

**PENGARUH PEMBERIAN INJEKSI INTRADERMAL
SECRETOME HYPOXIA MESENCHYMAL STEM CELL
(SH-MSCs) TERHADAP KADAR AQUAPORIN-3 DAN
HYALURONIC ACID**

**(Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar Model *Xerosis*
Cutis Like yang Diinduksi SLS)**

TESIS

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister (S2)



Magister Ilmu Biomedik

Sari Indah Jaya

MBK.24.24.010523

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 AQUAPORIN-3 DAN
HYALURONIC ACID
(Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar Model *Xerosis*
***Cutis Like* yang Diinduksi SLS)**

Disusun Oleh:

Sari Indah Jaya

MBK2424010523

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.210.113.160

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

Semarang, Februari 2026



Sari Indah Jaya

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Sari Indah Jaya
Tempat, Tanggal Lahir : Jakarta, 29 Juli 1979
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. TK Citra : Lulus tahun 1985
2. SDN Malaka Jaya 05 Pagi : Lulus tahun 1991
3. SMPN 49 Jakarta : Lulus tahun 1994
4. SMUN 14 Jakarta : Lulus tahun 1997
5. S1 Fakultas Kedokteran Yarsi : Lulus tahun 2001
6. Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Yarsi : Lulus tahun 2004
7. Magister Ilmu Biomedik FK Unissula : (2024 – sekarang)

C. Riwayat Keluarga

- a. Nama Suami : Muhammad Agus Salim Basyir
- b. Nama Anak : Khanza Shaqueena Najma

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas segala limpahan rahmat, taufik, serta hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis dengan judul **“Pengaruh Pemberian Injeksi Intradermal *Secretome Hypoxia Mesenchymal Stem Cell* (SH-MSCs) Terhadap Kadar Aquaporin-3 dan Hyaluronic Acid (Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar Model Xerosis *Like* yang Diinduksi SLS)”**. Dalam proses penyusunan tesis 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. Eko Setiawan, Sp.B., FINACS, 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 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. Prof. Dr. Dra. Atina Husaana, M.Si., Apt, selaku Dosen Penguji I, yang telah memberikan pengarahan dan masukan untuk perbaikan tesis ini.
7. Dr. dr. Chodidjah, M.Kes, selaku Dosen Penguji II, yang bersedia memberikan masukan dan saran kepada penulis untuk memperbaiki dan meningkatkan kualitas penulisan tesis.
8. Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes, selaku Dosen Penguji III, yang bersedia memberikan masukan dan saran kepada penulis untuk memperbaiki dan meningkatkan kualitas penulisan.
9. Seluruh dosen pengajar dan staf Program Magister Ilmu Biomedik yang telah memberikan ilmu, arahan, serta bantuan yang sangat berarti.
10. Keluarga tercinta, atas doa, dukungan moral maupun spiritual, serta kasih sayang yang tiada henti menjadi sumber kekuatan bagi penulis.
11. 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 tesis 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, semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat, keberkahan, dan bimbingan-Nya kepada kita semua. Aamiin ya Rabbal ‘Alamin.

Semarang, Februari 2026

Penulis

(Sari Indah Jaya)



ABSTRAK

Latar Belakang: Xerosis cutis ditandai gangguan hidrasi dan fungsi sawar kulit akibat penurunan *Aquaporin-3* (AQP3) dan *Hyaluronic Acid* (HA). *Secretome hypoxia mesenchymal stem cells* (SH-MSCs) mengandung faktor pertumbuhan dan sitokin antiinflamasi yang berpotensi mempengaruhi hidrasi serta memperbaiki struktur kulit. Penelitian ini bertujuan menilai pengaruh injeksi intradermal SH-MSCs terhadap kadar AQP3 dan HA pada tikus model *xerosis cutis like*.

Metode: Penelitian eksperimental *in vivo* dengan rancangan *post-test only control group design*. *Xerosis cutis* diinduksi dengan SLS 5%. 34 ekor tikus Wistar jantan dibagi menjadi enam kelompok, yaitu kelompok sehat, kontrol negatif, kontrol positif, serta kelompok perlakuan injeksi SH-MSCs dosis 100 μ L, 200 μ L, dan 300 μ L. Pemberian perlakuan dilakukan pada hari ke-10, 13, 16, dan 19. Pada hari ke-10, 4 tikus diambil jaringan kulitnya untuk pemeriksaan HE dan pada hari ke-22 untuk pengukuran kadar AQP3 dan HA melalui metode ELISA. Analisis menggunakan One Way-ANOVA dilanjutkan *post hoc* LSD (AQP3) dan *Tamhane* (HA).

Hasil: Pemberian SH-MSCs intradermal mempengaruhi kadar AQP3 dan HA secara dosis-respons dibanding kontrol negatif (K2: AQP3 $130,96 \pm 8,00$ ng/L; HA $198,52 \pm 5,56$ ng/L). Peningkatan paling tinggi terjadi pada dosis 300 μ L (K6: AQP3 $626,96 \pm 5,05$ ng/L; HA $737,41 \pm 11,25$ ng/L). *One-Way ANOVA* menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok ($p < 0,001$). Uji *post hoc* menunjukkan hampir seluruh perbandingan berbeda signifikan ($p < 0,001$), kecuali K1 dan K6 (AQP3 $p = 0,726$; HA $p = 1,000$).

Kesimpulan: Injeksi intradermal SH-MSCs secara signifikan mempengaruhi kadar AQP3 dan HA pada tikus *xerosis cutis* secara dosis-respons, dengan dosis tertinggi (300 μ L) mendekati nilai K1.

Kata Kunci: *Xerosis cutis*, *Secretome hypoxia-MSC*, AQP3, *Hyaluronic Acid*, tikus Wistar, hidrasi kulit

ABSTRACT

Background: Xerosis cutis is characterized by impaired skin hydration and barrier function due to decreased Aquaporin-3 (AQP3) and Hyaluronic Acid (HA). Secretome from hypoxia mesenchymal stem cells (SH-MSCs) contains growth factors, anti-inflammatory cytokines, and regenerative mediators that may influence hydration and improve skin structure. This study evaluated the effect of intradermal SH-MSCs on AQP3 and HA levels in a grade III xerosis cutis rat model.

Methods: An in vivo experimental study with a post-test only control group design. Xerosis cutis was induced using SLS 5%. Thirty four male Wistar rats were divided into six groups: healthy, negative control, positive control, and SH-MSCs treatment (100 μ L, 200 μ L, 300 μ L). Treatments were given on days 10, 13, 16, and 19. Skin tissue was collected on day 10 for histopathology (HE staining) and on day 22 for AQP3 and HA measurement using ELISA. Data were analyzed using One-Way ANOVA followed by LSD post hoc (AQP3) and Tamhane post hoc (HA).

Results: Intradermal SH-MSCs affected AQP3 and HA levels dose-dependently versus the negative control (K2: AQP3 130.96 ± 8.00 ng/L; HA 198.52 ± 5.56 ng/L). The highest increase occurred at 300 μ L (K6: AQP3 626.96 ± 5.05 ng/L; HA 737.41 ± 11.25 ng/L). One-Way ANOVA showed significant differences among groups ($p < 0.001$). Post hoc tests showed significant differences in most comparisons except between K1 and K6 (AQP3 $p = 0.726$; HA $p = 1.000$).

Conclusion: Intradermal SH-MSCs injection significantly affected AQP3 and HA levels in xerosis cutis rats in a dose-response manner, with the highest dose (300 μ L) approaching K1 values.

Keywords: Xerosis cutis, Secretome hypoxia-MSC, AQP3, Hyaluronic Acid, Wistar rats, skin hydration

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	viii
<i>ABSTRACT</i>	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	5
1.5 Originalitas Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	12
2.1 Aquaporin-3	12
2.2 <i>Hyaluronic Acid</i>	13
2.3 <i>Mesenchymal Stem Cells</i> (MSCs)	16
2.3.1 Definisi MSCs	16
2.3.2 Secretome yang Berasal dari MSCs.....	17
2.3.3 Karakteristik Fungsional Utama MSCs	18
2.3.4 Pengaruh Kondisi Hipoksia terhadap Fungsi SH-MSCs	19
2.3.5 Peran SH-MSCs dalam Terapi Penyakit Kulit	21
2.4 Xerosis cutis	23
2.4.1 Definisi Xerosis.....	23
2.4.2 Patofisiologi Xerosis	24
2.5 <i>Sodium Lauryl Sulfate</i> (SLS)	28
2.6 Mekanisme Aquaporin-3 dan <i>Hyaluronic Acid</i> dalam Xerosis.....	29
2.6.1 Mekanisme Aquaporin-3 dalam Xerosis.....	29
2.6.2 Mekanisme <i>Hyaluronic Acid</i> dalam Xerosis.....	31
2.7 Model Hewan Xerosis.....	33
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS	36
3.1 Kerangka Teori.....	36
3.2 Kerangka Konsep	42

3.3 Hipotesis.....	42
BAB IV METODE PENELITIAN	43
4.1 Jenis Penelitian.....	43
4.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	46
4.2.1 Variabel Bebas (Independen)	46
4.2.2 Variabel Terikat (Dependen):	46
4.2.3 Variabel Prakondisi	46
4.3 Definisi Operasional.....	46
4.3.1 Injeksi Intradermal <i>Secretome Hypoxia Mesenchymal Stem Cells</i> (SH- MSCs)	47
4.3.2 Kadar AQP3	48
4.3.3 Kadar HA	48
4.4 Subjek Penelitian dan Sampel Penelitian.....	48
4.4.1 Populasi dan Sampel	49
4.4.2 Besar Sampel.....	49
4.4.3 Subjek Penelitian.....	50
4.5 Cara Pengambilan Sampel	51
4.6 Alat dan Bahan Penelitian	53
4.6.1 Bahan Penelitian.....	53
4.6.2 Alat Penelitian	53
4.7 Tempat dan Waktu Penelitian.....	54
4.8 Prosedur Penelitian.....	56
4.8.1 Perolehan <i>Ethical Clearance</i>	56
4.8.2 Persiapan Awal	56
4.8.3 Induksi <i>Xerosis cutis</i>	56
4.8.4 Pemberian <i>Secretome</i> dan Titik Injeksi.....	57
4.8.5 Observasi Makroskopis dan Mikroskopis pada <i>Xerosis cutis</i>	58
4.9 Teknik Pengumpulan Data	64
4.9.1 Persiapan sampel.....	64
4.9.2 Analisis Kadar AQP3 dan HA.....	64
4.10 Analisis Data	66
4.11 Alur Penelitian.....	68
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	69
5.1 Hasil Penelitian	69
5.1.1 Hasil Validasi <i>Animal Model Xerosis</i>	70
5.1.2 Hasil Validasi SH-MSCs.....	74
5.1.3 Hasil Analisis Kadar AQP3	80
5.1.4 Hasil Analisis Kadar HA	83
5.2 Pembahasan.....	87
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	94
6.1 Kesimpulan	94
6.2 Saran.....	94
DAFTAR PUSTAKA	96
LAMPIRAN	111

DAFTAR SINGKATAN

AQP3	<i>Aquaporin-3</i>
AQP7	<i>Aquaporin-7</i>
AQP9	<i>Aquaporin-9</i>
BM	<i>Berat Molekul</i>
CO ₂	<i>Carbon Dioxide</i>
CXCR4	<i>C-X-C Chemokine Receptor Type 4</i>
DMEM	<i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
EDTA	<i>Ethylenediaminetetraacetic Acid</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
Exo-MSCs	<i>Exosomes derived from Mesenchymal Stem Cells</i>
FBS	<i>Fetal Bovine Serum</i>
FLG	<i>Filaggrin</i>
FasL	<i>Fas Ligand</i>
GAG	<i>Glycosaminoglycans</i>
HGF	<i>Hepatocyte Growth Factor</i>
HIF	<i>Hypoxia-Inducible Factor</i>
HRP	<i>Horseradish Peroxidase</i>
IDO	<i>Indoleamine 2,3-dioxygenase</i>
IGF-1	<i>Insulin-Like Growth Factor 1</i>
IL-10	<i>Interleukin-10</i>
IL-13	<i>Interleukin-13</i>
IL-17	<i>Interleukin-17</i>
IL-4	<i>Interleukin-4</i>

IL-6	<i>Interleukin-6</i>
IL-8	<i>Interleukin-8</i>
ISCT	<i>International Society for Cellular Therapy</i>
LMW-HA	<i>Low Molecular Weight Hyaluronic Acid</i>
LPS	<i>Lipopolysaccharide</i>
MSC	<i>Mesenchymal Stem Cells</i>
NMFs	<i>Natural Moisturizing Factors</i>
NPA	<i>Asn-Pro-Ala Motif</i>
PBS	<i>Phosphate-Buffered Saline</i>
PCA	<i>Protocadherin</i>
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PKA	<i>Protein Kinase A</i>
PKC	<i>Protein Kinase C</i>
SDF-1	<i>Stromal-Derived Factor-1</i>
SLS	<i>Sodium Lauryl Sulfate</i>
TEWL	<i>Transepidermal Water Loss</i>
TFF	<i>Tangential Flow Filtration</i>
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
UC-MSCs	<i>Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VFA	<i>Volatile Fatty Acids</i>
Zym	<i>Zymogen</i>
bFGF	<i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>
HA	<i>Hyaluronic acid</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Kimia <i>Hyaluronic Acid</i> ²⁶	15
Gambar 2.2 Mekanisme yang terjadi dalam menjaga keseimbangan kulit ⁶³	26
Gambar 2.3 Mekanisme kerja AQP3 terhadap hidrasi kulit ¹⁵	30
Gambar 2.4 Mekanisme HA dalam meretensi air dan mencegah TEWL ²⁰	32
Gambar 3.1 Kerangka Teori	41
Gambar 3.2 Kerangka Konsep	42
Gambar 4.1 Rancangan Penelitian	44
Gambar 4.2 Skor <i>Xerosis cutis</i> . ⁸⁶	61
Gambar 4.3 Alur Penelitian.....	68
Gambar 5.1 Gambaran Xerosis Cutis Like pada Hari ke-0 (H0), ke-3 (H3), ke-6 (H6), dan ke-9 (H9) setelah Induksi SLS 5%: (A) Dengan Mikroskop Digital; (B) Dengan Kamera Digital.....	71
Gambar 5.2 Hasil pengamatan mikroskopis jaringan kulit dengan pewarnaan Hematoksin–Eosin (HE) pada perbesaran 100×. (A) Kelompok sehat. (B) Kelompok perlakuan SLS 5% selama 9 hari.....	73
Gambar 5.3 Morfologi Khas MSC. Morfologi berbentuk fibroblast-like pada pembesaran 100x.....	75
Gambar 5.4 Kemampuan MSCs berdiferensiasi. (A) Diferensiasi menjadi Osteogenic Alizarin-red staining perbesaran 200x. (B) Diferensiasi Chondrocyte Alician Blue Staining perbesaran 100x.....	76
Gambar 5.5 Gating populasi sel MSC yang viable	77
Gambar 5.6 Analisis flow cytometry terhadap ekspresi CD45, CD31,CD90 dan CD29.....	78
Gambar 5.7 Rata-rata Kadar AQP3 antar Kelompok.....	80
Gambar 5.8 Rata-rata Kadar HA antar Kelompok.....	84

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Originalitas penelitian	5
Tabel 4.1. Jadwal Penelitian.....	55
Tabel 5.1 Profil Komponen SH-MSCs.....	80
Tabel 5.2 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar AQP3 dan Uji One-Way ANOVA.....	81
Tabel 5.3 Hasil Uji <i>Post Hoc LSD</i> setelah Perlakuan terhadap rata-rata kadar AQP3	83
Tabel 5.4 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar HA dan Uji One-Way ANOVA.....	84
Tabel 5.5 Hasil Uji <i>Post Hoc Tamhane</i> setelah Perlakuan terhadap rata-rata kadar HA.....	86



DAFTAR LAMPIRAN

1. <i>Ethical Clearance</i>	111
2. Surat Ijin Penelitian.....	112
3. Surat Keterangan Kesehatan Hewan	113
4. <i>Surat Certificate of Analysis</i>	114
5. Alat dan Bahan yang Digunakan untuk Induksi dan Perlakuan Tikus.....	115
6. Dokumentasi Penelitian	116
7. Surat Keterangan Hasil ELISA Jaringan AQP3 dan HA	117
8. Hasil SPSS	120



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit merupakan organ terbesar pada tubuh manusia yang memiliki fungsi utama sebagai pelindung terhadap berbagai rangsangan eksternal, termasuk perubahan suhu, paparan bahan kimia, dan mikroorganisme. Salah satu masalah kulit yang umum terjadi adalah *xerosis cutis*, yaitu kondisi kulit kering yang ditandai dengan hilangnya kelembapan alami sehingga menyebabkan kulit menjadi kasar, bersisik, dan rentan mengalami iritasi. *Xerosis cutis* bukan hanya masalah kosmetik, tetapi juga dapat mengganggu fungsi barrier kulit sehingga meningkatkan risiko inflamasi dan infeksi. Pada banyak kasus, *xerosis cutis* bersifat kronis karena faktor internal dan eksternal sulit dieliminasi sehingga kerusakan kulit dapat terus berlangsung.¹ Berbagai faktor dapat memicu terjadinya *xerosis cutis*, antara lain paparan udara kering, kondisi cuaca ekstrem, penggunaan produk kimia yang keras seperti sabun dengan detergen tinggi, serta proses penuaan yang menyebabkan penurunan kemampuan kulit dalam mempertahankan kelembapan.² Meskipun berbagai produk pelembap berbasis *hyaluronic acid* (HA) telah banyak digunakan, tetapi terapi topikal konvensional tidak selalu mampu memperbaiki kerusakan biologis jaringan kulit. Terapi topikal konvensional seperti pelembap berbasis *hyaluronic acid* (HA) umumnya hanya memberi perbaikan sementara dan belum memperbaiki kerusakan biologis kulit.

Fenomena *xerosis cutis* tidak hanya bersifat teoritis, tetapi juga memiliki prevalensi nyata yang signifikan pada beberapa populasi. *Xerosis cutis* sering terjadi pada lansia, pasien atopik, atau penderita penyakit metabolik, dan dapat berkembang menjadi dermatitis atau infeksi sekunder bila tidak ditangani. Sebuah studi di Surabaya menunjukkan bahwa dari 299 pasien lansia yang berkunjung ke Klinik Rawat Jalan Dermatologi dan Venereologi selama dua tahun, sebanyak 87 pasien (29,1%) didiagnosis menderita *xerosis cutis*.³ Faktor risiko utama yang berkontribusi terhadap tingginya prevalensi ini meliputi penuaan fisiologis, gangguan fungsi kelenjar sebaceous dan keringat serta adanya komorbiditas seperti hipertensi dan diabetes mellitus. Selain itu, paparan lingkungan seperti udara kering dan penggunaan produk pembersih yang keras turut memperburuk kondisi *xerosis cutis*, menyebabkan gangguan pada fungsi *barrier* kulit dan meningkatkan risiko iritasi serta infeksi.⁴ Hal ini menunjukkan keluhan kulit kering sering berulang meskipun telah diberikan terapi standar.

Keterbatasan terapi konvensional dan tingginya prevalensi *xerosis cutis* menuntut adanya pendekatan baru yang mampu memperbaiki hidrasi kulit secara biologis. Salah satu pendekatan yang menjanjikan adalah penggunaan *secretome* dari *Mesenchymal Stem Cells* yang dikondisikan dalam lingkungan hipoksia (SH-MSCs). Injeksi SH-MSCs memiliki potensi untuk meregenerasi kulit dan memulihkan fungsi *barrier* melalui kandungan faktor pertumbuhan dan molekul bioaktif, seperti TGF- β , HGF, dan EGF, yang dapat meningkatkan produksi Aquaporin-3 (AQP3) dan *Hyaluronic Acid* (HA).⁵⁻⁷ AQP3 adalah

protein membran yang berfungsi sebagai kanal air dan gliserol, membantu transportasi cairan di lapisan epidermis sehingga menjaga keseimbangan air dan elastisitas kulit. HA merupakan polisakarida yang berperan penting dalam menahan air di jaringan kulit, menjaga kelembapan dan volume jaringan. Pada kondisi xerosis, kadar AQP3 dan HA menurun signifikan, terutama akibat penuaan dan kerusakan barrier kulit.⁴ Oleh karena itu, pengukuran kadar dua biomarker ini menjadi penting untuk menilai efektivitas intervensi.⁸

SH-MSCs tidak hanya berfungsi sebagai agen regeneratif pasif, tetapi juga mampu memodulasi respons sel epidermis terhadap stres lingkungan melalui mekanisme parakrin yang meningkatkan ketahanan sel, homeostasis air, dan adaptasi biologis kulit meskipun paparan faktor eksternal tetap berlangsung.⁹⁻¹² Dengan demikian, SH-MSCs berpotensi meningkatkan adaptasi kulit terhadap iritan yang sulit dieliminasi dan memberi efek lebih berkelanjutan dibanding terapi simptomatik. Mekanisme ini menjadikan SH-MSCs kandidat potensial sebagai terapi pelembap regeneratif, terutama pada model *xerosis cutis like*. Penelitian terkait aplikasi *secretome*-MSC pada xerosis masih terbatas, terutama yang mengevaluasi parameter hidrasi biologis seperti AQP3 dan HA secara bersamaan. Studi ini diharapkan dapat menunjukkan potensi biologis *secretome* sebagai terapi yang tidak hanya melembapkan secara topikal, tetapi juga memperbaiki fungsi biologis dan struktural kulit.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah injeksi intradermal SH-MSCs berpengaruh terhadap kadar AQP3 dan HA pada tikus jantan galur Wistar model *xerosis cutis like*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh injeksi intradermal SH-MSCs terhadap kadar AQP3 dan HA dibandingkan dengan pelembab konvensional, pada jaringan kulit tikus jantan galur wistar dengan *xerosis cutis like*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar Aquaporin 3 (AQP3) 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 *Hyaluronic Acid* (HA) pada jaringan kulit tikus jantan galur Wistar model *xerosis cutis like* yang diberikan injeksi intradermal *secretome hypoxia Mesenchymal Stem Cells* (SH-MSCs).
3. Menentukan dosis injeksi intradermal SH-MSCs yang paling optimal dalam mempengaruhi kadar AQP3 dan HA pada jaringan kulit tikus jantan galur Wistar model *xerosis cutis like*, yaitu antara dosis 100 μ L, 200 μ L, dan 300 μ L

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan memberikan kontribusi ilmiah terhadap pemahaman mengenai mekanisme kerja SH-MSCs dalam mempengaruhi kadar AQP3 dan HA pada kondisi *xerosis cutis*. Hasil penelitian ini dapat

memperkaya literatur dalam bidang biologi kulit dan terapi regeneratif berbasis secretome sebagai agen restoratif fungsi sawar kulit dan hidrasi.

