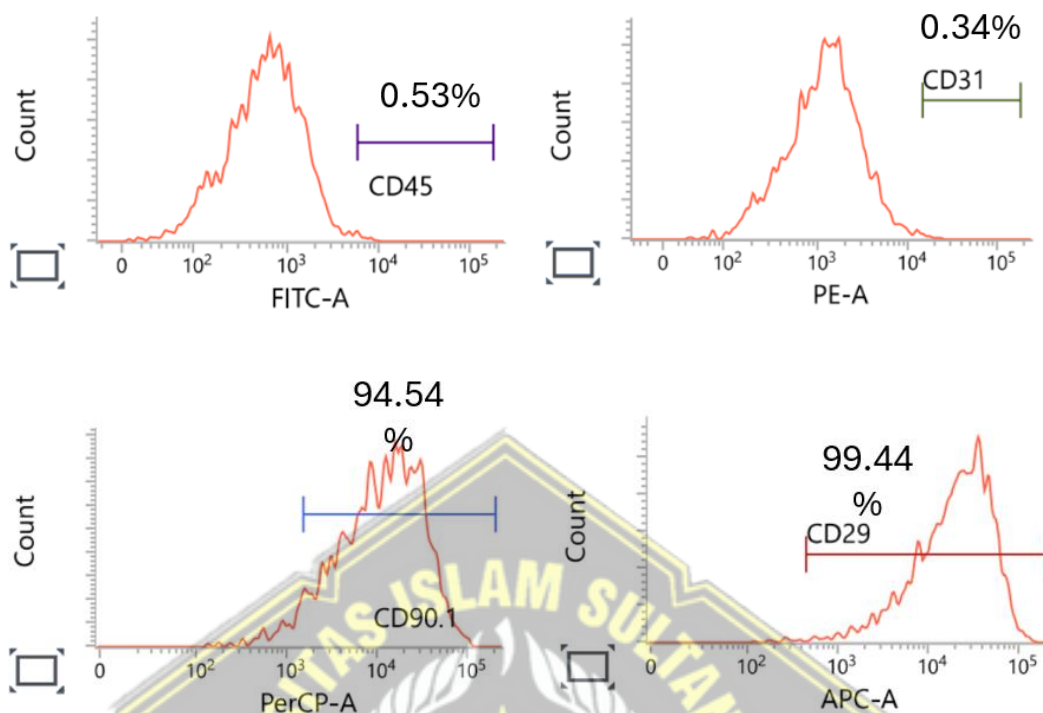


Gambar 5.5 Proses *gating* pada populasi sel MSC yang *viable*.

Setelah proses *gating* dilaksanakan untuk mengidentifikasi populasi sel MSC yang *viable*, tahap selanjutnya adalah karakterisasi imunofenotipe sel melalui *flow cytometry*. Proses ini dilakukan dengan tujuan memverifikasi bahwa sel yang diperoleh memenuhi kriteria yang sesuai dengan MSC berdasarkan ekspresi penanda permukaan sel.

Beberapa parameter yang diamati dalam analisis ini mencakup marker negatif hematopoietik dan endotelial, seperti CD45 dan CD31, serta marker positif MSC, yaitu CD90 dan CD29. Berdasarkan hasil yang diperoleh, populasi sel MSC yang diperoleh memiliki tingkat ekspresi marker negatif yang rendah dan ekspresi marker positif yang tinggi, yang mengindikasikan bahwa sel-sel ini memiliki kemurnian yang baik dan karakteristik MSC yang optimal. Temuan ini menguatkan bahwa sel yang digunakan dalam penelitian ini benar-benar memenuhi kriteria biologis sebagai MSC.





Gambar 5.6 Pemeriksaan *flow cytometry* terhadap ekspresi marker CD45, CD31, CD90, dan CD29.

Hasil analisis *flow cytometry* yang ditampilkan pada Gambar 5.6 menunjukkan bahwa populasi sel yang diisolasi memiliki pola ekspresi marker permukaan yang sesuai dengan ciri khas MSCs. Sel-sel tersebut memiliki ekspresi tinggi pada marker positif MSC, seperti CD90 dan CD29, yang masing-masing tercatat pada persentase 94,54% dan 99,44%. Sementara itu, marker non-MSC, yaitu CD45 dan CD31, memperlihatkan ekspresi yang sangat rendah, masing-masing hanya 0,53% dan 0,34%.

Profil imunofenotipe ini mengindikasikan bahwa populasi sel yang diperoleh memiliki tingkat kemurnian yang sangat tinggi sebagai MSCs dan memenuhi standar identifikasi MSCs berdasarkan ekspresi marker permukaan sel yang sesuai. Oleh karena itu, SH-MSCs yang digunakan

dalam penelitian ini telah tervalidasi secara menyeluruh, baik secara morfologis, fungsional, maupun imunofenotipik. Selanjutnya, komponen-komponen SH-MSCs yang digunakan dalam penelitian ini disajikan secara rinci dalam Tabel 5.1.

Tabel 5.1 Profil Komponen SH-MSCs

Parameter	Hasil	Standar	Metode Analisis
VEGF	321,43 pg/mL	>100 pg/mL	ELISA
IFN- γ	<i>Undetected</i>	< 50 pg/mL	ELISA
IL-10	168 pg/mL	> 100 pg/mL	ELISA

Berdasarkan informasi yang terdapat pada Tabel 5.1 mengenai analisis profil komponen SH-MSCs, dapat disimpulkan bahwa faktor pertumbuhan dan mediator imun yang terkandung dalam SH-MSCs memiliki karakteristik biologis yang mendukung potensi regeneratif serta kemampuan imunomodulasi. Kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) terdeteksi sebesar 321,43 pg/mL, angka ini melebihi nilai standar >100 pg/mL yang mengindikasikan bahwa SH-MSCs memiliki potensi dalam mendukung angiogenesis dan proses perbaikan jaringan.

Selain itu, kadar Interleukin-10 (IL-10) diukur sebesar 168 pg/mL, yang juga lebih tinggi dari nilai standar >100 pg/mL, menunjukkan adanya aktivitas antiinflamasi yang kuat. Sebaliknya interferon- γ (IFN- γ) tidak terdeteksi (*undetected*) yang sesuai dengan standar <50 pg/mL, menggambarkan rendahnya aktivitas proinflamasi dalam SH-MSCs.

Secara keseluruhan, profil komponen SH-MSCs yang diperoleh menyatakan adanya keseimbangan antara faktor-faktor pertumbuhan dan mediator imun yang berkontribusi pada efek regeneratif dan kemampuan modulasi respons inflamasi. Dengan demikian, SH-MSCs dapat diandalkan sebagai bahan intervensi dalam penelitian ini.