1.4.2 Manfaat Praktis

Secara praktis, penelitian ini dapat menjadi dasar pengembangan sediaan injeksi berbasis SH-MSCs sebagai terapi inovatif untuk mengatasi *xerosis cutis*. Terapi ini berpotensi meningkatkan hidrasi kulit, memperbaiki fungsi barrier epidermis, serta meningkatkan kenyamanan dan kualitas hidup penderita kulit kering kronis.

1.5 Originalitas Penelitian

Tabel 1.1 Originalitas penelitian

No	Nama Peneliti	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1	Matsuoka T. et al., 2021 ¹³	<i>Effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on oxidative stress responses in skin cells</i>	Penelitian <i>in vitro</i> menggunakan sel fibroblas kulit manusia (NHDF) yang dipaparkan dengan H ₂ O ₂ untuk menimbulkan stres oksidatif, kemudian diberi perlakuan eksosom dari MSC.	Eksosom MSC meningkatkan ekspresi AQP1 dan AQP3, mengembalikan sekresi hyaluronan, menurunkan ROS, dan mengaktifkan jalur SIRT1/p53/p21 yang berperan dalam perbaikan stres oksidatif sel kulit.
2	Kwon et al., 2023 ¹⁴	<i>Mesenchymal stem cell-derived secretomes-enriched alginate/extracellular matrix hydrogel</i>	Eksperimen <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i> pada model luka kulit tikus, menggunakan patch hidrogel berbasis alginat/ekstraseluler matriks (ECM) yang	<i>Patch ECM-secretome</i> mempercepat penyembuhan luka kulit, meningkatkan re-epitelisasi, angiogenesis, dan deposisi kolagen;

		<i>patch accelerates skin wound healing.</i>	diperkaya secretome MSC.	melepaskan biofaktor regeneratif lebih banyak dan bertahan lebih lama dibanding patch kontrol.
3	Li M. et al., 2025 ¹⁵	<i>Exosomes from adipose-derived stem cells alleviate acute radiation-induced dermatitis by up-regulating hyaluronic acid synthase 1 (HAS1)</i>	Penelitian in vivo pada model dermatitis akibat radiasi, dengan pemberian eksosom ADSC secara topikal dan intradermal; diukur ekspresi HAS1 dan kadar hyaluronic acid pada jaringan kulit.	Eksosom ADSC meningkatkan ekspresi HAS1 dan kadar hyaluronic acid, mengurangi inflamasi, mempercepat regenerasi epidermis, dan memperbaiki kondisi kulit yang rusak akibat radiasi.
4	Carrillo D. et al., 2023 ¹⁶	<i>Efficacy of stem cell secretome loaded in hyaluronate hydrogel for skin disorders</i>	Eksperimen in vivo dengan pemberian hidrogel hyaluronate yang dimuat dengan secretome MSC pada model kulit inflamasi (psoriasis).	Kombinasi secretome dan hyaluronate meningkatkan re-epitelisasi, mengurangi infiltrasi sel inflamasi, serta memperbaiki struktur epidermis; menunjukkan efek sinergis secretome dan HA dalam mempercepat regenerasi kulit.
5	Deng et al., 2024 ¹⁷	<i>Mesenchymal Stem Cell Extract Promotes Skin Wound Healing</i>	Eksperimen in vitro dan in vivo menggunakan ekstrak MSC (MSC-ext) pada kultur fibroblas, sel epitel, dan model luka kulit tikus.	MSC-ext meningkatkan proliferasi dan migrasi fibroblas serta sel epitel, mempercepat penyembuhan luka, meningkatkan ketebalan dermis dan formasi kolagen tanpa menimbulkan inflamasi berlebih;

				potensial sebagai terapi bebas sel.
6	Yang Y. et al., 2023 ¹⁸	<i>Secretive derived from hypoxia preconditioned mesenchymal stem cells promote cartilage regeneration and mitigate joint inflammation via extracellular vesicles</i>	Penelitian <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i> pada model inflamasi sendi, membandingkan secretome MSC normoksia vs hipoksia.	Secretome MSC hipoksia meningkatkan kandungan faktor pertumbuhan (VEGF, HGF, bFGF), menurunkan sitokin proinflamasi (IL-1 β , TNF- α), dan mempercepat regenerasi jaringan; menunjukkan keunggulan <i>hypoxia-preconditioned MSC-secretome</i> .
7	Zhou Y. et al., 2022 ¹⁹	<i>Human adipose-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes encapsulated in pluronic F127 hydrogel promote wound healing and regeneration</i>	Eksperimen <i>in vivo</i> pada model luka kulit tikus yang diinduksi; eksosom hADSC diaplikasikan topikal dan intradermal.	Eksosom hADSC mempercepat penyembuhan luka dan memperbaiki fungsi skin barrier, meningkatkan angiogenesis, kolagen, dan mengurangi TEWL; mendukung penggunaan <i>exosome/secretome</i> untuk perbaikan penghalang kulit.
8	Koudonas et al., 2022 ²⁰	<i>Bacterial Invasion into the Epidermis of Rats with Sodium Lauryl Sulphate-Irritated Skin Increases Damage and Induces Incontinence-Associated Dermatitis</i>	Penelitian eksperimental <i>in vivo</i> pada tikus. Kulit diinduksi dengan SLS untuk menimbulkan iritasi dan kerusakan barrier epidermis, kemudian dievaluasi invasi bakteri dan derajat kerusakan kulit.	Aplikasi SLS menyebabkan disrupsi barrier epidermis, peningkatan kerusakan kulit, dan mempermudah penetrasi bakteri. Model ini merepresentasikan kondisi <i>xerosis cutis</i> dan dermatitis iritan akibat gangguan fungsi sawar kulit.

9	Dirja et al., 2025 ²¹	<i>Mesenchymal Stem Cell-Derived Secretome Accelerates Third-Degree Burn Wound Healing: Effects on Proliferation, Angiogenesis, and Fibrosis Regulation</i>	Penelitian eksperimental <i>in vivo</i> menggunakan model luka bakar derajat tiga pada tikus. <i>Secretome MSC</i> dengan dosis 100 μ L dan 200 μ L diberikan melalui injeksi intradermal pada 4 titik di sekitar area luka.	Injeksi <i>secretome MSC</i> secara intradermal yang terbagi pada 4 titik di sekitar luka menunjukkan percepatan penyembuhan luka bakar derajat III dengan meningkatkan proliferasi sel dan angiogenesis serta mengontrol pembentukan fibrosis.
10	Dirja et al., 2024 ²²	<i>Enhanced Third Degree Burn Wound Healing by Hypoxic Mesenchymal Stem Cells' Secretome: IL-10 Upregulation and TNF-α/PGE2 Suppression</i>	Penelitian eksperimental <i>in vivo</i> pada tikus dengan luka bakar derajat III. SH- <i>MSC</i> diberikan melalui injeksi intradermal pada area sekitar luka. Analisis dilakukan terhadap mediator inflamasi (IL-10, TNF- α , dan PGE2).	SH- <i>MSC</i> yang diberikan secara injeksi intradermal meningkatkan IL-10 serta menekan TNF- α dan PGE2, sehingga menurunkan inflamasi dan mempercepat proses penyembuhan luka bakar.
11	Alinda et al., 2021 ²³	<i>Comparative Efficacy of Topical Adipocyte-Derived Mesenchymal Stem Cells-Conditioned Medium (ADMSC-CM) and Amniotic Membrane Mesenchymal Stem Cells-Conditioned Medium (AMSC-CM) on</i>	Uji klinis acak terkontrol (RCT) pada pasien ulkus plantar kronik akibat kusta. Subjek dibagi menjadi kelompok ADMSC-CM dan AMSC-CM. Conditioned medium diaplikasikan secara topikal setiap 3 hari sekali selama periode observasi, dengan evaluasi luas luka, kedalaman ulkus, dan proses penyembuhan.	Pemberian MSC-conditioned medium setiap 3 hari sekali secara signifikan mempercepat penyembuhan ulkus plantar kronik. ADMSC-CM menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan AMSC-CM dalam mempercepat penutupan luka dan perbaikan jaringan.

*Chronic
Plantar Ulcers
in Leprosy: A
Randomized
Controlled
Trial*

Berdasarkan berbagai penelitian yang telah dilakukan, penggunaan secretome atau eksosom dari *Mesenchymal Stem Cell* (MSC) terbukti memiliki potensi besar dalam memperbaiki kerusakan kulit, meningkatkan hidrasi, serta mempercepat regenerasi jaringan. Hasil penelitian Matsuoka et al. (2021) menunjukkan bahwa eksosom MSC mampu meningkatkan ekspresi Aquaporin-3 (AQP3) dan sekresi hyaluronan pada sel fibroblas kulit manusia yang mengalami stress oksidatif, menandakan peran penting secretome dalam menjaga keseimbangan air dan fungsi barrier kulit.

Kwon et al. (2023) menemukan bahwa patch hidrogel berbasis matriks ekstraseluler yang diperkaya secretome MSC secara signifikan mempercepat penyembuhan luka kulit melalui peningkatan angiogenesis, deposisi kolagen, dan re-epitelisasi. Penelitian Li et al. (2025) juga memperkuat temuan ini dengan membuktikan bahwa eksosom yang berasal dari adipose-derived stem cells (ADSC) dapat meningkatkan ekspresi *Hyaluronic Acid Synthase-1* (HAS1) serta kadar *hyaluronic acid* (HA) jaringan, yang sangat berperan dalam mempertahankan kelembapan dan elastisitas kulit.

Kombinasi secretome MSC dengan hyaluronate hydrogel yang dilakukan oleh Carrillo et al. (2023) menunjukkan efek sinergis dalam memperbaiki struktur epidermis, mengurangi infiltrasi inflamasi, dan mempercepat regenerasi kulit,

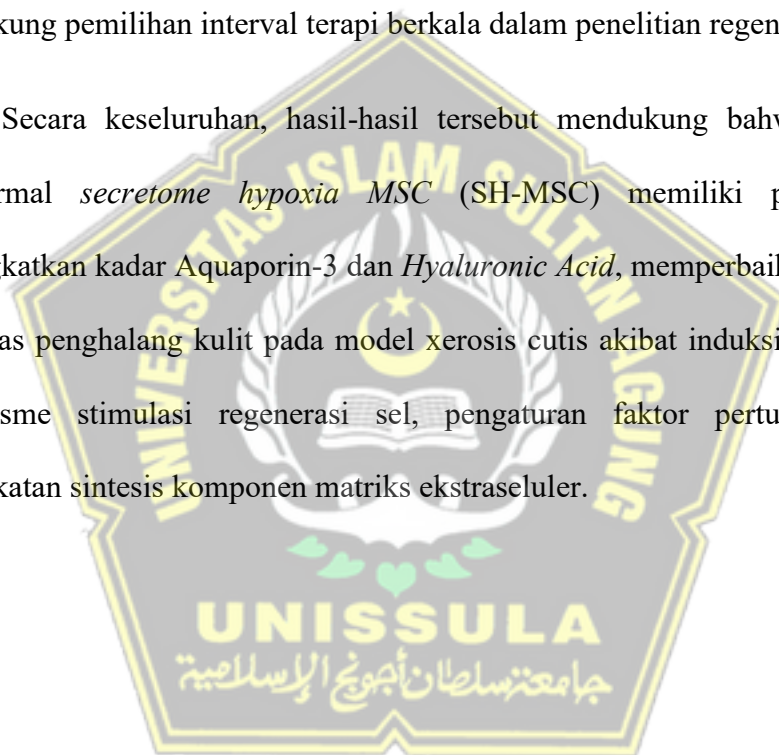
membuktikan bahwa secretome dapat bekerja optimal dalam lingkungan yang kaya HA. Penelitian Deng et al. (2024) juga mengonfirmasi bahwa ekstrak MSC (MSC-ext) mampu meningkatkan proliferasi dan migrasi fibroblas serta sel epitel tanpa menimbulkan inflamasi berlebih, menandakan potensi secretome sebagai terapi bebas sel yang aman dan efektif.

Yang et al. (2023) menegaskan bahwa secretome MSC yang dipre-kondisikan dalam kondisi hipoksia (SH-MSC) memiliki aktivitas biologis yang lebih tinggi dibandingkan MSC normoksia, ditandai dengan peningkatan sekresi faktor pertumbuhan (VEGF, HGF, bFGF) serta penurunan ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α . Hal ini mendukung penggunaan *secretome hypoxia* dalam penelitian ini karena mampu memberikan efek regeneratif dan antiinflamasi yang lebih kuat.

Zhou et al. (2022) menunjukkan bahwa eksosom dari MSC jaringan adiposa dapat mempercepat penyembuhan luka, memperkuat fungsi skin barrier, serta menurunkan *transepidermal water loss* (TEWL), yang relevan dengan upaya peningkatan hidrasi kulit pada kondisi *xerosis cutis*. Koudonas et al. (2022) menunjukkan bahwa induksi *sodium lauryl sulphate* (SLS) pada kulit tikus menyebabkan kerusakan sawar epidermis yang ditandai dengan peningkatan permeabilitas dan invasi bakteri. Model ini merepresentasikan gangguan barrier kulit yang menyerupai *xerosis cutis* dan dermatitis iritan.²⁰ Dirja et al. (2025) membuktikan bahwa pemberian *secretome mesenchymal stem cell* (MSC) secara injeksi intradermal mampu mempercepat penyembuhan luka berat melalui peningkatan proliferasi sel dan angiogenesis serta pengaturan fibrosis.²¹

Dirja et al. (2024) juga menunjukkan bahwa *secretome* MSC yang dikondisikan hipoksia (SH-MSC) memberikan efek imunomodulator yang lebih spesifik, ditandai dengan peningkatan IL-10 dan penekanan TNF- α serta PGE₂, sehingga mempercepat penyembuhan luka melalui penurunan inflamasi.²² Alinda et al. (2021) melaporkan bahwa pemberian MSC-*conditioned medium* setiap tiga hari sekali secara signifikan mempercepat penyembuhan ulkus kronik, sehingga mendukung pemilihan interval terapi berkala dalam penelitian regenerasi kulit.²³

Secara keseluruhan, hasil-hasil tersebut mendukung bahwa pemberian intradermal *secretome hypoxia* MSC (SH-MSC) memiliki potensi untuk meningkatkan kadar Aquaporin-3 dan *Hyaluronic Acid*, memperbaiki hidrasi serta integritas penghalang kulit pada model xerosis cutis akibat induksi SLS, melalui mekanisme stimulasi regenerasi sel, pengaturan faktor pertumbuhan, dan peningkatan sintesis komponen matriks ekstraseluler.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Aquaporin-3

Transpor air dan solut kecil melintasi membran sel merupakan proses fundamental yang mendasari homeostasis seluler dan fungsi berbagai organ. AQP3, sebagai anggota famili akuagiseroporin, memainkan peran unik dalam proses ini karena kemampuannya mentranspor tidak hanya air tetapi juga gliserol, urea, dan molekul kecil netral lainnya. Fungsi ganda ini menempatkannya sebagai pemain kunci dalam fisiologi kulit, ginjal, saluran pencernaan, dan sistem lainnya.²⁴ Struktur AQP3, seperti aquaporin lainnya, tersusun sebagai tetramer, dengan setiap subunit monomer membentuk pori fungsional independen. Setiap monomer AQP3 terdiri dari enam heliks alfa transmembran dan dua heliks pendek yang dibentuk oleh loop B dan E, yang mengandung motif Asn-Pro-Ala (NPA) yang sangat terkonservasi. Dua motif NPA yang khas melipat ke dalam struktur membran, menciptakan penyempitan sentral pada pori yang esensial untuk selektivitas terhadap molekul air.²⁵

Kemampuan AQP3 untuk mentranspor gliserol memiliki implikasi fisiologis yang luas. Gliserol merupakan substrat penting untuk glukoneogenesis dan lipogenesis, serta berfungsi sebagai osmolit.²⁶ Di epidermis, transpor gliserol oleh AQP3 penting untuk sintesis fosfolipid dan menjaga hidrasi stratum korneum. Di jaringan adiposa dan hati, AQP7 dan AQP9 (akuagiseroporin lain) lebih dominan dalam metabolisme gliserol,

namun AQP3 juga berkontribusi pada homeostasis gliserol di jaringan lain di mana ia diekspresikan.^{24,26}

Ekspresi gen *AQP3* dimodulasi oleh berbagai faktor transkripsi dan jalur pensinyalan. Sebagai contoh, pada keratinosit, faktor pertumbuhan seperti *Epidermal Growth Factor* (EGF) telah dilaporkan meningkatkan ekspresi AQP3, yang berkontribusi pada proliferasi sel. Sebaliknya, sitokin pro-inflamasi seperti TNF-alpha dan IFN-gamma dapat menunjukkan efek yang berbeda tergantung pada jenis sel dan konteksnya.²⁷ Studi menggunakan teknik seperti analisis promotor dan chromatin immunoprecipitation (ChIP) telah membantu mengidentifikasi elemen regulator spesifik pada gen AQP3 dan faktor transkripsi yang mengikatnya. Penelitian lain menyelidiki peran retinoid dalam meregulasi ekspresi AQP3 di kulit, menunjukkan bahwa asam retinoat dapat meningkatkan ekspresi AQP3, yang relevan untuk terapi penyakit kulit.²⁸

Aktivitas AQP3 juga dikontrol melalui modifikasi pasca-translasi seperti fosforilasi, glikosilasi, dan ubiquitinasi, serta melalui regulasi trafiking protein ke membran plasma.²⁵ Fosforilasi oleh kinase tertentu, misalnya Protein Kinase A (PKA) atau Protein Kinase C (PKC), pada residu serin/treonin spesifik dapat mempengaruhi laju transpor atau stabilitas AQP3 di membran.²⁹

2.2 Hyaluronic Acid

Hyaluronic Acid (HA), juga dikenal sebagai hialuronan, adalah biopolimer alami berupa Glikosaminoglikan (GAG) non-sulfat yang ditemukan melimpah di seluruh jaringan tubuh vertebrata, khususnya pada

matriks ekstraseluler, cairan sinovial sendi, badan vitreus mata, dan kulit yang berfungsi sebagai "spons" molekuler karena kemampuannya yang luar biasa dalam mengikat sejumlah besar molekul air. Fungsi ini sangat penting dalam memberikan turgor, volume, dan hidrasi.^{30,31} Metabolisme HA di dalam jaringan diatur secara ketat melalui keseimbangan antara proses sintesisnya oleh famili enzim *Hyaluronan Synthase* (HAS1, HAS2, HAS3) dan proses degradasinya oleh famili enzim hialuronidase (HYALs).³²

Keberadaannya yang universal dan sifat fisikokimianya yang unik menjadikan HA komponen krusial dalam berbagai proses biologis, mulai dari menjaga hidrasi dan integritas struktural jaringan hingga modulasi respons seluler seperti proliferasi, migrasi, dan diferensiasi.^{32,33}

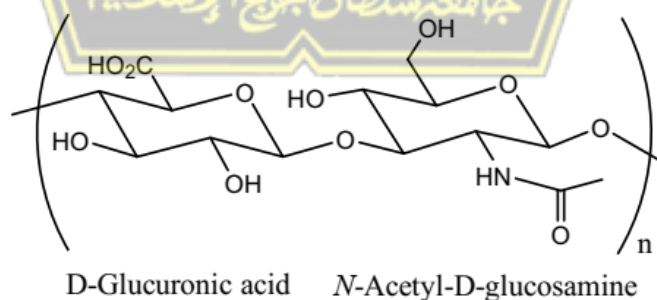
Secara kimia sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 2.1, *hyaluronic acid* adalah polisakarida linier yang tersusun atas unit disakarida berulang dari asam D-glukuronat dan N-asetil-D-glukosamin.³² Berbeda dengan GAG lainnya, HA tidak mengalami modifikasi sulfasi dan disintesis langsung di membran plasma sel. Struktur primer yang relatif sederhana ini mampu membentuk konformasi sekunder dan tersier yang kompleks di dalam larutan fisiologis, menghasilkan rantai polimer yang sangat besar dan bervolume hidrodinamik tinggi.³⁴