5.1.3 Hasil Analisis Kadar VEGF

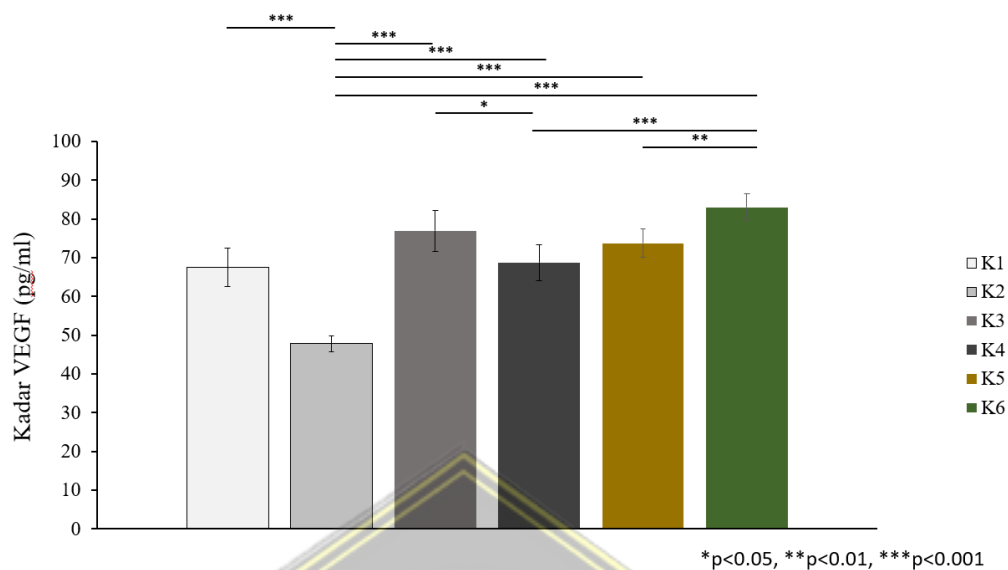
Analisis kadar VEGF dilakukan untuk mengevaluasi perubahan kadar protein yang berperan dalam proses angiogenesis dan perbaikan jaringan pada setiap kelompok perlakuan. Hasil analisis deskriptif dan uji statistik kadar VEGF antar kelompok perlakuan disajikan pada Tabel 5.2.

Tabel 5.2 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar VEGF dan Uji *One-Way ANOVA*.

Kelompok	Tikus Sehat (K1)	Kontrol Negatif (K2)	Kontrol Positif (K3)	SH-MSCs (K4)	SH-MSCs (K5)	SH-MSCs (K6)	<i>P value</i>
Kadar VEGF (ng/L)							
<i>Mean</i>	67,45	47,86	76,95	68,74	73,76	83,05	
<i>SD</i>	4,95	2,05	5,29	4,71	8,05	3,45	
<i>Shapiro-Wilk</i>	0,528	0,565	0,713	0,154	0,872	0,954	
<i>Levene Test</i>							0,117
<i>One-Way ANOVA</i>							<0,001

Keterangan:

- *Shapiro-Wilk* : Data terdistribusi normal ($p > 0,05$)
- *Levene Test* : Data homogen ($p > 0,05$)
- *One-Way ANOVA*: Terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($p > 0,05$)



Gambar 5.7 Rata-rata Kadar VEGF antar Kelompok

Berdasarkan hasil analisis deskriptif pada Tabel 5.2 dan Gambar 5.7, kadar VEGF menunjukkan perbedaan yang jelas antar kelompok. Kelompok K6 (SH-MSCs dosis 300 μ L) memiliki kadar VEGF tertinggi, diikuti oleh kelompok K5 (SH-MSCs dosis 200 μ L), dan K3 (kontrol positif) yang menerima perlakuan *Hyaluronic Acid* (HA) yang juga menunjukkan peningkatan kadar VEGF dibandingkan kelompok kontrol negatif (K2).

Peningkatan kadar VEGF ini menunjukkan bahwa pemberian SH-MSCs berpengaruh positif terhadap proses angiogenesis dan perbaikan jaringan pada model *xerosis cutis*. Kelompok kontrol negatif (K2) yang diinduksi dengan SLS 5%, memiliki kadar VEGF yang lebih rendah dibandingkan semua kelompok perlakuan lainnya.

Uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa data terdistribusi normal ($p > 0,05$), sedangkan uji homogenitas dengan *Levene's Test* menyatakan bahwa data bersifat homogen ($p > 0,05$) yang memenuhi syarat untuk dilakukan uji parametrik. Hasil uji *One-Way ANOVA* menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok ($p < 0,001$). Temuan ini mengindikasikan bahwa pemberian SH-MSCs, terutama dengan dosis lebih tinggi (K6), berperan penting dalam meningkatkan kadar VEGF pada jaringan kulit tikus model *xerosis cutis*.

Analisis lanjutan dengan uji *Post Hoc LSD* dilakukan untuk mengetahui perbedaan kadar VEGF secara spesifik antar kelompok perlakuan dan hasilnya disajikan pada Tabel 5.3.

Tabel 5.3 Hasil Uji *Post Hoc LSD* setelah Perlakuan terhadap Rata-Rata Kadar VEGF.

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6
K1	-	<0,001*	0,007*	0,693	0,062	<0,001*
K2	-	-	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
K3	-	-	-	0,018*	0,332	0,071
K4	-	-	-	-	<0,001*	0,062
K5	-	-	-	-	-	0,008*
K6	-	-	-	-	-	-

Keterangan: *Bermakna $p < 0,05$

Berdasarkan hasil uji *Post Hoc LSD* terhadap rata-rata kadar VEGF pada Tabel 5.3, terdapat perbedaan yang bermakna pada beberapa pasangan kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Kelompok K1 (tikus sehat) menunjukkan perbedaan signifikan dengan K2 (kontrol negatif), K3 (kontrol positif), dan K6 (SH-MSCs dosis 300 μL) ($p < 0,05$), namun tidak menunjukkan perbedaan signifikan dengan K4 (SH-MSCs dosis 100 μL) dan K5 (SH-MSCs dosis 200 μL) ($p > 0,05$).

Kelompok K2 (kontrol negatif) menunjukkan perbedaan signifikan dengan seluruh kelompok perlakuan lainnya, yaitu K3 (kontrol positif), K4 (SH-MSCs dosis 100 μL), K5 (SH-MSCs dosis 200 μL), dan K6 (SH-MSCs dosis 300 μL) ($p < 0,05$).

Pada kelompok K3 (kontrol positif), terdapat perbedaan signifikan dengan K4 (SH-MSCs dosis 100 μL) ($p < 0,05$), namun tidak terdapat perbedaan signifikan dengan K5 (SH-MSCs dosis 200 μL) dan K6 (SH-MSCs dosis 300 μL) ($p > 0,05$).

Kelompok K4 (SH-MSCs dosis 100 μL) menunjukkan perbedaan signifikan dengan K5 (SH-MSCs dosis 200 μL) ($p < 0,05$), namun tidak berbeda signifikan dengan K6 (SH-MSCs dosis 300 μL) ($p > 0,05$). Selanjutnya, kelompok K5 (SH-MSCs dosis 200 μL) menunjukkan perbedaan signifikan dengan K6 (SH-MSCs dosis 300 μL) ($p < 0,05$).