Karakteristik utama HA adalah variasi berat molekulnya (BM) yang luas, yang secara langsung berdampak pada fungsi biologisnya. HA dengan BM tinggi (HMW-HA, >1 MDa) umumnya menjaga homeostasis jaringan dengan sifat anti-inflamasi dan struktural, seperti memberikan

viskoelastisitas.^{32,35} Sebaliknya, HA dengan BM rendah (LMW-HA, <250 kDa) dan fragmen oligosakarida (o-HA) seringkali memicu respons pro-inflamasi, pro-angiogenik, dan imunostimulator.³⁵

HA memiliki sifat fisikokimia yang unggul, termasuk kemampuan higroskopis tinggi untuk mengikat air secara masif, menjaga hidrasi dan turgor jaringan. Sifat viskoelastisnya yang unik berfungsi sebagai pelumas dan penyerap guncangan, tergantung konsentrasi dan berat molekulnya. Selain itu, biokompatibilitas dan biodegradabilitas alaminya menjadikan HA ideal untuk aplikasi biomedis.^{32,36}

Sebagai komponen utama matriks ekstraseluler, HMW-HA membentuk jejaring tiga dimensi yang terhidrasi, menyediakan dukungan struktural bagi sel, memfasilitasi organisasi komponen ekstraseluler matriks lainnya (seperti kolagen dan proteoglikan), dan memelihara ruang untuk difusi nutrisi serta migrasi sel. HA juga menciptakan lingkungan mikro yang mempengaruhi adhesi, proliferasi, dan diferensiasi sel.^{32,35,36}



Gambar 2.1 Struktur Kimia *Hyaluronic Acid*³⁷

2.3 Mesenchymal Stem Cells (MSCs)

2.3.1 Definisi MSCs

MSCs merupakan populasi sel stroma bersifat multipoten yang memiliki dua kemampuan fundamental, yaitu kemampuan untuk memperbarui diri (*self-renewal*) dan kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel yang berasal dari ketiga lapisan germinal, meskipun potensi utamanya lebih condong ke arah diferensiasi menjadi garis keturunan mesodermal.³⁸ Untuk menyeragamkan definisi MSCs pada manusia, *International Society for Cellular Therapy* (ISCT) pada tahun 2006 telah menetapkan serangkaian kriteria minimal. Kriteria pertama adalah kemampuan sel tersebut untuk melekat pada permukaan plastik dalam kondisi kultur standar di laboratorium. Kriteria kedua berkaitan dengan profil ekspresi penanda permukaan sel; MSCs harus positif untuk CD105, CD73, dan CD90, serta secara bersamaan negatif untuk serangkaian penanda hematopoietik seperti CD45, CD34, CD14 atau CD11b, CD79 atau CD19, dan juga HLA-DR. Kriteria ketiga dan terakhir adalah kapasitas MSCs untuk berdiferensiasi menjadi tiga jenis sel spesifik secara *in vitro*, yaitu osteoblas (sel pembentuk tulang), adiposit (sel lemak), dan kondrosit (sel tulang rawan).³⁹⁻⁴¹

MSCs dapat diisolasi dari beragam jaringan, baik yang berasal dari individu dewasa maupun dari jaringan perinatal.⁴⁰ Sumber-sumber klasik meliputi sumsum tulang (BM-MSCs), namun seiring perkembangan, jaringan adiposa (AD-MSCs), darah tali pusat, jaringan tali pusat

(khususnya Wharton's jelly, UC-MSCs), plasenta, dan pulpa gigi juga telah menjadi sumber yang signifikan.^{41,42}

2.3.2 Secretome yang Berasal dari MSCs

Secretome yang dihasilkan oleh MSCs merupakan kumpulan kompleks molekul bioaktif yang disekresikan ke lingkungan ekstraseluler sebagai bagian dari mekanisme parakrin sel. Komponen utama secretome meliputi protein terlarut seperti sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan (misalnya VEGF, HGF, TGF- β), enzim, serta lipid dan berbagai jenis asam nukleat. Selain itu, secretome juga mencakup vesikel ekstraseluler kecil seperti eksosom dan mikrovesikel, namun fungsi terapeutik utama banyak dikaitkan dengan fraksi bebas yang secara langsung berinteraksi dengan sel target. Produksi secretome dipengaruhi oleh mikrolingkungan, termasuk kondisi hypoxia, peradangan, atau stimulasi kimiawi, yang dapat mengubah profil bioaktifnya secara signifikan. Secretome MSC terbukti memiliki sifat imunomodulator, anti-inflamasi, dan angiogenik, menjadikannya kandidat kuat dalam pendekatan terapi tanpa sel (*cell-free therapy*).^{43,44}

Salah satu komponen secretome yang memiliki banyak peranan dalam fungsi tingkat selular adalah exosome. Exosome yang berasal dari MSCs (Exo-MSCs) berfungsi sebagai wahana pengangkut beragam molekul yang mencerminkan komposisi sel induknya. Kargo molekuler ini mencakup berbagai protein (seperti faktor pertumbuhan, sitokin, dan enzim), lipid, serta berbagai bentuk asam nukleat termasuk mRNA,

mikroRNA (miRNA), dan *long non-coding RNA* (lncRNA). Fungsi utama eksosom adalah memediasi komunikasi antar sel dengan mentransfer molekul bioaktif yang dibawanya ke sel target, sehingga memodulasi fungsi sel penerima.^{42,45}

2.3.3 Karakteristik Fungsional Utama MSCs

Kemampuan berdiferensiasi ke berbagai garis keturunan sel (multilini) merupakan salah satu karakteristik fundamental MSCs. Sesuai kriteria ISCT, MSCs harus mampu bertransformasi menjadi osteoblas (sel tulang), kondrosit (sel tulang rawan), dan adiposit (sel lemak) secara *in vitro* di bawah induksi spesifik. Meskipun beberapa penelitian mengindikasikan potensi diferensiasi yang lebih luas, bahkan ke garis keturunan non-mesodermal dalam kondisi tertentu.^{38,46}

Sifat imunomodulatori yang kuat adalah salah satu aspek fungsional MSCs yang paling signifikan. MSCs dapat berinteraksi dengan hampir seluruh komponen sistem imun, baik sel imun bawaan (makrofag, sel dendritik, sel NK) maupun adaptif (sel T, sel B), yang umumnya menghasilkan efek immunosupresif atau mendorong toleransi imun.⁴⁷

Mekanisme imunomodulasi oleh MSCs bersifat multifaset, melibatkan sekresi berbagai faktor larut seperti prostaglandin E2 (PGE2), indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), TGF- β , IL-10, HGF, dan nitrit oksida. Selain itu, interaksi sel-ke-sel melalui molekul permukaan seperti PD-L1 dan FasL turut berkontribusi.^{47,48} Lebih lanjut, pelepasan secretome yang mengandung molekul imunoregulatori, termasuk miRNA spesifik

(misalnya, miR-146a, miR-155) dan protein, kini diakui sebagai jalur penting yang dapat menekan aktivasi sel T, mempromosikan diferensiasi sel T regulator (Treg), dan mengarahkan polarisasi makrofag ke fenotipe M2 anti-inflamasi.⁴⁸⁻⁵⁰

Kemampuan bermigrasi menuju jaringan yang mengalami cedera atau inflamasi, dikenal sebagai proses *homing*, juga merupakan karakteristik penting MSCs.⁴⁷ Proses ini dimediasi oleh interaksi kemotaktik antara kemokin dari jaringan rusak (misalnya, SDF-1) dan reseptornya pada MSCs (misalnya, CXCR4). Kapasitas *homing* ini esensial bagi efektivitas terapeutik MSCs, memungkinkan sel mencapai target jaringan yang memerlukan perbaikan.⁵¹

Efek terapeutik utama MSCs lebih banyak dimediasi oleh sekresi faktor parakrin daripada diferensiasi langsung. Faktor-faktor parakrin ini, atau "sekretom" MSCs, kaya akan molekul bioaktif. Komponen utamanya meliputi berbagai faktor pertumbuhan seperti VEGF, bFGF, HGF, dan IGF-1, yang secara kolektif merangsang angiogenesis, proliferasi sel, dan menghambat apoptosis. MSCs juga mensekresikan sitokin dan kemokin yang memodulasi inflamasi dan merekrut sel lain untuk perbaikan jaringan.^{40,52,53}

2.3.4 Pengaruh Kondisi Hipoksia terhadap Fungsi SH-MSCs

Kondisi hipoksia, yakni lingkungan dengan konsentrasi oksigen rendah merupakan komponen penting dalam banyak mikro lingkungan fisiologis (misalnya, ceruk sel punca) dan patologis (seperti area cedera

atau pusat tumor). Paparan hypoxia diketahui memodulasi berbagai aspek biologi MSCs secara signifikan. Dampak hypoxia pada proliferasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup MSCs bervariasi, tergantung pada tingkat dan durasi paparan serta sumber MSCs.⁵⁴ Namun, pra-kondisi hypoxia ringan hingga sedang umumnya dilaporkan meningkatkan laju proliferasi, mempertahankan atau meningkatkan sifat *stemness*, serta meningkatkan kelangsungan hidup MSCs dalam kondisi stres. Hypoxia juga dapat memodulasi potensi diferensiasi, misalnya mengarahkan ke jalur kondrogenik atau angiogenik.⁵⁵ Mekanisme molekuler utama yang mendasari respons ini adalah stabilisasi dan aktivasi *Hypoxia-Inducible Factors* (HIFs), terutama HIF-1 α dan HIF-2 α yang mengatur adaptasi seluler terhadap defisiensi oksigen. Suatu penelitian mengulas bagaimana hypoxia, melalui jalur HIF, memodulasi fungsi MSCs dan potensi regeneratifnya.^{54,56}

Paparan hypoxia juga seringkali meningkatkan kapasitas imunomodulatori MSCs, misalnya dengan meningkatkan sekresi faktor immunosupresif sepertiIDO dan PGE2.⁵⁷ Selain itu, hypoxia dapat merangsang sekresi faktor pro-angiogenik (seperti VEGF) dan faktor pertumbuhan lain yang mendukung perbaikan jaringan. Hal ini mengindikasikan bahwa pra-kondisi hypoxia dapat menjadi strategi untuk mempersiapkan MSCs guna meningkatkan potensi terapeutiknya.⁵⁸

Temuan signifikan menunjukkan bahwa paparan hypoxia tidak hanya mempengaruhi MSCs secara langsung tetapi juga secara substansial

memodulasi sekresi dan komposisi *secretome*. Temuan dari studi terbaru menegaskan bahwa pengkondisian hypoxia secara substansial memodulasi *secretome* MSC, dengan meningkatkan kuantitas dan memperkaya kualitas faktor parakrin yang dilepaskan. MSCs yang dikultur di bawah tekanan oksigen rendah menghasilkan *secretome* hipoksik yang memiliki konsentrasi lebih tinggi dari protein pro-angiogenik (seperti VEGF, HGF, IL-6, IL-8, Ang-1) dan faktor imunomodulator lainnya dibandingkan *secretome* dari kondisi normoksia, sebagaimana terlihat melalui analisis memakai protein array Luminex. Selain peningkatan faktor protein larut, hypoxia juga mengubah profil vesikel ekstraseluler. Kondisi hypoxia meningkatkan fraksi vesikel ekstraseluler berukuran lebih besar serta mengubah profil miRNA di dalamnya, termasuk peningkatan miR-126-3p dan miR-122-5p yang diketahui mendukung proliferasi, angiogenesis, dan anti-inflamasi dalam model regenerasi jaringan dengan jumlah vesikel yang tetap.^{59,60}

2.3.5 Peran SH-MSCs dalam Terapi Penyakit Kulit

Kulit, sebagai organ terluas, rentan terhadap berbagai cedera dan penyakit. Dalam konteks ini, *secretome* MSC menunjukkan potensi besar sebagai agen terapi bebas sel untuk berbagai kondisi dermatologis. Mekanisme kerja *secretome* MSC pada jaringan kulit melibatkan pengaruh terhadap berbagai tipe sel kulit seperti keratinosit, fibroblas, sel endotel, dan sel imun. Komponen bioaktif dalam *secretome*, terutama protein terlarut (seperti VEGF, HGF, IL-6, dan IL-10), bekerja dengan

menstimulasi jalur pensinyalan intraseluler sel target. Hal ini menghasilkan respons seluler yang menguntungkan seperti peningkatan proliferasi dan migrasi sel kulit, peningkatan sintesis matriks ekstraseluler seperti kolagen, peningkatan angiogenesis, serta regulasi inflamasi dan stres oksidatif. Secretome juga diketahui memperbaiki homeostasis kulit melalui efek anti-apoptotik dan imunomodulator.^{61,62}

Dalam penyembuhan luka kulit, yang merupakan proses biologis kompleks dengan fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling, secretome MSC terbukti mempercepat penyembuhan dan memperbaiki kualitas jaringan yang terbentuk. Protein dan faktor pertumbuhan di dalam secretome mendorong migrasi keratinosit dan fibroblas, serta meningkatkan ekspresi kolagen dan vaskularisasi. Molekul pro-angiogenik seperti VEGF dan angiopoietin-1 memainkan peran penting dalam meningkatkan aliran darah ke area luka. Selain itu, secretome juga mengurangi infiltrasi sel imun pro-inflamasi dan meningkatkan transisi ke fase regeneratif, sehingga mengurangi pembentukan jaringan parut berlebih.^{61,62}

Potensi terapeutik secretome MSC juga relevan untuk penyakit kulit inflamasi kronis seperti dermatitis atopik dan psoriasis, yang ditandai dengan disfungsi sawar kulit dan disregulasi sistem imun. Pada dermatitis atopik, secretome MSC terbukti meningkatkan ekspresi protein sawar kulit seperti filaggrin, menekan sitokin inflamasi (seperti IL-4 dan IL-13), serta menurunkan reaktivitas alergi. Pada psoriasis, secretome MSC dilaporkan

menormalkan proliferasi keratinosit yang berlebihan dan menekan ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti IL-17 dan TNF- α . Efek imunomodulator ini menjadikan secretome sebagai pendekatan terapi yang menjanjikan dengan risiko efek samping yang lebih rendah.^{61,62}

Selain itu, secretome MSC telah dieksplorasi dalam konteks peremajaan kulit dan terapi anti-penuaan. Penuaan kulit ditandai oleh penurunan produksi kolagen dan elastin, peningkatan stres oksidatif, serta kerusakan seluler kronis. Secretome MSC terbukti merangsang aktivitas fibroblas untuk mensintesis kolagen tipe I dan III serta elastin, yang berdampak pada peningkatan elastisitas dan pengurangan kerutan. Molekul antioksidan dalam secretome juga melindungi sel kulit dari kerusakan oksidatif dan memperbaiki mikroarsitektur kulit. Dengan spektrum aktivitas yang luas, secretome MSC menjadi kandidat kuat dalam pengembangan terapi regeneratif kulit modern yang efektif dan aman.^{61,62}

2.4 Xerosis cutis

2.4.1 Definisi Xerosis

Xerosis cutis, berasal dari bahasa Yunani "*xeros*" yang berarti kering dan "*osis*" yang berarti kondisi atau penyakit, secara harfiah merujuk pada kondisi kulit yang kering secara abnormal. Istilah ini digunakan dalam dermatologi untuk menggambarkan kulit yang tampak kering, kasar, seringkali bersisik, dan terkadang disertai dengan keluhan gatal (*pruritus*).^{63,64} Secara klinis, manifestasi xerosis dapat bervariasi

dalam tingkat keparahannya, mulai dari kekeringan ringan dengan permukaan kulit yang terasa sedikit tertarik dan kusam, hingga kondisi yang lebih parah yang ditandai dengan skuama yang jelas, eritema (kemerahan), fisura (retakan kulit), dan bahkan ekzema asteatotik (eksim yang timbul akibat kekeringan ekstrem).⁶⁴

Kondisi ini dapat bersifat idiopatik atau merupakan gejala sekunder dari berbagai faktor, baik intrinsik maupun ekstrinsik. Faktor intrinsik meliputi proses penuaan alami, predisposisi genetik (seperti pada individu dengan iktiosis vulgaris atau dermatitis atopik), dan berbagai penyakit sistemik seperti hipotiroidisme, penyakit ginjal kronis, atau diabetes melitus.⁶⁴ Sementara itu, faktor ekstrinsik yang dapat memicu atau memperburuk xerosis mencakup paparan lingkungan dengan kelembapan rendah, penggunaan sabun atau deterjen yang keras, mandi air panas terlalu sering, serta efek samping obat-obatan tertentu. Perlu dipahami bahwa xerosis merupakan spektrum, dan presentasi klinisnya dapat dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara faktor-faktor tersebut.^{64,65}

2.4.2 Patofisiologi Xerosis

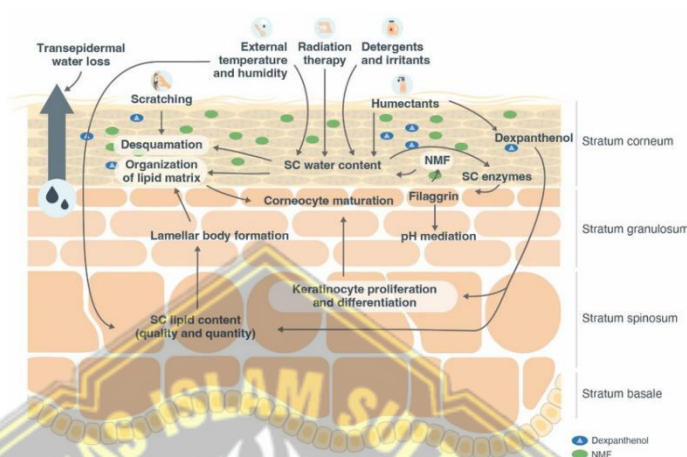
Patofisiologi xerosis adalah proses multifaktorial yang melibatkan serangkaian perubahan kompleks pada struktur dan fungsi stratum korneum (SK), lapisan terluar epidermis yang berperan sebagai sawar utama kulit.⁶⁴ Gangguan pada komponen-komponen kunci SK ini mengarah pada peningkatan kehilangan air transepidermal (*Transepidermal Water Loss* - TEWL) dan penurunan kemampuan kulit

untuk mengikat air, yang pada akhirnya bermanifestasi sebagai kulit kering.⁶⁶

Salah satu mekanisme sentral dalam perkembangan xerosis adalah disfungsi sawar lipid epidermal (Gambar 2.2). Stratum korneum terdiri dari korneosit (sel kulit mati yang telah terdiferensiasi penuh) yang tertanam dalam matriks lipid interseluler yang kaya akan seramida, kolesterol, dan asam lemak bebas. Lipid-lipid ini tersusun dalam struktur lamelar yang teratur dan berfungsi untuk mencegah penguapan air yang berlebihan dari lapisan kulit yang lebih dalam serta melindungi dari penetrasi zat berbahaya dari lingkungan.⁶⁷ Suatu penelitian menggunakan teknik analisis lipidomik menunjukkan bahwa pada kulit xerotik, sering terjadi penurunan kuantitas seramida atau perubahan rasio relatif antar komponen lipid utama, yang mengakibatkan disorganisasi struktur lamelar dan peningkatan permeabilitas sawar. Akibatnya, TEWL meningkat secara signifikan, menyebabkan dehidrasi pada stratum korneum.^{67,68}

Faktor krusial lainnya adalah defisiensi *Natural Moisturizing Factors* (NMFs). NMFs merupakan sekelompok molekul higroskopis yang terdapat di dalam korneosit, berfungsi untuk menarik dan menahan air, sehingga menjaga hidrasi dan fleksibilitas stratum korneum. Komponen utama NMFs meliputi asam amino dan turunannya (seperti asam pirolidon karboksilat/PCA), laktat, urea, dan ion-ion anorganik. Sebagian besar NMFs ini berasal dari proses proteolisis filaggrin (FLG), sebuah protein struktural penting di epidermis. Penurunan kadar filaggrin,

baik akibat mutasi genetik (seperti pada iktiosis vulgaris dan sebagian kasus dermatitis atopik) maupun akibat faktor lingkungan atau penuaan, akan berdampak langsung pada penurunan produksi NMFs.^{68,69}



Gambar 2.2 Mekanisme yang terjadi dalam menjaga keseimbangan kulit⁷⁰

AQP3, sebuah protein saluran air dan gliserol yang diekspresikan pada keratinosit di epidermis, juga semakin mendapat perhatian dalam patofisiologi xerosis.⁷¹ AQP3 memfasilitasi transpor air dan gliserol melintasi membran sel keratinosit, yang penting untuk hidrasi epidermis dan fungsi sawar kulit. Gliserol sendiri merupakan humektan penting yang berkontribusi pada plastisitas stratum korneum. Disregulasi atau penurunan ekspresi AQP3, yang dapat terjadi akibat penuaan atau kondisi patologis tertentu, dilaporkan berkontribusi terhadap penurunan kadar air dan gliserol di epidermis, sehingga memperparah kondisi kulit kering.^{27,72}

Proses deskuamasi korneosit yang abnormal juga berperan dalam xerosis. Pelepasan korneosit dari permukaan kulit adalah proses fisiologis yang diatur oleh aktivitas enzim proteolitik spesifik di stratum korneum.