5.1.4 Hasil Analisis Kadar IL-10

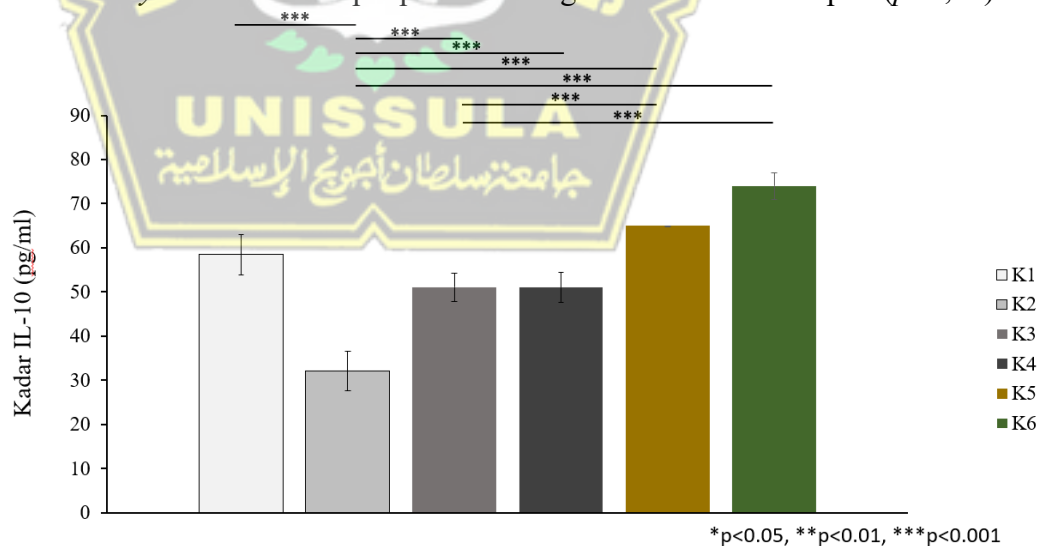
Analisis kadar IL-10 dilakukan untuk mengevaluasi perubahan kadar protein yang berperan dalam aktivitas antiinflamasi pada setiap kelompok perlakuan. Hasil analisis deskriptif dan uji statistik kadar IL-10 antar kelompok perlakuan disajikan pada Tabel 5.4.

Tabel 5.4 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar IL-10 dan Uji *One-Way ANOVA*.

Kelompok	Tikus Sehat (K1)	Kontrol Negatif (K2)	Kontrol Positif (K3)	SH- MSCs (K4)	SH- MSCs (K5)	SH- MSCs (K6)	<i>P value</i>
Kadar IL-10 (ng/L)							
<i>Mean</i>	58,49	32,05	51,10	51,00	64,97	73,99	
<i>SD</i>	4,55	4,49	3,18	3,37	8,11	3,00	
<i>Shapiro-Wilk</i>	0,215	0,993	0,575	0,618	0,592	0,062	
<i>Levene Test</i>							0,092
<i>One-Way ANOVA</i>							<0,001

Keterangan:

- *Shapiro-Wilk* : Data terdistribusi normal ($p > 0,05$)
- *Levene Test* : Data homogen ($p > 0,05$)
- *One-Way ANOVA*: Terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($p > 0,05$)



Gambar 5.8 Rata-rata Kadar IL-10 antar Kelompok.

Berdasarkan hasil uji deskriptif dan statistik pada Tabel 5.4 dan Gambar 5.8, kadar IL-10 menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok. Kelompok K6 (SH-MSCs dosis 300 μ L) memiliki kadar IL-10 tertinggi, diikuti oleh K5 (SH-MSCs dosis 200 μ L) yang menunjukkan peningkatan kadar IL-10 dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Kelompok K3 (kontrol positif) juga menunjukkan kadar IL-10 yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol negatif, namun masih lebih rendah dibandingkan kelompok SH-MSCs. Pada kelompok K2 (kontrol negatif), kadar IL-10 lebih rendah dibandingkan dengan semua kelompok lainnya yang mencerminkan penurunan ekspresi IL-10 akibat induksi *xerosis cutis*.

Hasil uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa data pada semua kelompok terdistribusi normal ($p > 0,05$). *Levene's Test* menunjukkan bahwa data bersifat homogen ($p = 0,092$) yang berarti varians antar kelompok seragam dan memenuhi asumsi untuk dilakukan uji *One-Way ANOVA*. Hasil *One-Way ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan signifikan antar kelompok ($p < 0,001$) yang mengindikasikan bahwa pemberian SH-MSCs berperan dalam meningkatkan kadar IL-10. Dosis yang lebih tinggi memberikan efek yang lebih signifikan dalam modulasi respons inflamasi.

Analisis lanjutan dengan uji *Post Hoc LSD* dilakukan untuk mengetahui perbedaan kadar IL-10 secara spesifik antar kelompok perlakuan dan hasilnya disajikan pada Tabel 5.5.

Tabel 5.5 Hasil Uji *Post Hoc* *LSD* setelah Perlakuan terhadap Rata-Rata Kadar IL-10.

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6
K1	-	<0,001*	0,022*	0,021*	0,043*	<0,001*
K2		-	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
K3			-	0,975	<0,001*	<0,001*
K4				-	<0,001*	<0,001*
K5					-	0,007*
K6						-

Keterangan: *Bermakna $p < 0,05$

Berdasarkan hasil uji *Post Hoc* *Least Significant Difference* (LSD) terhadap rata-rata kadar IL-10 pada Tabel 5.5, diketahui bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada sebagian besar pasangan kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Kelompok K1 (tikus sehat) menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan K2 (kontrol negatif), K3 (kontrol positif), K4 (SH-MSCs dosis 100 μ L), K5 (SH-MSCs dosis 200 μ L), dan K6 (SH-MSCs dosis 300 μ L) ($p < 0,05$).

Kelompok K2 (kontrol negatif) juga menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan seluruh kelompok perlakuan lainnya, yaitu K3, K4, K5, dan K6 ($p < 0,05$). Pada kelompok K3 (kontrol positif), tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan K4 (SH-MSCs dosis 100 μ L) ($p > 0,05$). Namun, kelompok K3 menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan K5 (SH-MSCs dosis 200 μ L) dan K6 (SH-MSCs dosis 300 μ L) ($p < 0,05$).

Kelompok K4 (SH-MSCs dosis 100 μ L) menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan K5 (SH-MSCs dosis 200 μ L) dan K6 (SH-MSCs dosis 300 μ L) ($p < 0,05$). Selanjutnya, kelompok K5 (SH-MSCs dosis 200 μ L) menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan K6 (SH-MSCs dosis 300 μ L) ($p < 0,05$).

5.2 Pembahasan

Induksi *xerosis cutis* pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan larutan *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) 5% yang diaplikasikan topikal pada kulit tikus. SLS adalah surfaktan yang dikenal dapat menyebabkan iritasi kulit dan kerusakan pada *barrier function* kulit, serta menyebabkan kulit menjadi kering, bersisik, dan retak. SLS sering digunakan dalam penelitian untuk memodelkan kondisi kulit kering dan inflamasi, seperti yang terjadi pada *xerosis cutis* atau dermatitis.^{19,75,81}

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa aplikasi SLS 5% secara topikal pada tikus selama sembilan hari berhasil menimbulkan perubahan pada kulit yang sesuai dengan *xerosis cutis like*. Pengamatan makroskopis menunjukkan adanya kekeringan kulit, pembentukan sisik, serta retakan pada kulit, yang semakin parah seiring berjalannya waktu. Pengamatan dermoskopis dan histologis juga mengonfirmasi adanya kerusakan pada stratum korneum, penebalan epidermis, dan gangguan pada matriks ekstraseluler yang merupakan ciri khas *xerosis cutis* akibat iritasi dari SLS. Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang mengindikasikan bahwa SLS digunakan

secara luas untuk memodelkan kerusakan kulit yang menyerupai kondisi *xerosis cutis* pada model hewan.^{75,81,91}

Xerosis cutis merupakan kondisi dermatologis yang ditandai dengan kekeringan kulit akibat gangguan struktur dan fungsi sawar kulit. Gangguan ini berkaitan dengan penurunan lipid epidermal, disorganisasi korneosit, serta rendahnya kadar *natural moisturizing factor* (NMF) yang secara fungsional menyebabkan perubahan kadar transepidermal water loss (TEWL). Peningkatan kadar TEWL mencerminkan terganggunya fungsi *barrier kulit* dan berkontribusi terhadap munculnya manifestasi klinis berupa kulit kasar, bersisik, retakan superfisial, dan pruritus.^{62,64} *Xerosis cutis like* merepresentasikan tingkat kekeringan kulit yang sedang hingga berat dan dapat direplikasi secara eksperimental pada tikus jantan galur Wistar melalui induksi topikal *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) 5%, disertai evaluasi fisiologis dan histologis kulit.^{19,62,64}