Gangguan pada aktivitas enzim ini, yang dapat dipengaruhi oleh pH kulit, hidrasi, dan kadar lipid, dapat menyebabkan akumulasi korneosit yang tidak terlepas secara normal, menghasilkan tampilan kulit yang bersisik dan kasar.^{64,68}

Selain itu, meskipun xerosis awalnya dianggap sebagai kondisi non-inflamasi, bukti terkini menunjukkan bahwa inflamasi subklinis dapat berperan dalam siklus perpetuasi kulit kering. Disfungsi sawar kulit dapat memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi oleh keratinosit. Sitokin-sitokin ini selanjutnya dapat memperburuk kerusakan sawar dan memicu rasa gatal, yang jika digaruk akan menyebabkan kerusakan fisik lebih lanjut pada kulit dan memperpanjang siklus inflamasi-kekeringan.⁶⁹

Faktor-faktor penuaan intrinsik juga berkontribusi signifikan terhadap prevalensi xerosis pada populasi lansia. Seiring bertambahnya usia, terjadi penurunan aktivitas kelenjar sebacea dan kelenjar keringat, perlambatan laju pembaruan stratum korneum, penurunan sintesis lipid epidermal dan FLG, serta perubahan struktural pada dermis yang mengurangi kemampuan kulit secara keseluruhan untuk menahan kelembapan. Interaksi kompleks antara faktor-faktor intrinsik ini dengan paparan lingkungan kumulatif seringkali memuncak pada kondisi kulit kering yang kronis pada lansia.^{69,73}

2.5 Sodium Lauryl Sulfate (SLS)

Sodium lauryl sulfate (SLS) adalah surfaktan anionik yang sangat luas digunakan dalam produk pembersih rumah tangga, kosmetik, dan sediaan kesehatan seperti sampo, sabun, pembersih wajah, dan pasta gigi. Kemampuannya menurunkan tegangan permukaan membuat SLS efektif melarutkan lemak dan kotoran, namun hal ini juga menjadikannya agen iritan kulit standar dalam riset sawar kulit dan model dermatitis kontak iritan.⁷⁴

SLS memiliki afinitas tinggi terhadap lipid dan protein kulit, sehingga mudah berikatan dengan komponen stratum korneum dan menembus ke jaringan lebih dalam. SLS menyebabkan disrupsi sawar kulit yang ditandai peningkatan *transepidermal water loss* (TEWL), penurunan hidrasi stratum korneum, dan eritema.⁷⁵ Pada tikus, aplikasi topikal SLS berulang memicu pembengkakan kulit dan proliferasi keratinosit yang menonjol, namun hanya sedikit infiltrasi sel imun dan peningkatan sitokin bila dibanding model dermatitis alergi maupun iritan klasik lain. Hal ini menunjukkan pola inflamasi berbeda, yaitu kerusakan sawar dominan serta respons imun sekunder lebih ringan.⁷⁶

SLS banyak digunakan sebagai agen standar untuk menginduksi kerusakan skin barrier pada manusia maupun hewan, karena respons kulit lebih dipengaruhi oleh integritas barrier daripada status atopik. Hal ini menegaskan bahwa SLS merupakan model yang andal untuk menilai kerusakan epidermis tanpa dipengaruhi mekanisme imun adaptif.⁷⁴

Dalam konteks xerosis cutis, kerusakan barrier akibat SLS menurut hilangnya lipid epidermal, peningkatan TEWL, inflamasi kronik ringan, dan

gangguan mikrosirkulasi, sehingga memberikan model yang sesuai untuk menilai terapi yang bersifat regeneratif, bukan hanya emolien.⁷⁷ Oleh karena itu, SLS menjadi dasar ilmiah yang kuat untuk meneliti *xerosis cutis like* secara eksperimental.

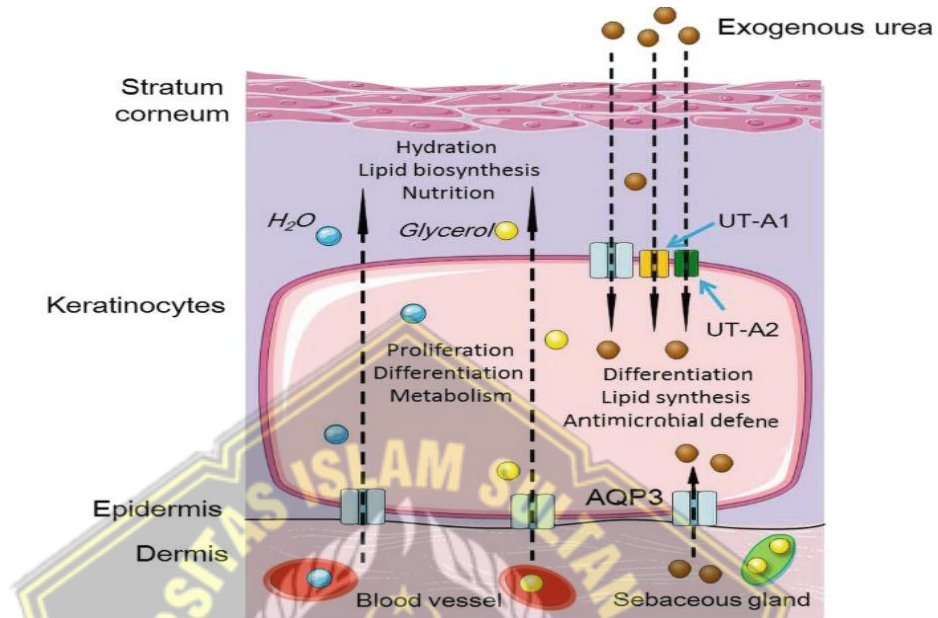
2.6 Mekanisme Aquaporin-3 dan *Hyaluronic Acid* dalam Xerosis

2.6.1 Mekanisme Aquaporin-3 dalam Xerosis

AQP3 adalah protein transmembran yang termasuk dalam famili akuagiseroporin, yang berarti selain memfasilitasi transpor air, AQP3 juga secara efisien mentranspor molekul kecil netral seperti gliserol dan urea. Pada kulit, AQP3 terutama diekspresikan pada membran plasma keratinosit di lapisan basal hingga granular epidermis, memainkan peran krusial dalam sistem hidrasi kulit dari lapisan dalam ke permukaan.²⁷

Mekanisme utama AQP3 dalam mencegah xerosis berkaitan erat dengan perannya sebagai transporter air dan terutama gliserol, seperti ditunjukkan pada Gambar 2.3. Gliserol yang diangkut oleh AQP3 dari sirkulasi darah di dermis menuju sel-sel epidermis berfungsi sebagai humektan alami yang poten. Di dalam keratinosit dan stratum korneum, gliserol berkontribusi dalam menjaga keseimbangan osmotik, meningkatkan kemampuan stratum korneum untuk mengikat air, serta mendukung plastisitas dan fleksibilitas kulit.^{25,71} Selain itu, gliserol juga merupakan prekursor untuk sintesis lipid epidermal, termasuk fosfolipid dan trigliserida, yang esensial untuk pembentukan dan pemeliharaan integritas sawar lipid stratum korneum.²⁶ Sebuah sawar lipid yang intak

sangat penting untuk mencegah TEWL yang berlebihan, salah satu penyebab utama xerosis.⁶⁶



Gambar 2.3 Mekanisme kerja AQP3 terhadap hidrasi kulit²⁵

Dalam kondisi xerosis, disfungsi atau penurunan ekspresi AQP3 secara signifikan mengganggu mekanisme hidrasi ini. Penurunan aktivitas AQP3, yang dapat disebabkan oleh faktor penuaan, paparan radiasi ultraviolet (UV) kronis, atau kondisi patologis tertentu seperti dermatitis atopik, mengakibatkan berkurangnya suplai gliserol ke lapisan epidermis atas.²⁷ Defisiensi gliserol ini secara langsung berdampak pada penurunan kadar NMFs turunan gliserol di stratum korneum dan mengganggu metabolisme lipid epidermal. Akibatnya, terjadi penurunan kemampuan stratum korneum untuk menahan air, peningkatan TEWL, dan kerusakan fungsi sawar kulit.⁶⁸ Studi pada model hewan *knockout* AQP3 secara konsisten menunjukkan fenotipe kulit kering, penurunan elastisitas, gangguan penyembuhan luka, dan peningkatan sensitivitas terhadap iritan,

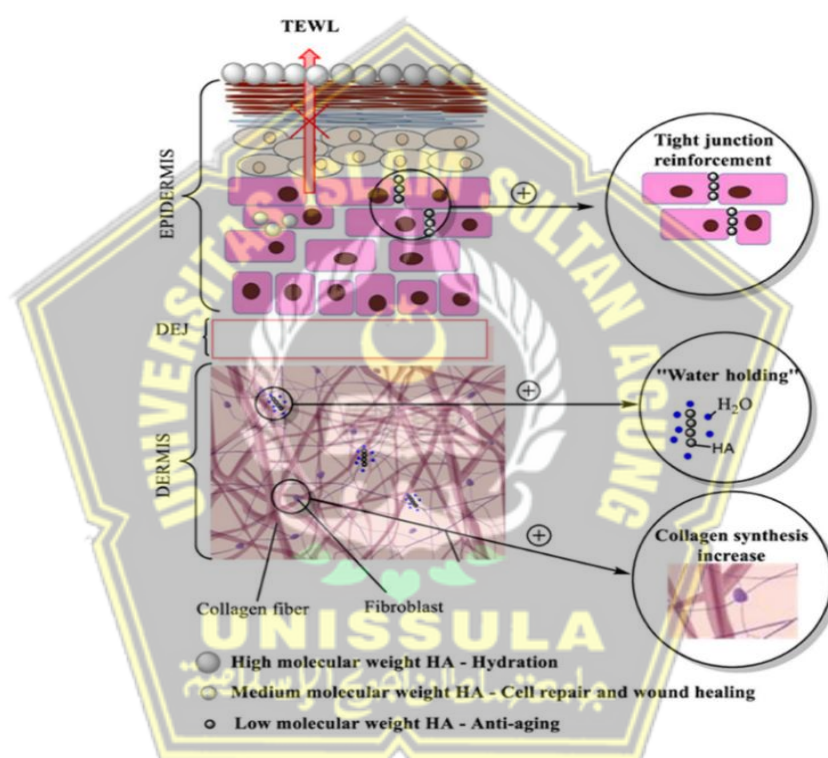
yang semuanya merupakan karakteristik xerosis.^{24,72} Lebih lanjut, penelitian lain mengindikasikan bahwa penurunan ekspresi AQP3 yang terkait dengan usia berkontribusi secara signifikan terhadap penurunan hidrasi dan gangguan fungsi sawar pada kulit yang menua, yang seringkali disertai dengan xerosis.^{72,73}

2.6.2 Mekanisme *Hyaluronic Acid* dalam Xerosis

HA adalah glikosaminoglikan non-sulfat yang tersusun atas unit disakarida berulang dari asam D-glukuronat dan N-asetil-D-glukosamin. HA merupakan komponen utama ECM di berbagai jaringan, termasuk kulit, di mana ia ditemukan melimpah di dermis dan dalam jumlah yang lebih kecil namun fungsional di epidermis. Sifat higroskopisnya yang luar biasa, yaitu kemampuan untuk mengikat molekul air hingga beberapa ribu kali beratnya sendiri, menjadikan HA sebagai molekul kunci dalam menjaga hidrasi dan turgor jaringan.^{32,34}

Mekanisme HA dalam mencegah xerosis melibatkan beberapa aspek. Secara intrinsik, HA yang terdapat di dermis membentuk matriks seperti gel yang sangat terhidrasi, menyediakan dukungan struktural, volume, dan elastisitas pada kulit. Lingkungan yang kaya air ini juga memfasilitasi difusi nutrisi dan migrasi sel. Di epidermis, HA berkontribusi pada hidrasi interseluler, proliferasi, dan diferensiasi keratinosit, serta pemeliharaan fungsi sawar, sebagaimana diilustrasikan pada Gambar 2.4.^{67,68} Penurunan kadar HA intrinsik, yang secara alami terjadi seiring bertambahnya usia atau akibat paparan faktor eksternal

seperti radiasi UV, menyebabkan penurunan kemampuan kulit untuk menahan air, kehilangan volume, dan peningkatan kerentanan terhadap kekeringan.⁷³ Sebuah tinjauan membahas bagaimana perubahan metabolisme HA, termasuk penurunan sintesis oleh enzim HAS atau peningkatan degradasi oleh HYAL, dapat mengganggu homeostasis hidrasi kulit dan memicu xerosis.⁷⁸



Gambar 2. 4. Mekanisme HA dalam meretensi air dan mencegah TEWL³⁰

Aplikasi topikal HA telah menjadi strategi yang populer dan efektif untuk kondisi xerosis. Mekanisme kerja HA topikal terutama bergantung pada BM, yaitu HMW-HA berperan menahan air di lapisan kulit karena ukurannya yang besar, HMW-HA tidak dapat menembus stratum korneum secara signifikan. Sebaliknya, ia membentuk lapisan film viskoelastis non-oklusif di permukaan kulit.^{35,79} Film ini berfungsi sebagai humektan kuat,

menarik dan mengikat kelembapan dari lingkungan (pada kondisi kelembapan udara tinggi) atau dari lapisan kulit yang lebih dalam, sehingga mengurangi TEWL dan memberikan efek hidrasi langsung pada permukaan kulit. Kemampuan ini membantu melembutkan kulit, mengurangi skuama, dan memperbaiki penampilan kulit kering.^{35,36}

Sementara itu, LMW-HA dan o-HA memiliki kemampuan penetrasi yang lebih baik ke dalam stratum korneum dan bahkan lapisan epidermis yang lebih dalam. Meskipun mekanisme pastinya masih terus diteliti, LMW-HA diduga dapat memberikan hidrasi pada level yang lebih dalam dan berpotensi merangsang sel-sel kulit. Beberapa studi mengindikasikan bahwa LMW-HA dapat memodulasi ekspresi gen terkait fungsi sawar atau bahkan merangsang sintesis HA endogen.^{35,79}

2.7 Model Hewan Xerosis

Tikus Wistar, sebagai salah satu galur laboratorium *outbred* yang umum, dipilih karena kemudahan penanganan dan riwayat penggunaannya yang ekstensif. Untuk menginduksi kondisi xerosis pada tikus, metode yang paling sering dilaporkan adalah perlakuan topikal menggunakan Sodium Lauryl Sulfate (SLS). Aplikasi berulang SLS pada area kulit tertentu seperti punggung yang telah dicukur secara efektif merusak sawar lipid pada stratum korneum, meningkatkan kehilangan air transepidermal (TEWL), dan menurunkan hidrasi kulit, yang menciptakan model xerosis pada tikus Wistar. Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa paparan SLS dapat menyebabkan kerusakan pada stratum korneum dan meningkatkan respons inflamasi, menjadikannya model

yang valid untuk penelitian xerosis. Kerusakan lapisan lipid ini mengganggu integritas sawar kulit, yang ditandai dengan peningkatan signifikan TEWL dan dehidrasi progresif stratum korneum, manifestasi khas xerosis.⁶⁴ Durasi dan frekuensi aplikasi pelarut ini bervariasi, namun umumnya dilakukan hingga gejala klinis xerosis tampak jelas, sebagaimana yang sering dilaporkan dalam studi pengujian efikasi produk dermatologis. Selain perlakuan kimia, paparan lingkungan dengan kelembapan relatif rendah juga dapat digunakan, baik secara tunggal maupun kombinasi, untuk mempercepat induksi kekeringan kulit dengan meningkatkan gradien penguapan air dari kulit.^{80,81}

Keberhasilan pembentukan model xerosis pada tikus Wistar dievaluasi melalui serangkaian parameter. Secara visual, dilakukan penilaian klinis terhadap tingkat kekeringan, eritema, pembentukan skuama, dan adanya fisura. Pengukuran biofisik non-invasif menjadi kunci, terutama peningkatan TEWL yang mengindikasikan kerusakan sawar dan penurunan hidrasi stratum korneum yang diukur dengan Corneometer.⁶⁶ Analisis histopatologi dari sampel biopsi kulit dapat memperlihatkan perubahan struktural seperti hiperkeratosis atau infiltrasi sel inflamasi. Untuk investigasi lebih mendalam, analisis molekuler dan biokimia dapat dilakukan untuk menilai profil lipid, kadar NMFs, atau ekspresi protein terkait fungsi sawar dan inflamasi.⁸²

Penggunaan tikus Wistar sebagai model xerosis menawarkan kelebihan berupa biaya yang relatif terjangkau dan kemudahan prosedur induksi. Namun, keterbatasan tetap ada, terutama terkait perbedaan struktural dan fisiologis antara kulit tikus dan manusia, serta fakta bahwa induksi kimiawi mungkin

tidak sepenuhnya mereplikasi xerosis alami pada manusia. Meskipun demikian, model ini tetap menjadi dipilih untuk skrining awal agen terapeutik, studi mekanisme penyakit, dan evaluasi bahan aktif baru dalam penelitian dermatologi.⁸³



BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori

Xerosis cutis merupakan kondisi dermatologis yang muncul akibat kegagalan kulit dalam mempertahankan hidrasi optimal, yang pada akhirnya berujung pada gangguan fungsi sawar epidermis. Kondisi ini ditandai dengan penurunan kadar air stratum korneum, peningkatan *transepidermal water loss* (TEWL), serta manifestasi klinis berupa kulit kering, kasar, bersisik, dan pruritus.^{63,64} Pada kondisi normal, stratum korneum mempertahankan keseimbangan air melalui integritas lipid epidermal dan regulasi molekuler yang kompleks. Namun, paparan agen iritan seperti *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) dapat mengganggu keseimbangan tersebut. Aplikasi topikal SLS menyebabkan ekstraksi lipid epidermis dan disorganisasi struktur lamelar stratum korneum, sehingga meningkatkan TEWL dan memicu kerusakan sawar kulit.^{84,85}

Kerusakan sawar akibat SLS tidak hanya menyebabkan kehilangan air secara pasif, tetapi juga memicu respons biologis aktif pada sel kulit. Keratinosit yang mengalami stres melepaskan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) yang kemudian dikenali oleh *Toll-like receptor* (TLR), terutama TLR2 dan TLR4, yang diekspresikan pada keratinosit dan sel imun kulit. Aktivasi TLR ini menjadi pemicu awal aktivasi respons inflamasi bawaan di kulit xerotik. Aktivasi tersebut

menginisiasi berbagai jalur pensinyalan intraseluler yang berperan dalam mempertahankan kondisi inflamasi kronik derajat rendah pada kulit.^{82,83}

Aktivasi TLR selanjutnya meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS), baik melalui aktivasi NADPH oxidase maupun gangguan fungsi mitokondria. Akumulasi ROS berperan sebagai mediator penting dalam aktivasi jalur inflamasi seperti *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B) dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). Jalur-jalur ini kemudian meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-1 α , TNF- α , dan IL-6, yang memperburuk kerusakan sawar kulit dan mempertahankan inflamasi lokal.²⁵ Lingkungan inflamasi ini mendorong polarisasi makrofag ke fenotipe M1, yang semakin memperkuat produksi mediator inflamasi dan stres oksidatif, sehingga memperparah kondisi xerosis.