Induksi topikal SLS 5% menyebabkan ekstraksi lipid stratum korneum sehingga menurunkan kadar lipid kulit dan memicu terjadinya *xerosis cutis*. Kondisi ini selanjutnya meningkatkan kadar TEWL yang berperan sebagai sinyal awal terjadinya kerusakan sawar kulit. Gangguan *barrier* tersebut mengaktivasi *Toll-like receptor-4* (TLR4) pada keratinosit dan sel imun bawaan. Aktivasi TLR4 memicu peningkatan kadar *reactive oxygen species* (ROS) yang kemudian mengaktivasi jalur transkripsi nuclear factor-kappa B (NF-κB) sebagai mediator utama respons inflamasi. Aktivasi NF-κB menyebabkan peningkatan proporsi makrofag M1 yang bersifat proinflamasi

dan berkontribusi terhadap perburukan inflamasi lokal pada kulit. Peningkatan proporsi makrofag M1 diikuti dengan penurunan proporsi makrofag M2 yang seharusnya berperan dalam resolusi inflamasi dan regenerasi jaringan.^{19,75,81}

Ketidakseimbangan proporsi makrofag ini berdampak pada penurunan kadar *interleukin-10* (IL-10) dan kadar *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang keduanya berperan penting dalam modulasi inflamasi dan angiogenesis kulit.⁸²⁻⁸⁵ Induksi *xerosis cutis* menggunakan SLS terbukti efektif, karena berhasil menghasilkan perubahan pada kulit yang mencerminkan gejala dari *xerosis cutis* yang dapat digunakan untuk menilai efektivitas intervensi terapeutik, seperti pemberian *Secretome Hypoxia-MSCs* (SH-MSCs).

VEGF merupakan faktor pertumbuhan utama yang berperan dalam proses angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru. Faktor ini memiliki peranan penting dalam penyembuhan luka dan perbaikan jaringan karena meningkatkan aliran darah ke area yang mengalami cedera sehingga suplai oksigen serta nutrisi yang dibutuhkan untuk proses pemulihan dapat terpenuhi.^{26,27} Dalam penelitian ini, kadar VEGF digunakan untuk mengukur kemampuan SH-MSCs dalam mendukung angiogenesis dan perbaikan jaringan pada model *xerosis cutis*.

Pada penelitian ini, induksi SLS 5% terbukti menurunkan kadar VEGF. Hal ini terlihat dari perbandingan kelompok sehat (K1) dengan kontrol negatif (K2), di mana rerata kadar VEGF pada K1 sebesar $67,45 \pm 4,95$ ng/L sedangkan pada K2 turun menjadi $47,86 \pm 2,05$ ng/L. Perbedaan ini menunjukkan bahwa

induksi *xerosis cutis like* memberikan dampak terhadap mediator angiogenesis/perbaikan jaringan. Selanjutnya, berdasarkan uji post hoc (Tabel 5.3), pemberian SH-MSCs terbukti berefek meningkatkan VEGF karena seluruh kelompok perlakuan berbeda sangat bermakna dibanding K2, yaitu K2 vs K4 $<0,001$; K2 vs K5 $<0,001$; dan K2 vs K6 $<0,001$. Menariknya, kelompok K4 (SH-MSCs 100 μ L) tidak berbeda bermakna dengan kelompok sehat K1 (K1 vs K4 $>0,05$) sehingga kadar VEGF pada K4 dapat dianggap sudah mendekati/ setara kondisi normal.

Berdasarkan hasil Tabel 5.2 dan Gambar 5.7, rerata kadar VEGF tertinggi terdapat pada K6 (SH-MSCs 300 μ L), diikuti K3 (kontrol positif), kemudian K5 (SH-MSCs 200 μ L) dan K4 (SH-MSCs 100 μ L), sedangkan K2 merupakan yang terendah. Secara deskriptif urutan rerata VEGF adalah $K6 > K3 > K5 > K4 \approx K1 > K2$. Namun, hasil *post hoc* menunjukkan bahwa perbedaan utama yang konsisten adalah antara K2 dengan seluruh kelompok SH-MSCs ($p < 0,001$), sedangkan K1 dan K4 tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$) sehingga K4 dapat dipahami sebagai dosis yang sudah menormalkan VEGF mendekati kelompok sehat.

Pada analisis post hoc LSD (Tabel 5.3), perbandingan antar dosis menunjukkan bahwa K4 vs K5 bermakna ($p < 0,001$) dan K5 vs K6 bermakna ($p = 0,008$), sedangkan K4 vs K6 tidak bermakna ($p > 0,05$). Temuan ini menandakan adanya kecenderungan peningkatan VEGF seiring peningkatan dosis, tetapi tidak semua pasangan dosis menunjukkan perbedaan statistik. Selain itu, kelompok kontrol positif (K3) tidak berbeda bermakna dengan K5

dan K6 ($p>0,05$), namun berbeda bermakna dengan K4 ($p<0,05$), sehingga efek SH-MSCs dosis 200–300 μL terhadap VEGF sebanding dengan kontrol positif pada penelitian ini.

Penemuan ini sejalan dengan penelitian oleh Yang *et al.* (2023) yang menunjukkan bahwa MSC hipoksia meningkatkan kadar VEGF dan memperbaiki jaringan, khususnya kartilago, melalui peningkatan angiogenesis. Peningkatan kadar VEGF ini mengindikasikan bahwa pemberian SH-MSCs dapat meningkatkan proses angiogenesis yang sangat penting dalam memperbaiki kerusakan kulit yang disebabkan oleh SLS.²¹

IL-10 adalah sitokin antiinflamasi yang berperan penting dalam mengatur respons imun dan mengurangi peradangan. IL-10 menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IFN- γ , serta mengatur aktivitas sel imun untuk mencegah kerusakan jaringan akibat reaksi imun yang berlebihan.^{22,56,84} Dalam konteks penelitian ini, kadar IL-10 digunakan untuk menilai kemampuan SH-MSCs dalam mengurangi peradangan pada model *xerosis cutis*.

Berdasarkan hasil Tabel 5.4 dan Gambar 5.8, kelompok K6 (SH-MSCs dosis 300 μL) menunjukkan kadar IL-10 tertinggi, diikuti oleh K5 (SH-MSCs dosis 200 μL). Peningkatan kadar IL-10 pada kelompok-kelompok yang mendapat perlakuan SH-MSCs menunjukkan bahwa SH-MSCs berperan dalam mengurangi peradangan dengan meningkatkan produksi IL-10 yang mendukung proses penyembuhan kulit.^{22,83,84}

Induksi *xerosis cutis like* dengan SLS 5% juga berdampak pada penurunan mediator antiinflamasi. Hal ini terlihat dari rerata kadar IL-10 pada K1 (tikus sehat) sebesar $58,49 \pm 4,55$ ng/L, sedangkan pada K2 (kontrol negatif) turun menjadi $32,05 \pm 4,49$ ng/L yang menunjukkan bahwa induksi SLS menurunkan IL-10 dan mendukung terbentuknya kondisi inflamasi pada model. Secara statistik, uji *One-Way ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan kadar IL-10 yang signifikan antar kelompok ($p < 0,001$).