Lingkungan inflamasi dan stres oksidatif yang persisten memberikan dampak langsung terhadap molekul kunci hidrasi kulit, khususnya aquaporin-3 (AQP3). AQP3 merupakan kanal membran yang berperan penting dalam transport air dan gliserol ke dalam epidermis, dan sangat berperan dalam menjaga hidrasi stratum korneum.²⁷ Aktivasi NF- κ B dan MAPK, serta peningkatan ROS, diketahui menekan jalur pensinyalan EGFR/PI3K-AKT dan STAT3 yang berperan dalam regulasi transkripsi dan stabilitas protein AQP3. Akibatnya, ekspresi AQP3 pada keratinosit menurun, sehingga menghambat masuknya gliserol ke dalam epidermis dan memperburuk gangguan hidrasi kulit.²⁵

Selain AQP3, inflamasi dan stres oksidatif juga memengaruhi metabolisme *hyaluronic acid* (HA), komponen utama matriks ekstraseluler kulit yang berfungsi sebagai reservoir air dan penentu elastisitas jaringan. Kadar HA di kulit diatur oleh keseimbangan antara sintesis oleh enzim *hyaluronan synthase* (HAS) dan degradasi oleh enzim *hyaluronidase* (HYAL).³² Aktivasi jalur inflamasi yang dimediasi NF- κ B dan MAPK menekan aktivitas jalur TGF- β /SMAD yang mengatur ekspresi enzim HAS, khususnya HAS2, sekaligus meningkatkan degradasi HA. Kondisi ini menyebabkan penurunan kadar HA dan berkurangnya kapasitas kulit dalam mengikat air, sehingga memperparah *xerosis cutis*.^{67,68}

Dalam konteks gangguan molekuler tersebut, *mesenchymal stem cells* (MSCs) muncul sebagai kandidat terapi regeneratif yang menjanjikan. Efek terapeutik MSCs sebagian besar dimediasi melalui mekanisme parakrin dengan melepaskan *secretome* yang mengandung berbagai faktor bioaktif.³⁸ *Secretome* ini mampu mentransfer protein, lipid, dan miRNA fungsional ke sel target melalui vesikel ekstraseluler, sehingga memodulasi berbagai proses biologis.^{42,86} Pra-kondisi MSCs dalam lingkungan hipoksia terbukti meningkatkan potensi regeneratif dan *imunomodulator secretome* yang dihasilkan melalui pengayaan kargo bioaktifnya.^{55,87}

Secretome Hypoxia-MSCs (SH-MSCs) mengandung berbagai faktor pertumbuhan (HGF, VEGF), sitokin antiinflamasi (IL-10, TGF- β), serta miRNA yang berperan dalam modulasi inflamasi, stres oksidatif, dan regenerasi jaringan kulit. Kandungan bioaktif ini memungkinkan SH-MSCs

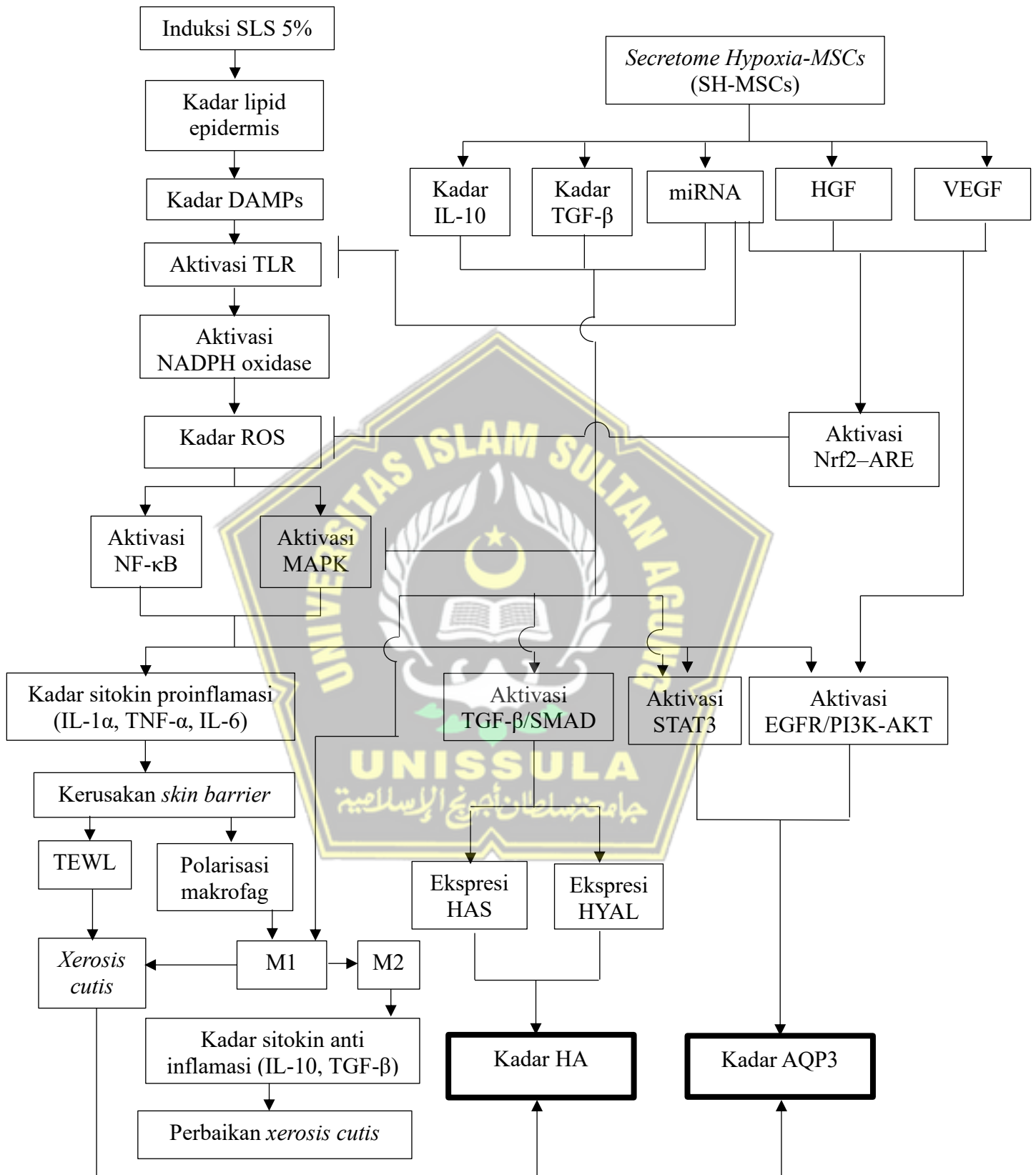
untuk menekan aktivasi jalur TLR–NF- κ B dan MAPK, sehingga menurunkan produksi sitokin proinflamasi, serta mengaktifkan jalur Nrf2–ARE yang meningkatkan respons antioksidan endogen dan menurunkan akumulasi ROS.^{42,86} Selain itu, SH-MSCs juga berpotensi mendorong peralihan fenotipe makrofag dari M1 ke M2, menciptakan lingkungan mikro kulit yang lebih kondusif bagi perbaikan jaringan.^{82,83}

Pemulihan lingkungan mikro ini memungkinkan reaktivasi jalur pensinyalan yang mendukung hidrasi epidermis. Aktivasi kembali jalur EGFR/PI3K-AKT dan STAT3 pada keratinosit berperan dalam meningkatkan transkripsi dan stabilitas protein AQP3, sehingga transport gliserol dan air ke dalam epidermis dapat berlangsung lebih optimal.^{55,87} Peningkatan kadar gliserol epidermal selanjutnya berkontribusi terhadap perbaikan hidrasi stratum korneum dan pemulihan fungsi sawar kulit.²⁷

Secara paralel, secretome SH-MSCs juga berperan dalam memulihkan keseimbangan metabolisme HA. Faktor pertumbuhan seperti TGF- β yang terkandung dalam *secretome* dapat mengaktifkan jalur SMAD pada fibroblas, meningkatkan ekspresi enzim HAS dan sintesis HA endogen.⁸⁸ Selain itu, miRNA tertentu dalam secretome SH-MSCs diduga dapat menekan ekspresi enzim hialuronidase, sehingga memperlambat degradasi HA dan meningkatkan stabilitas matriks ekstraseluler.^{84,85} Peningkatan ketersediaan HA ini akan memperbaiki kapasitas kulit dalam mengikat air dan mempertahankan elastisitas jaringan.

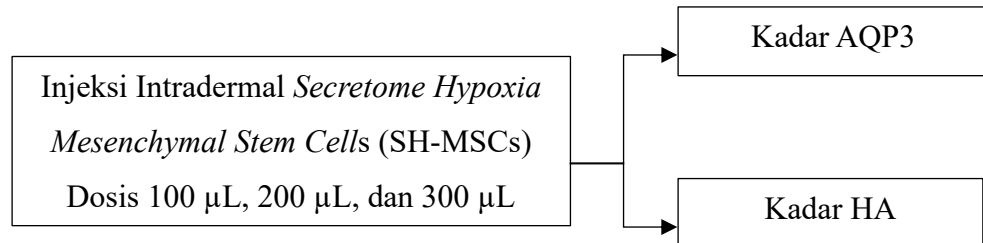
Secara keseluruhan, pada model *xerosis cutis* yang diinduksi SLS, pemberian SH-MSCs diharapkan mampu mengintervensi proses patologis pada berbagai tingkat, mulai dari inflamasi dan stres oksidatif hingga gangguan molekuler spesifik yang melibatkan AQP3 dan HA. Melalui mekanisme tersebut, SH-MSCs berpotensi meningkatkan hidrasi epidermis, memulihkan fungsi sawar kulit, dan mengurangi manifestasi klinis *xerosis cutis* secara bermakna.^{82,83}





Gambar 3.1. Kerangka Teori

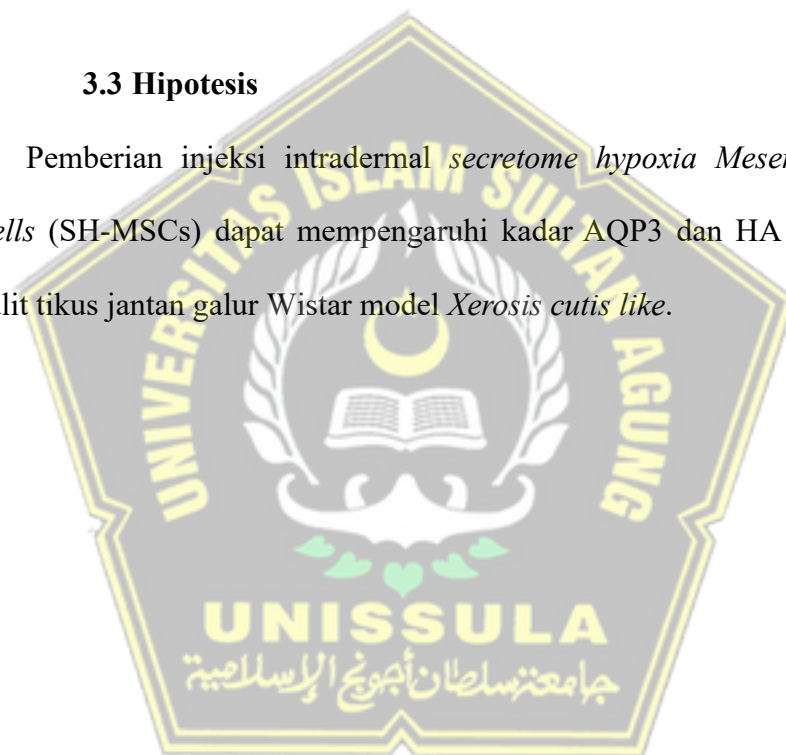
3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3. 2. Kerangka Konsep

3.3 Hipotesis

Pemberian injeksi intradermal *secretome hypoxia Mesenchymal Stem Cells* (SH-MSCs) dapat mempengaruhi kadar AQP3 dan HA pada jaringan kulit tikus jantan galur Wistar model *Xerosis cutis like*.



BAB IV

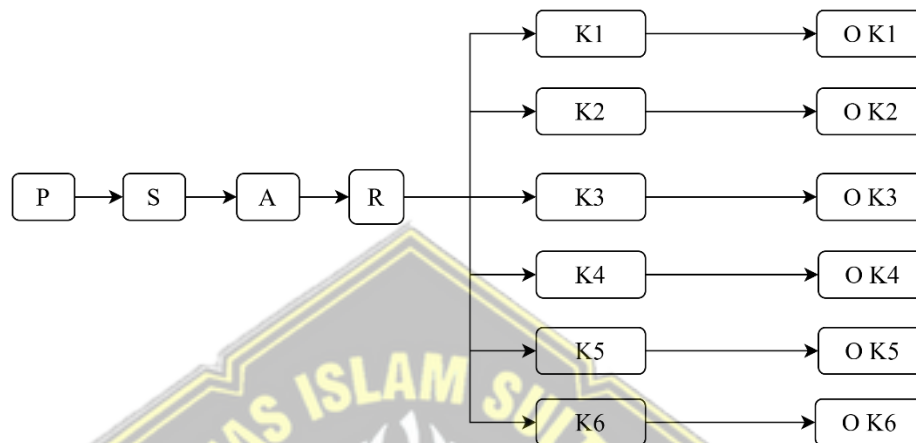
METODE PENELITIAN

4.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain studi eksperimental dengan rancangan *post-test only control group design*. Dilakukan uji efek pemberian injeksi *Secretome Hypoxia*-MSCs terhadap kadar AQP3 dan HA pada tikus jantan galur Wistar yang telah diinduksi *xerosis cutis* menggunakan induksi *sodium lauryl sulfate* (SLS) 5%.

Setelah tahap induksi *xerosis cutis* selesai, hewan coba akan dibagi secara acak ke dalam enam kelompok perlakuan yang berbeda. Kelompok sehat (K1) akan berfungsi sebagai kelompok normal, di mana tikus tidak akan menerima intervensi terapeutik apapun. Kelompok K2 hingga K6 merupakan kelompok tikus yang seluruhnya telah diinduksi *xerosis cutis*. Seluruh perlakuan diberikan melalui injeksi intradermal pada area dorsal tikus dengan volume total 300 μL , yang dibagi ke dalam empat titik penyuntikan dengan dosis masing-masing 75 μL per titik. Pemberian injeksi dilakukan secara berkala setiap 3 hari sekali selama periode 10 hari. Pada kelompok K2, tikus menerima injeksi intradermal NaCl 300 μL sebagai kontrol negatif. Kelompok K3 menerima injeksi intradermal *hyaluronic acid* (HA) *non-crosslink* dengan konsentrasi 2 mg/mL sebagai kontrol positif. Kelompok K4, K5, dan K6 masing-masing menerima injeksi intradermal SH-MSCs dengan variasi dosis bertingkat, yaitu 100 μL , 200 μL , dan 300 μL . Pada kelompok dengan dosis

100 μL dan 200 μL , SH-MSCs diencerkan menggunakan larutan NaCl hingga mencapai volume akhir 300 μL sebelum dilakukan injeksi intradermal.



Gambar 4. 1 Rancangan Penelitian

Keterangan :

P: Populasi

S: sampel

A: Aklimatisasi

R: Randomisasi

K1 (Kelompok Sehat): Tikus tidak diinduksi dan tanpa intervensi terapeutik apapun.

K2 (Kontrol negatif): Tikus diinduksi *xerosis cutis* dan diberikan injeksi intradermal NaCl dengan volume total 300 μL . Injeksi dilakukan pada area dorsal tikus, dibagi ke dalam empat titik penyuntikan dengan dosis 75 μL per

titik, dan diberikan sebanyak empat kali dengan interval setiap 3 hari, yaitu pada hari ke-10, 13, 16, dan 19 setelah induksi *xerosis cutis*.

K3 (Kontrol Positif): Tikus diinduksi *xerosis cutis* dan diberikan injeksi intradermal *Hyaluronic Acid* (HA) *non-crosslink* 2 mg/mL dengan volume total 300 μ L. Injeksi dilakukan pada area dorsal tikus, dibagi ke dalam empat titik penyuntikan dengan dosis 75 μ L per titik, dan diberikan sebanyak empat kali dengan interval setiap 3 hari, yaitu pada hari ke-10, 13, 16, dan 19 setelah induksi *xerosis cutis*.

K4 (SH-MSCs dosis 100 μ L): Tikus 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. Injeksi dilakukan pada area dorsal tikus, dibagi ke dalam empat titik penyuntikan dengan dosis 75 μ L per titik, dan diberikan sebanyak empat kali dengan interval setiap 3 hari, yaitu pada hari ke-10, 13, 16, dan 19 setelah induksi *xerosis cutis*.

K5 (SH-MSCs dosis 200 μ L) : Tikus 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 dilakukan pada area dorsal tikus, dibagi menjadi empat titik injeksi dengan dosis 75 μ L per titik, dan diberikan sebanyak empat kali dengan interval setiap 3 hari, yaitu pada hari ke-10, 13, 16, dan 19 setelah induksi *xerosis cutis*.

K6 (SH-MSCs dosis 300 μ L): Tikus diinduksi *xerosis cutis* dan diberikan injeksi intradermal SH-MSCs sebanyak 300 μ L. Penyuntikan dilakukan pada area dorsal tikus, dibagi menjadi empat titik injeksi dengan dosis 75 μ L per

titik, dan diberikan sebanyak empat kali dengan interval setiap 3 hari, yaitu pada hari ke-10, 13, 16, dan 19 setelah induksi *xerosis cutis*.

O K1: Observasi kadar AQP3 dan HA pada kelompok 1

O K2: Observasi kadar AQP3 dan HA pada kelompok 2

O K3: Observasi kadar AQP3 dan HA pada kelompok 3

O K4: Observasi kadar AQP3 dan HA pada kelompok 4

O K5: Observasi kadar AQP3 dan HA pada kelompok 5

O K6: Observasi kadar AQP3 dan HA pada kelompok 6

4.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.2.1 Variabel Bebas (Independen)

Injeksi intradermal *secretome hypoxia Mesenchymal Stem Cells* (SH- MSCs) dengan dosis 100 μ L, 200 μ L, dan 300 μ L.

4.2.2 Variabel Terikat (Dependen):

Variabel terikat pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Kadar AQP3: Diukur pada sampel ekstrak jaringan kulit menggunakan metode ELISA
2. Kadar HA: Diukur pada sampel ekstrak jaringan kulit menggunakan metode ELISA.

4.2.3 Variabel Prakondisi

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

4.3 Definisi Operasional

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

Injeksi intradermal *secretome hypoxia Mesenchymal Stem Cells* (SH-MSCs) didefinisikan sebagai pemberian produk sekretori yang dihasilkan oleh *mesenchymal stem cells* yang dipra-kondisi dalam kondisi hipoksia, yang mengandung berbagai faktor pertumbuhan, sitokin antiinflamasi, serta miRNA bioaktif. SH-MSCs diperoleh dari Laboratorium *Stem Cell and Cell Culture Research* (SCCR) dan diberikan melalui injeksi intradermal pada area dorsal tikus sebagai intervensi terapeutik untuk memperbaiki hidrasi dan homeostasis kulit pada model *xerosis cutis*. Pemberian dilakukan dengan volume total 300 μL per sesi injeksi, yang dibagi ke dalam empat titik penyuntikan dengan volume masing-masing 75 μL per titik. SH-MSCs diberikan dalam tiga variasi dosis bertingkat, yaitu 100 μL , 200 μL , dan 300 μL . Pada dosis 100 μL dan 200 μL , *secretome* diencerkan menggunakan larutan NaCl fisiologis hingga mencapai volume akhir 300 μL sebelum injeksi, sedangkan dosis 300 μL diberikan tanpa pengenceran tambahan. Injeksi intradermal dilakukan secara berkala setiap 3 hari sekali selama periode 10 hari setelah induksi *xerosis cutis*.

Unit: μL

Skala: Nominal

4.3.2 Kadar AQP3

Kadar Aquaporin-3 (AQP3) didefinisikan sebagai konsentrasi protein AQP3 yang terdapat dalam jaringan kulit tikus pada area dorsal setelah seluruh rangkaian perlakuan selesai (hari ke 22). Pengukuran kadar AQP3 dilakukan menggunakan metode ELISA dengan menggunakan kit ELISA AQP3 spesifik tikus (Rat Aquaporin-3 ELISA Kit) yang mengandung antibodi monoklonal anti-AQP3. Sampel jaringan kulit yang dianalisis berupa jaringan kulit dorsal tikus dengan ukuran $\pm 1 \times 1$ cm atau berat sekitar 50–100 mg, yang diambil hingga mencapai lapisan dermis.

Unit: ng/L

Skala: Rasio

4.3.3 Kadar HA

Kadar *Hyaluronic Acid* (HA) didefinisikan sebagai konsentrasi HA yang terdapat dalam jaringan kulit tikus pada area dorsal setelah seluruh rangkaian perlakuan selesai (hari ke 22). Pengukuran kadar HA dilakukan menggunakan metode ELISA dengan menggunakan kit ELISA HA spesifik tikus (Rat Hyaluronic Acid ELISA Kit) yang mengandung antibodi anti-HA. Sampel jaringan kulit yang dianalisis berupa jaringan kulit dorsal tikus dengan ukuran $\pm 1 \times 1$ cm atau berat sekitar 50–100 mg, yang diambil hingga mencapai lapisan dermis.

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 Stem Cell and Cancer Research, Semarang, Jawa Tengah.

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.^{89,90}

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 (kelompok kontrol dan perlakuan). Terdapat 6 kelompok, maka minimal 4 tikus per kelompok diperlukan, dengan total sampel sebanyak 24 tikus. Sampel ditambah 1 untuk mengantisipasi dropout sehingga total tikus adalah 5 ekor tiap kelompok dengan total 30 ekor.⁹¹ Selain itu, 4 ekor tikus dialokasikan khusus untuk pemeriksaan histopatologi (HE), sehingga total tikus yang digunakan dalam penelitian adalah 34 ekor.

4.4.3 Subjek Penelitian

4.4.3.1 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).

4.4.3.2 Kriteria Eksklusi

- a. Tikus yang tidak menunjukkan kriteria *xerosis cutis like* setelah proses induksi SLS 5%.

4.4.3.3 Kriteria *Drop Out*

- a. Tikus menunjukkan gejala stres berat, seperti penurunan berat badan yang signifikan (>20% dari berat awal), kelemahan yang parah, atau inaktivitas yang mengganggu hasil penelitian.
- b. Tikus yang menunjukkan reaksi lokal berat pada lokasi injeksi intradermal, seperti nekrosis, ulserasi luas, atau infeksi berat, sehingga pengukuran lanjutan tidak dapat dilakukan.

- c. Tikus mati selama periode penelitian, baik akibat efek perlakuan, prosedur, atau penyebab lain.