Selanjutnya, berdasarkan uji *Post Hoc LSD* (Tabel 5.5), kelompok K2 berbeda sangat bermakna dengan K3, K4, K5, dan K6 (seluruhnya $p < 0,001$). Perbedaan yang sangat bermakna antara K2 dengan kelompok SH-MSCs (K4, K5, K6) menunjukkan bahwa pemberian SH-MSCs (dosis 100–300 μ L) berefek meningkatkan kadar IL-10 dibanding kontrol negatif.

Kadar IL-10 pada K4 secara deskriptif $51,00 \pm 3,37$ ng/L dan pada *post hoc* tidak berbeda bermakna dengan kontrol positif K3 ($p = 0,975$; $p > 0,05$), namun berbeda sangat bermakna dengan K5 dan K6 (keduanya $p < 0,001$). Ini menunjukkan bahwa dosis 100 μ L sudah memberikan perbaikan IL-10 dibanding K2, tetapi peningkatan IL-10 yang lebih tinggi terlihat pada dosis 200–300 μ L. Selain itu, perbandingan antar dosis menunjukkan pola dosis–respons, di mana K5 berbeda bermakna dengan K6 ($p = 0,007$). Dengan demikian, peningkatan IL-10 paling tinggi terdapat pada K6 ($73,99 \pm 3,00$ ng/L), diikuti K5 ($64,97 \pm 8,11$ ng/L), sedangkan K2 tetap yang terendah.

Penemuan ini sejalan dengan penelitian oleh Dirja *et al.* (2024) yang menyebutkan bahwa pemberian SH-MSCs dapat meningkatkan kadar IL-10 secara dosis-dependen yang mendukung perbaikan jaringan dalam proses inflamasi kulit.²² Selain itu, penelitian oleh Sazli *et al.* (2023) juga menyatakan bahwa pemberian *secretome* MSC hipoksia dalam dosis tinggi (300 μ L) dapat meningkatkan kadar IL-10 yang berperan penting dalam modulasi respons inflamasi dan perbaikan jaringan.¹⁵

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa SH-MSCs memiliki potensi dalam meningkatkan kadar VEGF dan IL-10 yang berperan penting dalam angiogenesis dan pengurangan peradangan pada model *xerosis cutis*. Pemberian SH-MSCs dosis tinggi (K6) memberikan efek yang paling signifikan dalam meningkatkan kadar VEGF dan IL-10 yang mendukung perbaikan jaringan kulit dan modulasi respons inflamasi.

Teori yang ada dalam literatur mendukung temuan ini. VEGF dikenal sebagai faktor yang penting dalam pembentukan pembuluh darah baru, yang dapat membantu memperbaiki kerusakan jaringan akibat *xerosis cutis*.^{55,85} Selain itu, IL-10 sebagai sitokin antiinflamasi memiliki peran krusial dalam mengatur respons imun dan mengurangi peradangan, yang juga mendukung proses penyembuhan kulit.^{22,83,84}

Dengan demikian, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa SH-MSCs dapat menjadi terapi potensial untuk mengatasi masalah kulit seperti *xerosis cutis* dengan memperbaiki fungsi *barrier* kulit melalui peningkatan angiogenesis dan pengurangan peradangan.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

1. Pemberian injeksi intradermal *secretome hypoxia-mesenchymal stem cells* (SH-MSCs) berpengaruh terhadap kadar VEGF dan IL-10 pada jaringan kulit tikus jantan galur Wistar model *xerosis cutis like*.
2. Pemberian injeksi intradermal SH-MSCs pada tikus jantan galur Wistar model *xerosis cutis like* meningkatkan kadar VEGF secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif.
3. Pemberian injeksi intradermal SH-MSCs pada tikus jantan galur Wistar model *xerosis cutis like* meningkatkan kadar IL-10 secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif.
4. Kelompok perlakuan K6 (SH-MSCs dosis 300 μ L) menunjukkan rerata kadar VEGF dan IL-10 tertinggi dibandingkan kelompok perlakuan lainnya pada tikus jantan galur Wistar model *xerosis cutis like*.

6.2 Saran

1. Penelitian lebih lanjut disarankan untuk mengeksplorasi penggunaan biomarker tambahan yang berkaitan dengan fungsi penghalang kulit, proses inflamasi, regenerasi jaringan, dan respon terhadap stres oksidatif. Biomarker seperti filaggrin, loricrin, MMPs, dan sitokin inflamasi dapat membantu memberikan gambaran yang lebih mendalam tentang mekanisme perbaikan kulit yang terlibat dalam proses terapi dengan SH-MSCs.

2. Penyelidikan lanjutan mengenai terapi SH-MSCs dapat memperluas evaluasi dengan menggunakan model klinis yang lebih realistis, seperti tes pada kulit manusia atau galur tikus lain yang lebih variatif untuk memastikan aplikasi SH-MSCs sebagai intervensi terapeutik yang lebih luas dan untuk mendalami efek jangka panjang dari terapi ini.
3. Peningkatan pengukuran efek terapeutik pada fungsi sawar kulit, seperti *transepidermal water loss* (TEWL) dan hidrasi stratum korneum, disarankan untuk dilakukan secara berkesinambungan agar dapat memonitor perubahan dinamika kondisi kulit secara lebih mendalam, seiring dengan perubahan parameter biomarker.
4. Mengingat peran SH-MSCs dalam modulasi respons inflamasi, penelitian mendatang dapat mempertimbangkan untuk meneliti lebih lanjut pengaruh SH-MSCs pada reaksi imun lebih lanjut, serta potensi aplikasi dalam penyakit kulit inflamasi lainnya, seperti dermatitis atopik dan psoriasis, untuk melihat sejauh mana manfaat terapeutik ini dapat diterapkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tominaga M, Takamori K. Peripheral itch sensitization in atopic dermatitis. Vol. 71, Allergology International. Japanese Society of Allergology; 2022. p. 265–77.
2. Szabó K, Bolla BS, Erdei L, Balogh F, Kemény L. Are the Cutaneous Microbiota a Guardian of the Skin's Physical Barrier? The Intricate Relationship between Skin Microbes and Barrier Integrity. Vol. 24, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
3. Amin R, Lechner A, Vogt A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Molecular characterization of xerosis cutis: A systematic review. PLoS One. 2021 Dec 1;16(12 December).
4. Damayanti, Putri N, Triesayuningtyas DC, Firdausi H, Astindari, Indranarum T, et al. The correlation between comorbid factors and xerosis cutis in elderly. Journal of Pakistan Association of Dermatologists. 2023;
5. Görög A, Bánvölgyi A, Holló P. Characteristics of the aging skin, xerosis cutis and its complications. Developments in Health Sciences. 2022 Jul 5;4(4):77–80.
6. Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, Kerscher M, Itschert G, Dippel M, et al. Diagnosis and treatment of xerosis cutis – a position paper. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2019 Nov 18;17(S7):3–33.
7. Luengas-Martinez A, Hardman-Smart J, Paus R, Young HS. Vascular endothelial growth factor-A as a promising therapeutic target for the management of psoriasis. Exp Dermatol [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 May 16];29(8):687–98. Available from: /doi/pdf/10.1111/exd.14151
8. Steen EH, Wang X, Balaji S, Butte MJ, Bollyky PL, Keswani SG. The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis. Adv Wound Care (New Rochelle) [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 May 16];9(4):184. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7047112/>