4.5 Cara Pengambilan Sampel

Penelitian ini menggunakan metode randomisasi sederhana untuk memastikan setiap tikus memiliki peluang yang sama untuk masuk ke salah satu kelompok perlakuan atau kelompok kontrol. Proses ini dijelaskan sebagai berikut:

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, kelembapan 40–60%, siklus terang-gelap 12 jam, 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:

- K1 (Normal): Tikus yang tidak diinduksi *xerosis cutis* dan tidak diberikan terapi apapun.
- K2 (Kontrol negatif / kontrol injeksi): Tikus diinduksi *xerosis cutis* dan diberikan injeksi intradermal NaCl 300 µL pada area dorsal, dibagi ke

empat titik dengan dosis 75 μ L per titik. Pemberian dilakukan setiap 3 hari sekali, pada hari ke-10, 13, 16, dan 19 setelah induksi *xerosis cutis*.

- K3 (Kontrol positif / HA): Tikus diinduksi *xerosis cutis* dan diberikan injeksi intradermal *hyaluronic acid* (HA) *non-crosslink* 2 mg/mL pada area dorsal dengan total volume 300 μ L, dibagi ke empat titik dengan dosis 75 μ L per titik. Pemberian dilakukan setiap 3 hari sekali, pada hari ke-10, 13, 16, dan 19 setelah induksi *xerosis cutis*
- K4 (SH-MSCs dosis rendah): Tikus diinduksi *xerosis cutis* dan diberikan injeksi intradermal SH-MSCs pada area dorsal dengan dosis 100 μ L yang diencerkan dengan NaCl 200 μ L hingga total 300 μ L, dibagi ke empat titik dengan dosis 75 μ L per titik. Pemberian dilakukan setiap 3 hari sekali, pada hari ke-10, 13, 16, dan 19 setelah induksi *xerosis cutis*
- K5 (SH-MSCs dosis sedang): Tikus diinduksi *xerosis cutis* dan diberikan injeksi intradermal SH-MSCs pada area dorsal dengan dosis 200 μ L yang diencerkan dengan NaCl 100 μ L hingga total 300 μ L, dibagi ke empat titik dengan dosis 75 μ L per titik. Pemberian dilakukan setiap 3 hari sekali, pada hari ke-10, 13, 16, dan 19 setelah induksi *xerosis cutis*
- K6 (SH-MSCs dosis tinggi): Tikus diinduksi *xerosis cutis* dan diberikan injeksi intradermal SH-MSCs pada area dorsal dengan dosis 300 μ L tanpa pengenceran, dibagi ke empat titik dengan dosis 75 μ L

per titik. Pemberian dilakukan setiap 3 hari sekali, pada hari ke-10, 13, 16, dan 19 setelah induksi xerosis cutis

4.6 Alat dan Bahan Penelitian

4.6.1 Bahan Penelitian

1. Hewan Coba Tikus Wistar jantan, usia 6–8 minggu, berat badan 180–200 gram.
2. Ketamine
3. Xylazine
4. *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) 5%
5. ELISA Kit
6. Reagen PBS (*phosphate-buffer saline*)
7. *Hematoxylin-Eosin* (HE) staining
8. Alcohol
9. Aquades
10. Medium kultur MSCs
11. Trypsin-EDTA atau detachment solution
12. NaCl 0,9% steril
13. Reagen *Oil Red O* & *Alizarin Red*
14. Antibodi marker CD29, CD44, CD45, CD31

4.6.2 Alat Penelitian

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

3. Tempat air minum tikus.
4. 6mm biopsy punch
5. *Centrifuge & microcentrifuge*
6. Mikropipet 1
7. 1000 μ L mikropipet tip
8. Vial tube 1,5 mL
9. *Coated desk glass*
10. *Cover glass.*
11. *Biosafety cabinet class II*
12. *Flow cytometer*
13. *Hypoxic chamber*
14. *Tangential Flow Filtration (TFF) system*
15. *ELISA reader (microplate reader)*
16. *Paraffin embedding station & mikrotom.*

4.7 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium *Stem Cell and Cancer Research* ,

Semarang, Jawa Tengah. Penelitian telah dilakukan pada Januari 2026.

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 xerosis pada tikus						
Pemberian Injeksi secretome MSCs hypoxia						
Pengambilan Sampel dan Analisis						
Pengukuran parameter tambahan						
Analisis kadar AQP3						
Analisis kadar HA						
Pengolahan Data dan Penyusunan Laporan						
Pengolahan dan analisis data						
Penyusunan laporan penelitian						

4.8 Prosedur Penelitian

4.8.1 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 hewan (3R: *Reduction, Refinement, Replacement*). Persetujuan etik juga menjamin bahwa perlakuan terhadap hewan percobaan dilakukan dengan memperhatikan kesejahteraan dan hak-hak hewan, serta mengurangi penderitaan yang tidak perlu.

4.8.2 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.

4.8.3 Induksi *Xerosis cutis*

- Persiapan Hewan Uji

Pada tahap awal, bagian punggung tikus dibersihkan dengan mencukur rambut seluas $\pm 2 \times 3$ cm (6 cm²) menggunakan alat cukur elektrik. Proses pencukuran dilakukan hati-hati untuk menghindari terjadinya luka pada permukaan kulit.

- Induksi *Xerosis cutis*

Larutan *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) 5% disiapkan dengan melarutkan 2,5 gram SLS ke dalam 50 mL akuades steril hingga larut sempurna. Larutan yang telah homogen kemudian dimasukkan ke dalam wadah steril. Kasa steril dicelupkan ke dalam larutan SLS 5% dan diaplikasikan secara merata pada area dorsal tikus yang telah dicukur, dengan arah pengolesan dari kepala ke ekor, tanpa menekan kulit.^{75,92,93}

Proses induksi dilakukan dua kali sehari pada jam yang sama selama sembilan hari berturut-turut. Seluruh tikus pada kelompok K2 hingga K6 menjalani induksi ini hingga terbentuk kondisi *xerosis cutis like*, yang kemudian dikonfirmasi melalui pemeriksaan makroskopis dan mikroskopis (dermoskop) sesuai kriteria yang telah ditetapkan.^{75,92}

4.8.4 Pemberian *Secretome* dan Titik Injeksi

Secretome Hypoxia-MS (SH-MS) yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari lab SCCR. SH-MS diberikan sebanyak empat kali, yaitu pada hari ke-10, 13, 16, dan 19 pasca induksi *xerosis cutis*. Penyuntikan dilakukan secara intradermal di empat titik yang terletak pada setiap sudut area perlakuan berukuran 2 × 3 cm untuk memastikan distribusi merata di kulit.^{75,92} SH-MSs diberikan sesuai kelompok perlakuan dengan dosis bertingkat 100 µL, 200 µL, dan 300 µL per ekor. Untuk dosis 100 µL dan 200 µL, SH-MSs diencerkan

menggunakan NaCl steril hingga mencapai volume total 300 μ L. Seluruh volume injeksi kemudian dibagi ke empat titik pada area dorsal tikus, sehingga setiap titik menerima 75 μ L larutan.⁹³⁻⁹⁵

Rincian pemberian SH-MSCs pada masing-masing kelompok adalah sebagai berikut:

- Kelompok dosis 100 μ L menerima 100 μ L SH-MSCs yang diencerkan dengan 200 μ L NaCl steril dengan total volume 300 μ L per ekor, dibagi menjadi empat titik penyuntikan masing-masing 75 μ L per titik.
- Kelompok dosis 200 μ L menerima 200 μ L SH-MSCs yang diencerkan dengan 100 μ L NaCl steril dengan total volume 300 μ L per ekor, dibagi menjadi empat titik penyuntikan masing-masing 75 μ L per titik.
- Kelompok dosis 300 μ L menerima 300 μ L SH-MSCs tanpa pengenceran tambahan, dibagi menjadi empat titik penyuntikan masing-masing 75 μ L per titik.

4.8.5 Observasi Makroskopis dan Mikroskopis pada *Xerosis cutis*

Pengamatan kondisi *xerosis cutis* dilakukan melalui pemeriksaan makroskopis (klinis) dan mikroskopis (dermoskop) untuk memastikan tercapainya *xerosis cutis like* sebelum pemberian intervensi. Pemeriksaan dilakukan menggunakan sistem skoring XASI dan mikroskop elektron/dermoskop, serta didokumentasikan dalam bentuk foto klinis dan foto mikroskopis/dermoskop.

Pemeriksaan dermoskopis dipilih sebagai metode suplementer untuk menilai morfologi permukaan kulit secara rinci karena kemampuannya mengungkapkan pola sisik yang melampaui lekukan kulit (*plate-like scaling*) dan retakan dalam, pola yang telah dilaporkan pada *severe xerosis* pada manusia dan diadaptasi untuk menilai derajat perubahan pada model hewan.⁹⁶
















Pemeriksaan klinis dan dermoskopi dilakukan pada hari ke-1, 3, 6, dan 9 selama periode induksi *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) 5%. Pada hari pertama, pemeriksaan dilakukan pada tikus normal sebagai kondisi dasar (*baseline*), sedangkan pada hari ke-3, 6, dan 9 dilakukan pada tikus yang telah diinduksi SLS untuk memantau progresivitas perubahan kulit hingga mencapai *xerosis cutis like*. Foto makroskopis juga dilakukan pada hari ke 16 dan 22 sedangkan dermoskop diambil pada setiap kali pemberian perlakuan dan pada akhir penelitian untuk mengevaluasi perbaikan kondisi kulit setelah intervensi.

Pemeriksaan dermoskopis dilakukan pada area kulit dorsal tikus yang telah diinduksi SLS 5%, menggunakan dermoskop genggam dengan pembesaran $\times 10$ – $\times 20$ tanpa cairan imersi. Pemeriksaan dilakukan secara hati-hati dengan tekanan minimal untuk menghindari distorsi struktur permukaan kulit. Gambaran dermoskopis yang diamati meliputi pola dan ketebalan sisik, distribusi sisik terhadap lekukan permukaan kulit, keberadaan retakan (*fissures*), serta perubahan tekstur permukaan epidermis.

Dermoskop memungkinkan penilaian perubahan mikrostruktur kulit yang tidak tampak secara klinis, termasuk retakan, sisik, dan gangguan pola pigmen yang berkaitan dengan *xerosis* berat. Meskipun kriteria dermoskopis spesifik pada model tikus belum banyak dilaporkan, pendekatan ini tetap relevan karena kesamaan mekanisme gangguan sawar kulit akibat SLS antara tikus dan manusia, serta tingginya sensitivitas dermoskopi sebagai metode non-invasif. Oleh karena itu, dermoskop digunakan sebagai alat konfirmasi objektif terhadap penilaian klinis berbasis skor XASI.

Sistem skoring XASI ditentukan 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.⁹⁷

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

Gambar 4. 2 Skor *Xerosis cutis*.⁹⁷

Pemeriksaan dermoskopi pada *xerosis cutis* menunjukkan struktur kulit yang tidak teratur dengan pola bersisik yang menonjol dan tepi sisik terangkat. Tampak garis-garis putih hingga kekuningan yang dalam dan tersusun linear, yang mencerminkan akumulasi keratin pada stratum korneum. Selain itu, pembuluh darah tampak lebih jelas akibat dilatasi vaskular superfisial. Pola kulit normal mengalami gangguan atau menghilang dan digantikan oleh permukaan kulit yang tampak kasar serta bergranular.^{98,99} Temuan-temuan ini mencerminkan gangguan sawar kulit yang khas pada kondisi *xerosis*.

Pemeriksaan histologis menggunakan pewarnaan *Hematoxylin–Eosin* (HE) dilakukan bukan sebagai metode validasi, melainkan sebagai bukti tambahan bahwa induksi SLS 5% telah menimbulkan perubahan struktural pada kulit. Pemeriksaan HE hanya dilakukan pada empat ekor tikus sebagai sampel perwakilan,

yaitu tikus yang dipilih secara acak, terdiri atas dua tikus dari kelompok sehat (kontrol normal) dan dua 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* berat ditandai oleh penebalan stratum korneum (hiperkeratosis), disorganisasi lapisan epidermis, berkurangnya kelembapan jaringan yang tampak sebagai celah antar sel, serta infiltrasi ringan sel inflamasi pada dermis superfisial. Temuan ini berfungsi untuk memperkuat hasil pengamatan makroskopis dan mikroskopis.^{100,101}

Tahapan preparasi histologi dilaksanakan melalui beberapa langkah sebagai berikut:

1. Potongan kulit dari setiap kelompok tikus difiksasi menggunakan larutan NBF 10%.
2. Sampel kemudian dibilas dengan etanol 70% hingga bebas dari sisa fiksatif.
3. Tahap dehidrasi dilakukan dengan merendam jaringan secara bertahap dalam alkohol 70%, 80%, 90%, 96%, dan absolut, masing-masing selama 30 menit.
4. Setelah itu, sampel dimasukkan ke dalam toluol hingga jaringan tampak jernih (± 1 jam).

5. Proses infiltrasi dilakukan di oven bersuhu 56–60°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.
6. Pada tahap *embedding*, jaringan yang telah berada dalam parafin murni dituangkan ke cetakan blok parafin dan dibiarkan hingga parafin mengeras.
7. Blok parafin kemudian dipotong menggunakan mikrotom dengan ketebalan $\pm 6 \mu\text{m}$.
8. Potongan jaringan ditempelkan pada kaca objek yang sebelumnya dilapisi Mayer's albumin, ditetesi sedikit aquades, lalu dipanaskan di *hot plate* hingga menempel sempurna.
9. Preparat yang sudah menempel dideparafinisasi dengan perendaman dalam xylol selama 24 jam.
10. Pewarnaan jaringan dilakukan dengan metode *Hematoksilin-Eosin* (HE) di mana sisa *xylol* dihilangkan, jaringan direndam berturut-turut dalam alkohol 96–30% dan aquades, lalu dicelupkan ke hematoksilin (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.

11. Preparat ditutup kaca penutup, diberi label, dan disimpan dalam kotak sediaan.^{100,101}

4.9 Teknik Pengumpulan Data

4.9.1 Persiapan sampel

1. Pengambilan Sampel: Sampel jaringan kulit diambil dengan prosedur biopsi pada hewan percobaan yang telah disetujui oleh komite etik.
2. Ekstraksi Protein: Jaringan sampel dicuci dengan PBS (*phosphate-buffered saline*) untuk menghilangkan kotoran. Selanjutnya, jaringan dihancurkan menggunakan pelarut lisis untuk ekstraksi protein, dan hasil supernatan yang mengandung AQP3 atau HA disaring dan disiapkan untuk analisis.
3. Penyimpanan Sampel: Sampel disimpan pada suhu -80°C jika tidak segera dianalisis untuk mencegah degradasi.^{102,103}

4.9.2 Analisis Kadar AQP3 dan HA

Analisis Kadar AQP3 dan HA dilakukan dengan menggunakan metode ELISA. ELISA digunakan karena kemampuannya untuk mendeteksi dan mengukur konsentrasi protein atau sitokin dalam sampel secara kuantitatif dan sensitif. Berikut adalah langkah-langkah analisisnya:

1. Penyapuan Mikroplate: Plate mikrotiter dilapisi dengan antibodi spesifik masing-masing untuk AQP3 dan HA dan diinkubasi pada

suhu 4°C selama semalam untuk memastikan pengikatan yang baik.

2. Penambahan Sampel: Larutan sampel yang telah dipersiapkan ditambahkan ke sumur plate mikrotiter dan diinkubasi selama 1-2 jam pada suhu kamar. Selama inkubasi, AQP3 dan HA dalam sampel akan terikat pada antibodi yang ada di permukaan sumur.
3. Pencucian: Plate dicuci untuk menghilangkan molekul yang tidak terikat.
4. Penambahan Antibodi Sekunder: Antibodi sekunder yang terkonjugasi dengan enzim *horseradish peroxidase* (HRP) ditambahkan dan diinkubasi selama 1 jam.
5. Pencucian: Plate dicuci untuk menghilangkan antibodi sekunder yang tidak terikat.
6. Penambahan Substrat: Substrat yang sesuai untuk HRP (seperti TMB) ditambahkan. Reaksi enzimatik akan menghasilkan perubahan warna yang dapat diukur pada panjang gelombang 450 nm menggunakan spektrofotometer.
7. Kuantifikasi AQP3 dan HA: Konsentrasi AQP3 dan HA dihitung berdasarkan kurva standar yang dibuat menggunakan kontrol AQP3 dan HA dengan konsentrasi yang diketahui. Hasil absorbansi dari sampel dibandingkan dengan kurva standar untuk menentukan masing-masing konsentrasi AQP3 dan HA dalam sampel.

4.10 Analisis Data

Analisis data yang diperoleh dari penelitian ini dilakukan secara sistematis untuk memastikan keakuratan interpretasi dan kesimpulan ilmiah. Tahap awal analisis dimulai dengan pemeriksaan normalitas data menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Uji ini bertujuan untuk menilai apakah distribusi data mengikuti pola normal, sehingga menjadi dasar pemilihan metode statistik selanjutnya. Data yang menunjukkan distribusi normal memungkinkan penggunaan metode parametrik, sedangkan data yang tidak memenuhi asumsi normalitas dianalisis menggunakan metode non-parametrik.

Pengujian homogenitas data dengan *Levene's test* dilakukan setelah pemeriksaan normalitas. Uji ini digunakan untuk memastikan bahwa variansi antar kelompok relatif sama, yang merupakan salah satu asumsi penting dalam analisis perbandingan kelompok. Perbandingan antar enam kelompok perlakuan dilakukan berdasarkan hasil uji normalitas dan homogenitas. Data AQP3 memenuhi asumsi normal dan homogen sehingga digunakan *One-Way ANOVA* untuk menganalisis perbedaan rata-rata antar kelompok. *One-Way ANOVA* memungkinkan identifikasi apakah terdapat perbedaan signifikan secara keseluruhan sebelum menilai perbedaan spesifik antar kelompok.

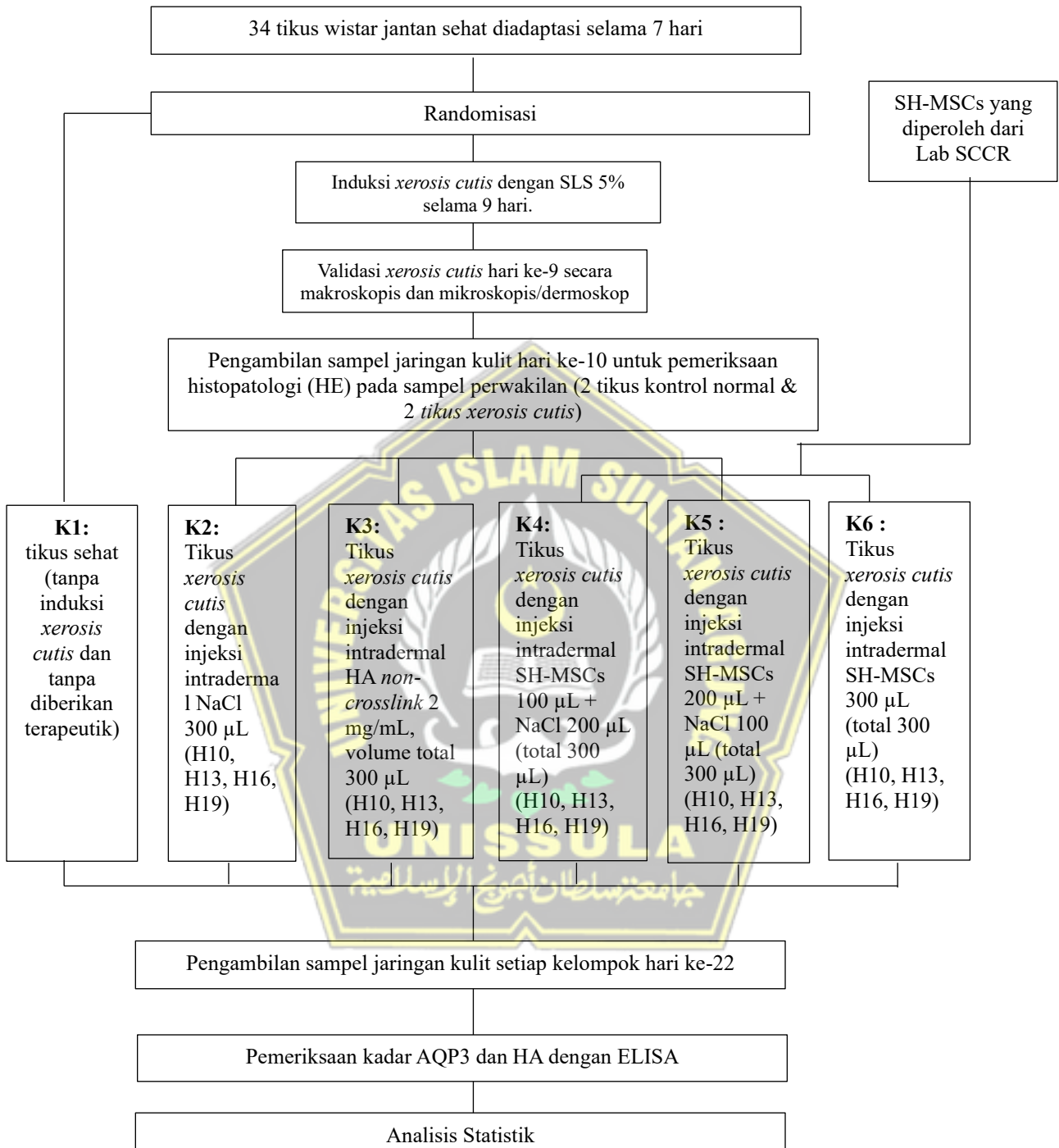
Data AQP3 dilanjutkan dengan uji *post hoc LSD* untuk menentukan kelompok mana yang berbeda secara signifikan. Sedangkan data HA memenuhi asumsi normal tapi tidak homogen sehingga digunakan uji *One Way ANOVA* yang kemudian dilanjutkan menggunakan uji *post hoc Tamhane* sebagai metode

komparasi. Seluruh analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak statistik yang telah tervalidasi, dengan tingkat signifikansi ditetapkan pada $p < 0,05$.