9. Ha NG, Kim SL, Lee SH, Lee WJ. A novel hydrogel-based moisturizing cream composed of hyaluronic acid for patients with xerosis: An intraindividual comparative analysis. *Skin Research and Technology*. 2023 Nov 1;29(11).
10. Lacarrubba F, Verzi AE, Dinotta F, Micali G. 10% urea cream in senile xerosis: Clinical and instrumental evaluation. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Apr 1;20(S1):5–8.
11. Raghav A, Khan ZA, Upadhyay VK, Tripathi P, Gautam KA, Mishra BK, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Exhibit Promising Potential for Treating SARS-CoV-2-Infected Patients. *Cells*. 2021 Mar 7;10(3):587.
12. Zhang Y, Zhang X, Zhang H, Song P, Pan W, Xu P, et al. Mesenchymal Stem Cells Derived Extracellular Vesicles Alleviate Traumatic Hemorrhagic Shock Induced Hepatic Injury via IL-10/PTPN22-Mediated M2 Kupffer Cell Polarization. *Front Immunol*. 2022 Jan 12;12.
13. Zhao H, Li Z, Wang Y, Zhou K, Li H, Bi S, et al. Bioengineered MSC-derived exosomes in skin wound repair and regeneration. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2023 [cited 2025 May 16];11:1029671. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10009159/>
14. Liu J, Yan Z, Yang F, Huang Y, Yu Y, Zhou L, et al. Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Accelerate Cutaneous Wound Healing by Enhancing Angiogenesis through Delivering Angiopoietin-2. *Stem Cell Rev Rep*. 2021 Apr 1;17(2):305–17.
15. Sazli BI, Lindarto D, Hasan R, Putra A, Pranoto A, Sembiring RJ, et al. Secretome of Hypoxia-Preconditioned Mesenchymal Stem Cells Enhance Angiogenesis in Diabetic Rats with Peripheral Artery Disease. *Medical Archives*. 2023;77(2):90–6.
16. Zheng S, Gao Y, Chen K, Liu Y, Xia N, Fang F. A Robust and Highly Efficient Approach for Isolation of Mesenchymal Stem Cells From Wharton's Jelly for Tissue Repair. *Cell Transplant*. 2022 Mar 1;31.
17. Cheng C, Chen X, Wang Y, Cheng W, Zuo X, Tang W, et al. MSCs-derived exosomes attenuate ischemia-reperfusion brain injury and inhibit microglia apoptosis might via exosomal miR-26a-5p mediated suppression of CDK6. *Molecular Medicine*. 2021 Dec 1;27(1).

18. Zhang S, Chen L, Zhang G, Zhang B. Umbilical cord-matrix stem cells induce the functional restoration of vascular endothelial cells and enhance skin wound healing in diabetic mice via the polarized macrophages. *Stem Cell Res Ther.* 2020 Jan 28;11(1).
19. Malewicz-Oeck NM, Zhang Z, Shimada SG, LaMotte RH. Itch and Pain Behaviors in Irritant Contact Dermatitis Produced by Sodium Lauryl Sulfate in Mice. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 1;25(14).
20. Kwon JW, Savitri C, An B, Yang SW, Park K. Mesenchymal stem cell-derived secretomes-enriched alginate/ extracellular matrix hydrogel patch accelerates skin wound healing. *Biomater Res.* 2023 Feb 9;27(1).
21. Yang Y, Wu Y, Yang D, Neo SH, Kadir ND, Goh D, et al. Secretive derived from hypoxia preconditioned mesenchymal stem cells promote cartilage regeneration and mitigate joint inflammation via extracellular vesicles. *Bioact Mater* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Jul 31];27:98. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10063382/>
22. Dirja BT, Wardoyo EH, Putra A, Amalina ND. Enhanced Third Degree Burn Wound Healing by Hypoxic Mesenchymal Stem Cells' Secretome: IL-10 Upregulation and TNF- α /PGE2 Suppression. *Trends in Sciences.* 2024 Oct 1;21(10).
23. Dirja BT, Putra A, Amalina ND. Mesenchymal stem cell-derived secretome accelerates third-degree burn wound healing: Effects on proliferation, angiogenesis, and fibrosis regulation. *Narra J.* 2025 May 19;5(2):e1828.
24. Stanca Melincovici C, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol* [Internet]. 2018 [cited 2025 May 16];59(2):455–67. Available from: <http://www.rjme.ro/>
25. Patel SA, Nilsson MB, Le X, Cascone T, Jain RK, Heymach J V. Molecular Mechanisms and Future Implications of VEGF/VEGFR in Cancer Therapy. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 May 16];29(1):30. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10274152/>
26. Guo X, Yi H, Li TC, Wang Y, Wang H, Chen X. Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Embryo Implantation: Clinical Implications. *Biomolecules* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 May

- 16];11(2):253. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7916576/>
27. Di Stasi R, De Rosa L, D'Andrea LD. Structure-Based Design of Peptides Targeting VEGF/VEGFRs. *Pharmaceuticals* 2023, Vol 16, Page 851 [Internet]. 2023 Jun 7 [cited 2025 May 16];16(6):851. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/6/851/htm>
 28. Wang X, Bove AM, Simone G, Ma B. Molecular Bases of VEGFR-2-Mediated Physiological Function and Pathological Role. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2020 Nov 16 [cited 2025 May 16];8:599281. Available from: www.frontiersin.org
 29. Keren A, Bertolini M, Keren Y, Ullmann Y, Paus R, Gilhar A. Human organ rejuvenation by VEGF-A: Lessons from the skin. *Sci Adv* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 May 16];8(25):eabm6756. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9232104/>
 30. Evans CE, Iruela-Arispe ML, Zhao YY. Mechanisms of Endothelial Regeneration and Vascular Repair and Their Application to Regenerative Medicine. *Am J Pathol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 May 16];191(1):52–65. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002944020304557>
 31. Mamun AAl, Shao C, Geng P, Wang S, Xiao J. Recent advances in molecular mechanisms of skin wound healing and its treatments. *Front Immunol*. 2024 May 21;15:1395479.
 32. Belvedere R, Novizio N, Morello S, Petrella A. The combination of mesoglycan and VEGF promotes skin wound repair by enhancing the activation of endothelial cells and fibroblasts and their cross-talk. *Sci Rep* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 May 16];12(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-15227-1>
 33. Lee HJ, Hong YJ, Kim M. Angiogenesis in Chronic Inflammatory Skin Disorders. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol 22, Page 12035 [Internet]. 2021 Nov 7 [cited 2025 May 16];22(21):12035. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/21/12035/htm>
 34. Steffy Katherin, Ahmed Asma, Srivatsava Sruthi, Mukhopadhyay S. An Insight into the Role of IL-10 and Foamy Macrophages in Infectious Diseases. *The Journal of Immunology* [Internet]. 2024 Dec 15 [cited 2025

- May 16];213(12):1729–37. Available from: <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.2400033>
35. Porro C, Cianciulli A, Panaro MA. The Regulatory Role of IL-10 in Neurodegenerative Diseases. *Biomolecules* 2020, Vol 10, Page 1017 [Internet]. 2020 Jul 9 [cited 2025 May 16];10(7):1017. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/10/7/1017/htm>
 36. Weiss E, Mamelak AJ, La Morgia S, Wang B, Feliciani C, Tulli A, et al. The role of interleukin 10 in the pathogenesis and potential treatment of skin diseases. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2004 [cited 2025 May 16];50(5):657–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15097948/>
 37. Ouyang W, O'Garra A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from Basic Science to Clinical Translation. *Immunity* [Internet]. 2019 Apr 16 [cited 2025 May 16];50(4):871–91. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761319301372?utm_source=chatgpt.com#fig4
 38. Singampalli KL, Balaji S, Wang X, Parikh UM, Kaul A, Gilley J, et al. The Role of an IL-10/Hyaluronan Axis in Dermal Wound Healing. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Jul 17;8:561887.
 39. Uttarkar S, Brembilla NC, Boehncke WH. Regulatory cells in the skin: Pathophysiologic role and potential targets for anti-inflammatory therapies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2025 May 16];143(4):1302–10. Available from: <https://www.jacionline.org/action/showFullText?pii=S0091674919300363>
 40. Lee D, Jo MG, Min KY, Choi MY, kim YM, Kim HS, et al. IL-10+ regulatory B cells mitigate atopic dermatitis by suppressing eosinophil activation. *Sci Rep* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 May 16];14(1):1–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-68660-9>
 41. Chambers ES, Vukmanovic-Stejić M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2025 May 16];160(2):116. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7218662/>
 42. Choi EH. Aging of the skin barrier. *Clin Dermatol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 May 16];37(4):336–45. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X19300768>

43. Mahmoud NN, Hamad K, Al Shibitini A, Juma S, Sharifi S, Gould L, et al. Investigating Inflammatory Markers in Wound Healing: Understanding Implications and Identifying Artifacts. *ACS Pharmacol Transl Sci* [Internet]. 2024 Jan 12 [cited 2025 May 16];7(1):18. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10789122/>
44. Pittenger MF, Discher DE, Péault BM, Phinney DG, Hare JM, Caplan AI. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *npj Regenerative Medicine* 2019 4:1 [Internet]. 2019 Dec 2 [cited 2025 May 16];4(1):1–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41536-019-0083-6>
45. Phinney DG, Pittenger MF. Concise Review: MSC-Derived Exosomes for Cell-Free Therapy. *Stem Cells* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 May 16];35(4):851–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28294454/>
46. Abdulmalek OAAY, Husain KH, AlKhalifa HKAA, Alturani MMAB, Butler AE, Moin ASM. Therapeutic Applications of Stem Cell-Derived Exosomes. *International Journal of Molecular Sciences* 2024, Vol 25, Page 3562 [Internet]. 2024 Mar 21 [cited 2025 May 16];25(6):3562. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/6/3562/htm>
47. Roszkowski S. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes for regenerative medicine applications. *Clin Exp Med* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 May 16];24(1):46. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10907468/>
48. Narsa AC, Suhandi C, Afidika J, Ghaliya S, Elamin KM, Wathoni N. A Comprehensive Review of the Strategies to Reduce Retinoid-Induced Skin Irritation in Topical Formulation. *Dermatol Res Pract* [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 31];2024:5551774. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11344648/>
49. Zare S, Jafarzadeh A, Zare S, Shamloo A. Exploring the dermatological applications of human mesenchymal stem cell secretome: a comprehensive review. *Stem Cell Research and Therapy* [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2025 Jul 31];16(1):1–17. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13287-025-04311-8>
50. Liu J, Yan Z, Yang F, Huang Y, Yu Y, Zhou L, et al. Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Accelerate Cutaneous

Wound Healing by Enhancing Angiogenesis through Delivering Angiopoietin-2. *Stem Cell Rev Rep* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 May 16];17(2):305–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32613452/>

51. Toghiani R, Azimian Zavareh V, Najafi H, Mirian M, Azarpira N, Abolmaali SS, et al. Hypoxia-preconditioned WJ-MSC spheroid-derived exosomes delivering miR-210 for renal cell restoration in hypoxia-reoxygenation injury. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 May 16];15(1):240. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11289969/>
52. Pulido-Escribano V, Torrecillas-Baena B, Camacho-Cardenosa M, Dorado G, Gálvez-Moreno MÁ, Casado-Díaz A. Role of hypoxia preconditioning in therapeutic potential of mesenchymal stem-cell-derived extracellular vesicles. *World J Stem Cells* [Internet]. 2022 [cited 2025 May 16];14(7):453. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9350626/>
53. Sazli BI, Lindarto D, Hasan R, Putra A, Pranoto A, Sembiring RJ, et al. Secretome of Hypoxia-Preconditioned Mesenchymal Stem Cells Enhance Angiogenesis in Diabetic Rats with Peripheral Artery Disease. *Medical Archives* [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 31];77(2):90–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37260802/>
54. Quade M, Münch P, Lode A, Duin S, Vater C, Gabrielyan A, et al. The Secretome of Hypoxia Conditioned hMSC Loaded in a Central Depot Induces Chemotaxis and Angiogenesis in a Biomimetic Mineralized Collagen Bone Replacement Material. *Adv Healthc Mater*. 2020 Jan 1;9(2).
55. Sunarto H, Trisnadi S, Putra A, Anna Chalimah Sa N, Tjipta A. The Role of Hypoxic Mesenchymal Stem Cells Conditioned Medium in Increasing Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF) Levels and Collagen Synthesis to Accelerate Wound Healing. Vol. 11, *Indones. J. Cancer Chemoprevent*. 2020.
56. Kustyah AR, Fatimah N, Rizkiyani EM, Ramadhanti OW, Ayu D, Istiqomah F, et al. Hypoxia Precondition Enhance the Therapeutic Effects of Mesenchymal Stem Cells via regulating TGF- β 1 and IL-10 serial expression in Skin Excision Rat Models. Vol. 1, *International Journal of Cell and Biomedical Science*. 2022.

57. Arfianti A, Ulfah, Hutabarat LS, Ivana AG, Budiarti AD, Sahara NS, et al. Hypoxia modulates the secretion of growth factors of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells. *BioMedicine (Taiwan)*. 2023;13(3):49–56.
58. Lai P, Chen X, Guo L, Wang Y, Liu X, Liu Y, et al. A potent immunomodulatory role of exosomes derived from mesenchymal stromal cells in preventing cGVHD. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2018 Dec 7 [cited 2025 May 16];11(1):135. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6286548/>
59. An T, Li D, Wang N, Ma F, Li T, He N, et al. Mechanisms and potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes for treating radiation-induced intestinal injury. *Extracellular Vesicle* [Internet]. 2025 Jun 1 [cited 2025 May 16];5:100078. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2773041725000149>
60. Ha DH, Kim HK, Lee J, Kwon HH, Park GH, Yang SH, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration. *Cells* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 May 16];9(5):1157. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7290908/>
61. Narauskaitė D, Vydmantaitė G, Rusteikaitė J, Sampath R, Rudaitytė A, Stašytė G, et al. Extracellular Vesicles in Skin Wound Healing. *Pharmaceutics* 2021, Vol 14, Page 811 [Internet]. 2021 Aug 18 [cited 2025 May 16];14(8):811. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/8/811/htm>
62. Moniaga CS, Tominaga M, Takamori K. Mechanisms and management of itch in dry skin. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jan 1;100(1):10–21.
63. Gade A, Matin T, Rubenstein R. Xeroderma. *Dermatology Therapy* [Internet]. 2023 Oct 29 [cited 2025 May 16];621–621. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565884/>
64. Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, Kerscher M, Itschert G, Dippel M, et al. Diagnosis and treatment of xerosis cutis – a position paper. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2025 May 16];17(S7):3–33. Available from: [/doi/pdf/10.1111/ddg.13906](https://doi.org/10.1111/ddg.13906)
65. Yao D, Gong X, Ma Y, Gong T, Wang G. The prevalence and interventions of xerosis cutis among older adults: A systematic review and meta-analysis.