Hasil analisis statistik ini kemudian diinterpretasikan secara komprehensif untuk menilai efek perlakuan terhadap parameter penelitian, seperti kadar AQP3 dan HA, serta untuk menguji hipotesis yang diajukan. Pendekatan ini memastikan bahwa setiap temuan didukung oleh bukti statistik yang kuat, sehingga dapat memberikan kesimpulan yang valid mengenai potensi terapeutik *Secretome Hypoxia*-MSCs dalam memperbaiki kondisi xerosis cutis pada model hewan.⁹¹



4.11 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-MSC* (SH-MSCs) terhadap kondisi xerosis pada tikus model *xerosis cutis like*. Penelitian eksperimental ini dilaksanakan selama 22 hari, yang mencakup induksi *xerosis cutis*, pemberian perlakuan injeksi intradermal, serta pengambilan sampel jaringan kulit untuk analisis biomarker dan evaluasi morfologi kulit secara makroskopis dan mikroskopis.

Penelitian ini menggunakan 34 ekor tikus, dimana 4 ekor dialokasikan untuk pemeriksaan histopatologi (HE). Sebanyak 30 ekor tikus Wistar jantan sehat sisanya dibagi ke dalam enam kelompok, masing-masing terdiri dari lima ekor. Kelompok pertama (K1) merupakan kelompok kontrol sehat tanpa induksi xerosis dan tanpa perlakuan, sedangkan kelompok kedua (K2) merupakan kontrol negatif yang diinduksi xerosis cutis dengan larutan *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) 5% dan diberikan injeksi NaCl steril sebagai kontrol. Kelompok ketiga (K3) merupakan control positif yang diinduksi dengan SLS 5% dan diberikan injeksi HA *non-crosslink*. Sedangkan kelompok keempat hingga keenam (K4–K6) merupakan kelompok perlakuan yang diinduksi xerosis cutis dan menerima SH-MSCs dengan dosis bertingkat, yaitu 100 μ L (K4), 200 μ L (K5), serta dosis tertinggi 300 μ L penuh tanpa pengenceran (K6).

Masa adaptasi dilakukan selama 7 hari di laboratorium sebelum induksi. Induksi xerosis cutis dilakukan dengan aplikasi larutan SLS 5% secara topikal

dua kali sehari selama 9 hari. Validasi kondisi xerosis cutis dilakukan setiap tiga hari melalui pemeriksaan makroskopis dan mikroskopis (dermoskop genggam dengan pembesaran $\times 10-20$) untuk memastikan terbentuknya model *xerosis cutis like*. Pemeriksaan histologis menggunakan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* dilakukan pada sampel perwakilan untuk memperkuat temuan makroskopis dan mikroskopis.

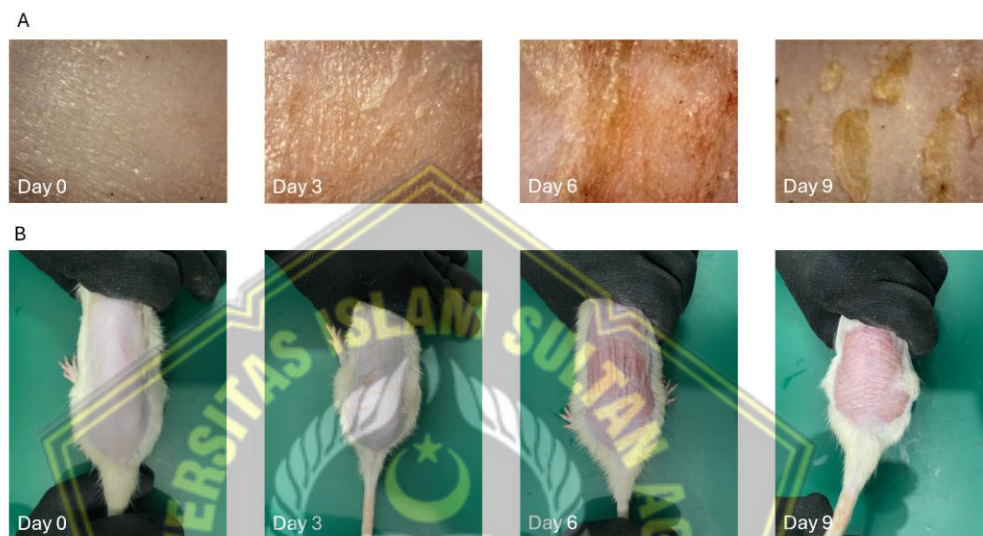
Setelah induksi, SH-MSCs diberikan secara intradermal pada empat titik di area dorsal yang telah diinduksi xerosis, sebanyak empat kali pada hari ke-10, 13, 16, dan 19. Pada setiap titik diberikan volume yang sama untuk memastikan distribusi merata sesuai dosis masing-masing kelompok. Pengambilan jaringan kulit dilakukan pada hari ke-22 setelah perlakuan, dengan tikus dianestesi sesuai prosedur etika penelitian hewan. Jaringan kulit kemudian dianalisis menggunakan metode ELISA untuk evaluasi biomarker, serta diamati secara makroskopis dan dermoskopis untuk menilai perbaikan kondisi kulit setelah intervensi.

5.1.1 Hasil Validasi *Animal Model Xerosis*

Validasi model hewan xerosis cutis dilakukan untuk memastikan keberhasilan induksi *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) 5% dalam menimbulkan perubahan kulit yang sesuai dengan karakteristik model *xerosis cutis like*. Proses validasi dilakukan melalui observasi makroskopis dan mikroskopis (dermoskopis) secara berkala selama 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 meliputi tingkat kekeringan, pembentukan sisik, eritema, dan retakan kulit. Perubahan tersebut diamati sebagai indikator perkembangan *xerosis cutis* dari kondisi normal hingga mencapai kondisi *xerosis cutis like*. Gambaran makroskopis perubahan kondisi kulit selama proses induksi SLS 5% disajikan 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) setelah Induksi SLS 5%: (A) Dengan Mikroskop Digital; (B) Dengan Kamera Digital.

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).

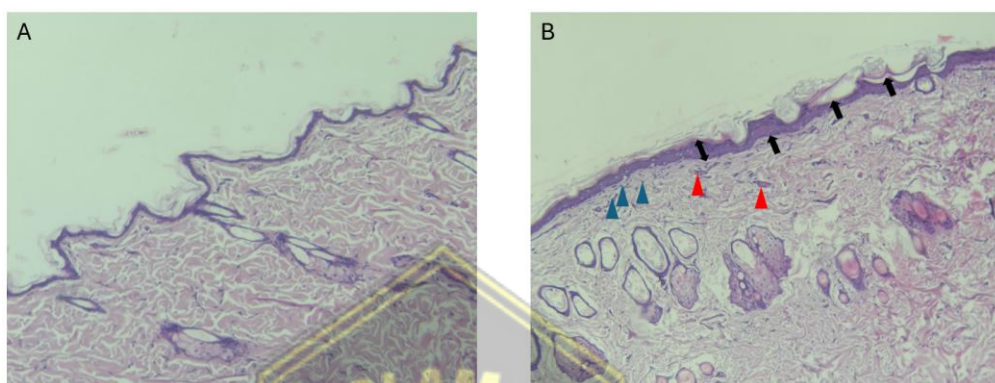
Pada pengamatan dermoskopis (Gambar 5.1A), kulit pada hari ke-0 (H0) tampak homogen dengan permukaan relatif halus, tanpa sisik, retakan, maupun kelainan pola permukaan kulit, yang mencerminkan kondisi kulit normal. Pada hari ke-3 (H3), mulai terlihat perubahan awal berupa

peningkatan kekasaran permukaan kulit dan munculnya sisik tipis yang tersebar tidak merata. Pada hari ke-6 (H6), sisik tampak lebih jelas dan lebih tebal, disertai perubahan tekstur permukaan kulit yang semakin kasar. Pada hari ke-9 (H9), tampak gambaran khas xerosis cutis berat berupa sisik tebal berlapis (*plate-like scaling*) yang melampaui lekukan kulit serta retakan yang lebih dalam, yang menunjukkan kerusakan sawar kulit yang signifikan.

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

Secara keseluruhan, hasil pengamatan dermoskopis dan makroskopis menunjukkan adanya 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 Wistar, yang selanjutnya digunakan sebagai dasar untuk pemberian intervensi pada tahap penelitian berikutnya.

Untuk memperkuat temuan makroskopis dan dermoskopis tersebut, dilakukan pemeriksaan histologis jaringan kulit menggunakan pewarnaan *Hematoksilin–Eosin* (HE), yang disajikan pada Gambar 5.2.



Gambar 5.2 Hasil pengamatan mikroskopis jaringan kulit dengan pewarnaan Hematoksin–Eosin (HE) pada perbesaran 100×. (A) Kelompok sehat. (B) Kelompok perlakuan SLS 5% selama 9 hari.

Hasil pengamatan histologis pada Gambar 5.2 menunjukkan perbedaan struktur jaringan kulit yang jelas antara kelompok sehat dan kelompok yang diinduksi SLS 5%. Pada kelompok sehat (Gambar 5.2A), lapisan epidermis tampak terorganisasi dengan baik, epitel gepeng berlapis terlihat utuh tanpa tanda ekskoriiasi, serta tidak ditemukan infiltrasi sel radang. Stratum korneum tampak tipis dan homogen, sementara struktur dermis menunjukkan susunan serat kolagen yang rapat dan teratur, mencerminkan kondisi kulit normal.

Sebaliknya, pada kelompok 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 proses keratinisasi.

Selain perubahan pada epidermis, lapisan dermis juga menunjukkan alterasi struktur jaringan. Serat kolagen tampak lebih tipis dan tidak teratur, serta dikelilingi oleh area kosong (*white spaces*) yang luas, yang mengindikasikan penurunan kepadatan jaringan dan gangguan integritas matriks ekstraseluler. Akumulasi sel darah merah di dermis (panah merah) menunjukkan adanya dilatasi vaskular dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang berkaitan 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*. Hasil ini memperkuat temuan makroskopis dan dermoskopis sebelumnya, sehingga model hewan *xerosis cutis* yang digunakan dalam penelitian ini dapat dinyatakan valid untuk tahap intervensi selanjutnya.

5.1.2 Hasil Validasi SH-MSCs

Validasi *Secretome Hypoxia-MSC* (SH-MSCs) dilakukan untuk memastikan bahwa secretome yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari sel punca mesenkimal (*Mesenchymal Stem Cells*, MSCs) yang telah melalui proses isolasi dan kultur sesuai prosedur standar. Tahap awal validasi dilakukan melalui pengamatan morfologi sel hasil isolasi MSCs untuk mengidentifikasi karakteristik sel yang sesuai dengan kriteria MSCs.

Proses isolasi MSCs menghasilkan populasi sel yang mampu beradherensi pada permukaan kultur dan menunjukkan pola pertumbuhan yang khas. Karakterisasi awal dilakukan melalui pengamatan morfologi sel untuk memastikan bahwa sel hasil isolasi memiliki ciri yang sesuai dengan MSC. Pengamatan morfologi sel hasil isolasi MSC dilakukan menggunakan mikroskop cahaya pada pembesaran 100×. Gambaran morfologi sel MSCs disajikan pada Gambar 5.3 sebagai dasar validasi sumber SH-MSCs yang digunakan dalam penelitian ini.

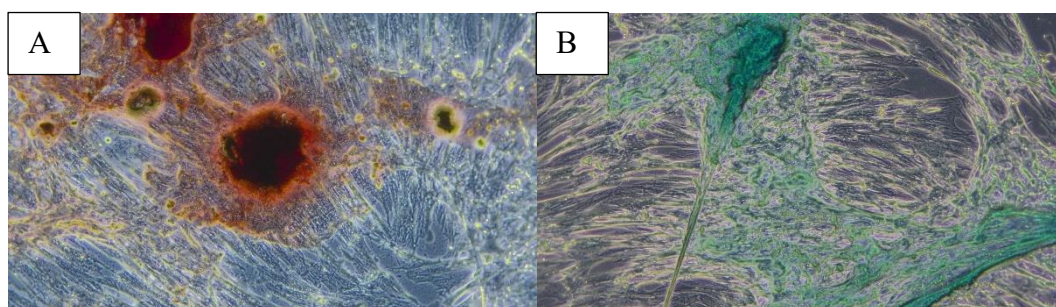


Gambar 5.3 Morfologi Khas MSCs. Morfologi berbentuk fibroblast-like pada pembesaran 100x

Gambar 5.3 memperlihatkan bahwa sel hasil isolasi MSCs menunjukkan morfologi *fibroblast-like* yang khas, dengan bentuk sel memanjang dan pertumbuhan adheren pada permukaan kultur. Karakteristik ini mengindikasikan bahwa sel yang diperoleh memiliki fenotipe yang sesuai dengan MSCs.

Karakterisasi sel selanjutnya dilakukan melalui evaluasi kemampuan diferensiasi MSCs ke arah osteogenik dan kondrogenik. Pengujian ini digunakan untuk menilai potensi diferensiasi sel hasil isolasi sebagai bagian

dari validasi MSCs. Hasil pengamatan diferensiasi MSCs ditampilkan pada Gambar 5.4.



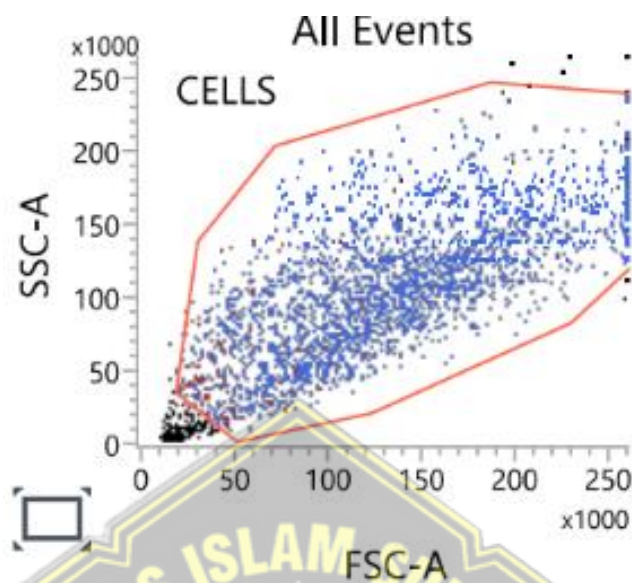
Gambar 5.4 Kemampuan MSCs berdiferensiasi. (A) Diferensiasi menjadi Osteogenic Alizarin-red staining perbesaran 200x. (B) Diferensiasi Chondrocyte Alcian Blue Staining perbesaran 100x.

Gambar 5.4 menunjukkan kemampuan MSCs hasil isolasi untuk berdiferensiasi menjadi sel osteogenik dan kondrogenik. Pada diferensiasi osteogenik (Gambar 5.4A), pewarnaan Alizarin Red memperlihatkan deposisi kalsium yang tampak sebagai area berwarna merah, yang mencerminkan pembentukan matriks mineral sebagai karakteristik sel osteoblast. Pada diferensiasi kondrogenik (Gambar 5.4B), pewarnaan Alcian Blue menunjukkan akumulasi matriks proteoglikan yang tampak sebagai area berwarna biru, yang merupakan ciri khas diferensiasi sel ke arah kondrosit.

Hasil uji diferensiasi osteogenik dan kondrogenik mengonfirmasi bahwa MSCs yang diperoleh dari proses isolasi memiliki sifat multipoten yang merupakan karakteristik utama sel punca mesenkimal. Validasi ini menjadi dasar bahwa sel yang digunakan sebagai sumber SH-MSCs dalam penelitian ini telah memenuhi kriteria biologis MSCs.

Selain karakterisasi morfologi dan kemampuan diferensiasi, dilakukan pula analisis viabilitas dan populasi sel MSCs untuk memastikan kualitas sel

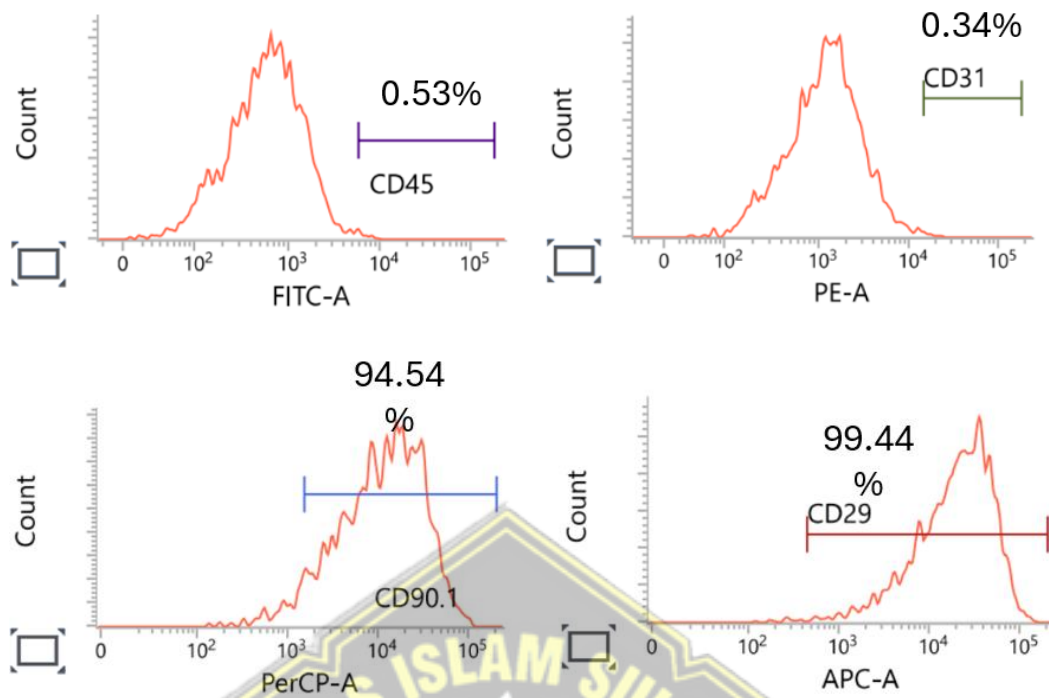
yang digunakan. Evaluasi ini dilakukan melalui analisis gating populasi sel MSCs yang viable, yang disajikan pada Gambar 5.5.



Gambar 5.5 Gating populasi sel MSCs yang viable

Setelah proses gating dilakukan untuk mengidentifikasi populasi sel MSCs yang viable, tahap selanjutnya adalah karakterisasi imunofenotipe sel menggunakan metode *flow cytometry*. Analisis ini bertujuan untuk memastikan bahwa sel yang diperoleh memenuhi kriteria karakteristik MSCs berdasarkan ekspresi penanda permukaan sel.

Parameter yang dianalisis meliputi ekspresi marker negatif hematopoietik dan endotelial, yaitu CD45 dan CD31, serta marker positif MSC, yaitu CD90 dan CD29. Hasil analisis menunjukkan bahwa populasi sel MSC yang diperoleh memiliki ekspresi marker negatif yang rendah dan marker positif yang tinggi, yang mengindikasikan kemurnian dan karakteristik MSCs yang baik.



Gambar 5.6 Analisis flow cytometry terhadap ekspresi CD45, CD31, CD90 dan CD29.

Berdasarkan hasil analisis *flow cytometry* pada Gambar 5.6, populasi sel hasil isolasi menunjukkan pola ekspresi marker permukaan yang konsisten dengan karakteristik MSCs. Marker positif MSCs, yaitu CD90 dan CD29, diekspresikan dalam persentase tinggi masing-masing sebesar 94,54% dan 99,44%, sedangkan marker non-MSCs, yaitu CD45 dan CD31, menunjukkan ekspresi yang sangat rendah masing-masing sebesar 0,53% dan 0,34%.

Profil imunofenotipe tersebut mengindikasikan bahwa populasi sel yang diperoleh memiliki kemurnian yang tinggi sebagai MSCs dan memenuhi kriteria identifikasi MSCs berdasarkan ekspresi marker permukaan sel. Dengan demikian, SH-MSCs yang digunakan dalam penelitian ini telah tervalidasi secara morfologis, fungsional, dan

imunofenotipik. Selanjutnya, profil komponen SH-MSCs yang digunakan dalam penelitian ini disajikan pada 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	Undetected	< 50 pg/mL	ELISA
IL-10	168 pg/mL	> 100 pg/mL	ELISA

Berdasarkan hasil analisis profil komponen SH-MSCs pada Tabel 5.1, diketahui bahwa faktor pertumbuhan dan mediator imun yang terkandung dalam SH-MSCs menunjukkan karakteristik biologis yang mendukung potensi regeneratif dan imunomodulator. Kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) terdeteksi sebesar 321,43 pg/mL, melampaui nilai standar >100 pg/mL, yang menunjukkan potensi SH-MSCs dalam mendukung proses angiogenesis dan perbaikan jaringan.