- Geriatr Nurs (Minneap) [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 May 16];54:219–28. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0197457223002422>
66. Völzer B, El Genedy-Kalyoncu M, Fastner A, Tomova-Simitchieva T, Neumann K, Sill J, et al. Prevalence and associations of xerosis cutis, incontinence-associated dermatitis, skin tears, pressure ulcers, and intertrigo in aged nursing home residents: A representative prevalence study. *Int J Nurs Stud* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 May 16];141. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36898269/>
 67. Yusharyahya SN, Legiawati L, Sularsito A, Dwi N, Departemen S, Kulit IK, et al. Profil Pasien Pruritus Di Poliklinik Kulit Dan Kelamin Divisi Dermatologi Geriatri RSCM Jakarta Tahun 2008-2013. 2017;44(3).
 68. Fluhr JW, Alexis AF, Andriessen A, Ferero Barrios OL, Bjerring P, Foley P, et al. A global perspective on the treatment and maintenance of mature skin using gentle cleansers and moisturizers. *Int J Dermatol* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 May 16];63(12):1676. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11589012/>
 69. Samadi A, Yazdanparast T, Shamsipour M, Hassanzadeh H, Hashemi Orimi M, Firooz R, et al. Stratum corneum hydration in healthy adult humans according to the skin area, age and sex: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 May 16];36(10):1713–21. Available from: [/doi/pdf/10.1111/jdv.18297](https://doi.org/10.1111/jdv.18297)
 70. Çetinarslan T, Kümper L, Fölster-Holst R. The immunological and structural epidermal barrier dysfunction and skin microbiome in atopic dermatitis-an update. *Front Mol Biosci*. 2023 Aug 16;10:1159404.
 71. Guenther L, Lynde CW, Andriessen A, Barankin B, Goldstein E, Skotnicki SP, et al. Pathway to dry skin prevention and treatment. *J Cutan Med Surg*. 2012 Jan;16(1):23–31.
 72. Belvedere R, Novizio N, Morello S, Petrella A. The combination of mesoglycan and VEGF promotes skin wound repair by enhancing the activation of endothelial cells and fibroblasts and their cross-talk. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).

73. Bocheva GS, Slominski RM, Slominski AT. Immunological Aspects of Skin Aging in Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol 22, Page 5729 [Internet]. 2021 May 27 [cited 2025 May 16];22(11):5729. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/11/5729/htm>
74. Singh K, Misra DP. Interleukin-10: Role in arterial wall homeostasis and dampening of inflammation in Takayasu arteritis. Vol. 26, *International Journal of Rheumatic Diseases*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 1663–6.
75. Heetfeld. Skin sensitivity to sodium lauryl sulfate is independent of atopic diseases. *British Journal of Dermatology*. 2020;183(ppe7):139–45.
76. Ford ZK, Kirry AJ, Davidson S. Acetone–Ether–Water Mouse Model of Persistent Itch Fully Resolves Without Latent Pruritic or Cross-Modality Priming. *Dermatopathology* [Internet]. 2025 Feb 11 [cited 2025 May 17];12(1):5. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11861841/>
77. Barcelos RCS, de Mello-Sampayo C, Antoniazzi CTD, Segat HJ, Silva H, Veit JC, et al. Oral supplementation with fish oil reduces dryness and pruritus in the acetone-induced dry skin rat model. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 May 17];79(3):298–304. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0923181115300207>
78. Gade A, Matin T, Rubenstein R. Xeroderma. *Dermatology Therapy* [Internet]. 2023 Oct 29 [cited 2025 May 17];621–621. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565884/>
79. Amin R, Lechner A, Vogt A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Molecular characterization of xerosis cutis: A systematic review. *PLoS One*. 2021 Dec 16;16(12):e0261253.
80. Noguchi A, Tominaga M, Ko KC, Matsuda H, Suga Y, Ogawa H, et al. Topical Application of Tenshino-SoftgelTM Reduces Epidermal Nerve Fiber Density in a Chronic Dry Skin Model Mouse. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. 2015;05(04):254–61.
81. Leoty-Okombi S, Gillaizeau F, Leuillet S, Douillard B, Fresne-Languille S Le, Carton T, et al. Effect of sodium lauryl sulfate (SIs) applied as a patch on

- human skin physiology and its microbiota. *Cosmetics*. 2021 Mar 1;8(1):1–12.
82. Wise LM, Stuart GS, Jones NC, Fleming SB, Mercer AA. Orf virus IL-10 and VEGF-E act synergistically to enhance healing of cutaneous wounds in mice. *J Clin Med*. 2020 Apr 1;9(4).
 83. Short WD, Steen E, Kaul A, Wang X, Olutoye OO, Vangapandu H V., et al. IL-10 promotes endothelial progenitor cell infiltration and wound healing via STAT3. *FASEB Journal*. 2022 Jul 1;36(7).
 84. Huynh T, Reed C, Blackwell Z, Phelps P, Herrera LCP, Almodovar J, et al. Local IL-10 delivery modulates the immune response and enhances repair of volumetric muscle loss muscle injury. *Sci Rep*. 2023 Dec 1;13(1).
 85. Memis F, Kandefer MY, Aydin S, Dalva K, Toprak SK. Evaluation of Interleukin-10, Vascular Endothelial Growth Factor Levels, and Bone Marrow Parameters in Multiple Myeloma Patients at Diagnosis and After Treatment. *Diagnostics*. 2025 Jul 1;15(13).
 86. Qu Q, Liu L, Wang L, Cui Y, Liu C, Jing X, et al. Exosomes derived from hypoxic mesenchymal stem cells restore ovarian function by enhancing angiogenesis. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 May 16];15(1):496. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11663355/>
 87. Lusiana. Pengaruh Pemberian Secretome Hypoxia Mesenchymal Stem cells Terhadap Ekspresi IL-10 dan STAT3 (Studi Eksperimental In Vivo pada Tikus Betina Galur Wistar Model Polycystic Ovary Syndrome). Universitas Islam Agung Semarang; 2023.
 88. Gilhar A, Reich K, Keren A, Kabashima K, Steinhoff M, Paus R. Mouse models of atopic dermatitis: a critical reappraisal. *Exp Dermatol*. 2021 Mar 1;30(3):319–36.
 89. Ishak S, Chorunissa R, Agystiawan, Purnama Y. Metodologi Penelitian Kesehatan. Bahri S, editor. Kota Bandung: Media Sains Indonesia; 2023. viii–263.
 90. Sommer R, Augustin M, da Silva N, von Stölpnagel CC. Development and validation of an outcome instrument measuring dry skin – the Xerosis Area

and Severity Index (XASI). Vol. 36, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. e70–2.

91. Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, Kerscher M, Itschert G, Dippel M, et al. Diagnosis and treatment of xerosis cutis – a position paper. JDDG - Journal of the German Society of Dermatology. 2019 Nov 1;17(S7):3–33.
92. Zhanmu O, Yang X, Gong H, Li X. Paraffin-embedding for large volume bio-tissue. Sci Rep. 2020 Dec 1;10(1).
93. Al-Sabawy HB, Rahawi AM, Al-Mahmood SS. Standard techniques for formalin-fixed paraffin-embedded tissue: A Pathologist's perspective. Iraqi Journal of Veterinary Sciences. 2021;35(1–3):935–43.