Selain itu, *interleukin-10* (IL-10) terukur sebesar 168 pg/mL, juga berada di atas nilai standar >100 pg/mL, yang mengindikasikan aktivitas antiinflamasi yang signifikan. Sebaliknya, *interferon- γ* (IFN- γ) tidak terdeteksi (*undetected*), sesuai dengan standar <50 pg/mL, yang mencerminkan rendahnya aktivitas proinflamasi dalam SH-MSCs.

Secara keseluruhan, profil komponen SH-MSCs yang diperoleh menunjukkan keseimbangan faktor pertumbuhan dan mediator imun yang mendukung efek regeneratif serta modulasi respons inflamasi, sehingga SH-MSCs layak digunakan sebagai bahan intervensi dalam penelitian ini.

5.1.3 Hasil Analisis Kadar AQP3

Analisis kadar AQP3 dilakukan untuk mengevaluasi perubahan kadar protein yang berperan dalam regulasi hidrasi kulit dan fungsi *barrier* epidermis pada setiap kelompok perlakuan. Hasil analisis deskriptif dan uji statistik kadar AQP3 antar kelompok perlakuan disajikan pada Tabel 5.2.

Tabel 5.2 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar AQP3 dan Uji *One-Way ANOVA*

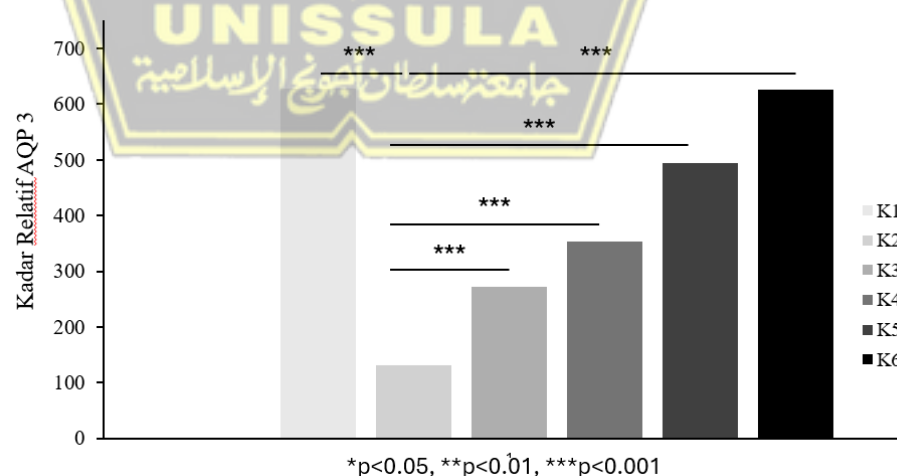
Kelompok	Tikus Sehat (K1)	Kontrol Negatif (K2)	Kontrol Positif (K3)	SH- MSCs (K4)	SH- MSCs (K5)	SH- MSCs (K6)	<i>P</i> value
Kadar AQP3 (ng/L)							
Mean	628,56	130,96	271,44	353,80	494,30	626,96	
SD	6,31	8,00	8,29	4,37	9,40	5,05	
Shapiro-Wilk	0,158	0,830	0,905	0,275	0,122	0,784	
Levene Test							0,449
One-Way ANOVA							<0,001

Keterangan:

Shapiro-Wilk = Distribusi 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 AQP3 antar Kelompok

Berdasarkan hasil analisis deskriptif pada Tabel 5.2 dan Gambar 5.7, kadar AQP3 menunjukkan perbedaan yang jelas antar kelompok. Kelompok tikus sehat (K1) memiliki kadar AQP3 tertinggi, mencerminkan kondisi kulit normal tanpa induksi xerosis. Sebaliknya, kelompok kontrol negatif (K2) menunjukkan kadar AQP3 terendah, yang mengindikasikan penurunan ekspresi AQP3 akibat induksi xerosis cutis dengan SLS 5%.

Pada kelompok kontrol positif (K3), kadar AQP3 meningkat dibandingkan kelompok kontrol negatif, namun masih lebih rendah dibandingkan kelompok tikus sehat. Hal ini menunjukkan adanya perbaikan parsial terhadap kondisi xerosis.

Pada kelompok perlakuan SH-MSCs (K4, K5, dan K6), terlihat peningkatan kadar AQP3 yang lebih jelas dibandingkan kelompok kontrol negatif dan kontrol positif. Peningkatan kadar AQP3 menunjukkan pola bertahap, di mana kelompok K4 memiliki kadar lebih rendah dibandingkan K5, dan K6 menunjukkan kadar yang mendekati kelompok tikus sehat. Pola ini mengindikasikan adanya hubungan antara pemberian SH-MSCs dengan peningkatan kadar AQP3.

Uji normalitas *Shapiro–Wilk* menunjukkan bahwa seluruh kelompok memiliki distribusi data yang normal ($p>0,05$), sedangkan uji homogenitas varians *Levene Test* menunjukkan bahwa data bersifat homogen ($p>0,05$). Oleh karena itu, data memenuhi syarat untuk dilakukan uji parametrik menggunakan *One-Way ANOVA*.

Hasil uji *One-Way ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan kadar AQP3 antar kelompok perlakuan ($p < 0,001$). Temuan ini mengindikasikan bahwa perlakuan SH-MSCs memberikan pengaruh terhadap kadar AQP3 pada model *xerosis cutis*, dengan pola peningkatan yang mendekati kondisi fisiologis normal pada kelompok tikus sehat. Untuk mengetahui perbedaan kadar AQP3 secara spesifik antar kelompok perlakuan, dilakukan analisis lanjutan menggunakan uji *Post Hoc LSD* yang hasilnya disajikan pada Tabel 5.3.

Tabel 5.3 Hasil Uji *Post Hoc LSD* setelah Perlakuan terhadap rata-rata kadar AQP3

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6
K1	-	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,726
K2	-	-	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
K3	-	-	-	<0,001*	<0,001*	<0,001*
K4	-	-	-	-	<0,001*	<0,001*
K5	-	-	-	-	-	<0,001*
K6	-	-	-	-	-	-

Keterangan: *Bermakna $p < 0,05$

Hasil uji *Post Hoc LSD* pada Tabel 5.3 menunjukkan bahwa hampir seluruh pasangan kelompok memiliki perbedaan kadar AQP3 yang bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Kelompok kontrol sehat (K1) berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif (K2), kontrol positif (K3), serta kelompok perlakuan SH-MSCs dosis rendah hingga sedang (K4 dan K5), namun tidak berbeda signifikan dengan kelompok SH-MSCs dosis tertinggi (K6) ($p = 0,726$).

Kelompok kontrol negatif (K2) menunjukkan perbedaan signifikan dibandingkan seluruh kelompok lainnya, yang mencerminkan penurunan kadar AQP3 yang paling nyata akibat induksi *xerosis cutis*. Sementara itu, kelompok kontrol positif (K3) dan kelompok perlakuan SH-MSCs (K4–K6) juga berbeda signifikan satu sama lain, dengan pola peningkatan kadar AQP3 yang sejalan dengan peningkatan dosis SH-MSCs. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian SH-MSCs mampu meningkatkan kadar AQP3 secara bertahap, dengan efek yang paling mendekati kondisi fisiologis normal terlihat pada kelompok K6.

5.1.4 Hasil Analisis Kadar HA

Analisis kadar HA dilakukan untuk mengevaluasi perubahan profil hidrasi kulit pada model *xerosis cutis* setelah pemberian SH-MSCs. Hasil uji deskriptif dan uji *One-Way ANOVA* kadar HA disajikan pada Tabel 5.4.

Tabel 5.4 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar HA dan Uji *One-Way ANOVA*

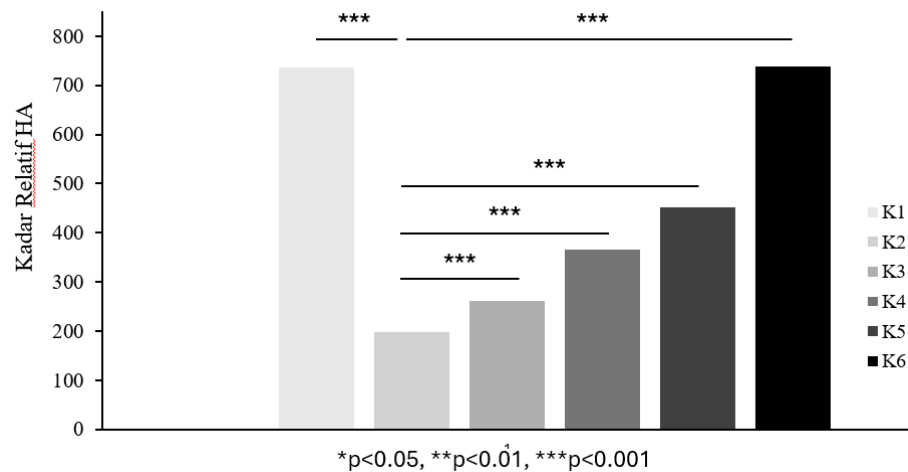
Kelompok	Tikus Sehat (K1)	Kontrol Negatif (K2)	Kontrol Positif (K3)	SH-MSCs (K4)	SH-MSCs (K5)	SH-MSCs (K6)	<i>P</i> value
Kadar HA (ng/L)							
<i>Mean</i>	735,66	198,52	261,60	365,02	451,28	737,41	
<i>SD</i>	11,78	5,56	6,87	5,31	7,20	11,25	
<i>Shapiro-Wilk</i>	0,611	0,558	0,446	0,380	0,341	0,054	
<i>Levene Test</i>							0,035
<i>One-Way ANOVA</i>							<0,001

Keterangan:

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

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

One-Way ANOVA = Terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($p < 0,05$)



Gambar 5.8 Rata-rata Kadar HA antar Kelompok

Berdasarkan hasil analisis pada Tabel 5.4 dan Gambar 5.8, kadar HA menunjukkan variasi yang nyata antar kelompok perlakuan. Kelompok tikus sehat (K1) memperlihatkan kadar HA yang tinggi, menggambarkan kondisi hidrasi kulit yang optimal. Sebaliknya, kelompok kontrol negatif (K2) mengalami penurunan kadar HA dan merupakan kelompok dengan kadar HA yang paling rendah, yang mencerminkan gangguan hidrasi kulit akibat induksi *xerosis cutis* menggunakan SLS 5%.

Kelompok kontrol positif (K3) menunjukkan peningkatan kadar HA dibandingkan kelompok kontrol negatif, namun nilainya masih berada di bawah kelompok tikus sehat. Temuan ini menunjukkan bahwa intervensi pada kelompok kontrol positif mampu memperbaiki kondisi *xerosis*, tetapi efeknya belum maksimal.

Pada kelompok yang mendapat perlakuan SH-MSCs (K4, K5, dan K6), terjadi peningkatan kadar HA yang lebih progresif. Kelompok K4

menunjukkan kenaikan kadar HA dibandingkan K3, diikuti peningkatan yang lebih tinggi pada K5, sementara K6 menunjukkan kadar HA yang hampir setara dengan kelompok tikus sehat. Pola ini menggambarkan respons yang meningkat seiring perlakuan SH-MSCs, yang berkontribusi pada perbaikan hidrasi kulit.

Hasil uji normalitas *Shapiro–Wilk* menunjukkan bahwa data kadar HA pada seluruh kelompok berdistribusi normal ($p>0,05$). Namun, uji homogenitas varians menggunakan *Levene Test* menunjukkan bahwa data tidak homogen ($p<0,05$). Analisis dilanjutkan dengan uji *One-Way ANOVA* dan menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok ($p<0,001$). Hasil ini menegaskan bahwa pemberian SH-MSCs berpengaruh terhadap kadar HA pada model *xerosis cutis*. Untuk mengidentifikasi perbedaan antar kelompok secara lebih rinci, dilakukan analisis lanjutan menggunakan uji *Post Hoc Tamhane* yang disajikan pada tabel 5.5.

Tabel 5.5 Hasil Uji *Post Hoc Tamhane* setelah Perlakuan terhadap rata-rata kadar HA

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6
K1	-	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	1,000
K2		-	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
K3			-	<0,001*	<0,001*	<0,001*
K4				-	<0,001*	<0,001*
K5					-	<0,001*
K6						-

Keterangan: *Bermakna $p<0,05$

Hasil uji lanjut *Post Hoc Tamhane* pada Tabel 5.5 menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna kadar HA antara hampir seluruh kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Kelompok tikus sehat (K1) berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif (K2), kontrol positif (K3), serta seluruh kelompok perlakuan SH-MSCs (K4 dan K5). Namun, tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara kelompok tikus sehat (K1) dan kelompok SH-MSCs dosis tertinggi (K6) ($p = 1,000$), yang menunjukkan bahwa kadar HA pada kelompok K6 telah mendekati kondisi fisiologis normal.

Perbandingan antar kelompok perlakuan menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif (K2) berbeda signifikan dengan seluruh kelompok lainnya, menegaskan bahwa induksi *xerosis cutis* menyebabkan penurunan kadar HA yang nyata. Kelompok kontrol positif (K3) juga menunjukkan perbedaan signifikan dengan kelompok SH-MSCs (K4, K5, dan K6), yang mengindikasikan bahwa pemberian SH-MSCs memberikan efek peningkatan kadar HA yang lebih kuat dibandingkan kontrol positif.

Selain itu, perbedaan signifikan antara kelompok K4, K5, dan K6 menunjukkan adanya pola peningkatan kadar HA yang bertahap seiring peningkatan dosis SH-MSCs. Temuan ini memperkuat bahwa pemberian SH-MSCs berperan dalam meningkatkan kadar HA pada model *xerosis cutis*, dengan efek yang paling optimal pada dosis tertinggi.

5.2 Pembahasan

Xerosis cutis merupakan kondisi kulit kering yang terjadi akibat gangguan fungsi sawar epidermis, penurunan kandungan lipid stratum korneum, serta perubahan regulasi protein dan matriks ekstraseluler yang berperan dalam hidrasi kulit.^{63,64} Dalam penelitian ini, induksi *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) 5% digunakan untuk meniru kondisi *xerosis cutis like* pada tikus Wistar. Hasil pengamatan makroskopis, dermoskopis, dan histologis menunjukkan bahwa paparan SLS secara berulang mampu menimbulkan perubahan morfologi dan struktur kulit yang menyerupai xerosis berat, sehingga model hewan yang digunakan dapat dianggap representatif untuk mengevaluasi efek intervensi SH-MSCs.

Secara biologis, SLS sebagai surfaktan anionik bekerja dengan melarutkan lipid epidermis dan merusak struktur lamellar lipid di stratum korneum. Kerusakan ini meningkatkan *transepidermal water loss* (TEWL) dan mengurangi kemampuan kulit mempertahankan kelembapan. Selain itu, SLS juga memicu stres oksidatif dan respons inflamasi, yang berdampak pada perubahan proliferasi dan diferensiasi keratinosit. Kondisi ini menjelaskan munculnya hiperkeratosis, penebalan epidermis, serta perubahan struktur dermis yang diamati pada kelompok kontrol negatif. Temuan ini sejalan dengan laporan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa paparan SLS secara kronis dapat menurunkan integritas barrier kulit dan memodulasi ekspresi protein yang berperan dalam hidrasi epidermis.¹

Pada kelompok tikus sehat (K1), kadar AQP3 dan HA berada pada nilai tertinggi yang mencerminkan kondisi fisiologis normal kulit. Secara biologis, tingginya AQP3 pada K1 menunjukkan fungsi optimal keratinosit dalam transport air dan gliserol, yang berkontribusi pada hidrasi epidermis dan homeostasis kulit. Selain itu, kadar HA yang tinggi pada K1 mencerminkan aktivitas fibroblas yang normal dalam sintesis matriks ekstraseluler dermis. Kondisi ini menunjukkan bahwa pada kulit normal, terdapat keseimbangan antara proses sintesis dan degradasi matriks dermis serta regulasi ekspresi protein hidrasi epidermis. Temuan ini sejalan dengan berbagai penelitian primer yang melaporkan bahwa AQP3 dan HA merupakan indikator penting integritas barrier kulit dan status hidrasi jaringan.^{104,105}

Pada kelompok kontrol negatif (K2), terjadi penurunan signifikan kadar AQP3 dan HA dibandingkan K1. Penurunan ini mencerminkan dampak langsung induksi SLS terhadap struktur dan fungsi kulit. AQP3 merupakan aquaglyceroporin yang berperan dalam transport air dan gliserol pada keratinosit, sehingga memiliki kontribusi penting dalam menjaga hidrasi epidermis, proliferasi sel, dan homeostasis kulit. Aktivasi jalur inflamasi, seperti NF- κ B dan MAPK, menyebabkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi (misalnya IL-1 β dan TNF- α), yang diketahui dapat menekan ekspresi AQP3 pada keratinosit.²⁵ Di sisi lain, stres oksidatif yang muncul akibat paparan SLS juga berkontribusi pada penurunan aktivitas fibroblas, sehingga menghambat sintesis HA dan mempercepat degradasinya.⁸⁸ Dengan demikian, rendahnya kadar AQP3 dan HA pada K2 mencerminkan kondisi

xerosis cutis yang berat, yang ditandai oleh gangguan fungsi epidermis dan dermis secara simultan. Mekanisme ini sesuai dengan hasil penelitian primer terdahulu yang menunjukkan bahwa iritan kimia dapat menurunkan ekspresi AQP3 dan mengganggu metabolisme HA melalui jalur inflamasi dan stres oksidatif.^{106,107} Dengan demikian, rendahnya kadar AQP3 pada kelompok kontrol negatif menggambarkan kondisi xerosis yang berat akibat kerusakan barrier epidermis.

Pada kelompok kontrol positif (K3), terjadi peningkatan kadar AQP3 dan HA dibandingkan K2, meskipun belum mencapai nilai K1. Hal ini menunjukkan bahwa perlakuan pada K3 mampu memperbaiki sebagian kerusakan kulit akibat SLS. Secara biologis, peningkatan AQP3 pada K3 menunjukkan adanya pemulihan parsial fungsi keratinosit, yang kemungkinan terkait dengan penurunan inflamasi dan perbaikan mikro lingkungan epidermis.¹⁰⁷ Intervensi pada K3 diduga mampu menekan aktivasi jalur inflamasi dan meningkatkan ekspresi faktor-faktor yang mendukung proliferasi dan diferensiasi keratinosit.¹⁰⁸ Selain itu, peningkatan kadar HA pada K3 menunjukkan bahwa aktivitas fibroblas mulai pulih, meskipun belum optimal. Kondisi ini menggambarkan bahwa perbaikan jaringan kulit pada K3 masih berada pada tahap regenerasi awal. Pola ini sejalan dengan penelitian yang melaporkan bahwa terapi topikal konvensional atau agen kontrol positif dapat meningkatkan hidrasi kulit, tetapi efeknya relatif terbatas dibandingkan terapi berbasis faktor biologis.¹⁰⁹

Pada kelompok perlakuan SH-MSCs dosis rendah (K4), kadar AQP3 dan HA meningkat lebih tinggi dibandingkan K3. Hal ini menunjukkan bahwa secretome MSCs mulai memberikan efek biologis yang nyata pada perbaikan jaringan kulit. SH-MSCs mengandung berbagai faktor pertumbuhan dan sitokin antiinflamasi, seperti VEGF dan IL-10, yang berperan dalam modulasi inflamasi dan regenerasi jaringan.^{61,62} Penurunan inflamasi melalui peningkatan mediator antiinflamasi menyebabkan penekanan jalur NF- κ B, sehingga ekspresi AQP3 pada keratinosit dapat meningkat. Selain itu, faktor pertumbuhan dalam SH-MSCs juga merangsang aktivitas fibroblas, sehingga sintesis HA di dermis mulai meningkat.⁸⁸ Temuan ini konsisten dengan penelitian yang melaporkan bahwa SH-MSCs mampu meningkatkan proliferasi keratinosit dan aktivitas fibroblas melalui mekanisme parakrin.^{110,111}

Pada kelompok perlakuan SH-MSCs dosis sedang (K5), peningkatan kadar AQP3 dan HA lebih jelas dibandingkan K4. Hal ini menunjukkan adanya hubungan dosis-respons antara SH-MSCs dan perbaikan fungsi kulit. Secara biologis, peningkatan dosis SH-MSCs memperkuat modulasi lingkungan mikro jaringan kulit, sehingga jalur regenerasi seluler menjadi lebih aktif.¹¹² Aktivasi jalur pertumbuhan sel, seperti TGF- β dan jalur terkait proliferasi sel, mendorong peningkatan ekspresi AQP3 dan sintesis HA yang lebih optimal.⁸⁸ Selain itu, peningkatan angiogenesis yang dimediasi oleh VEGF dalam SH-MSCs dapat meningkatkan suplai nutrisi dan oksigen ke jaringan kulit, sehingga mendukung proses regenerasi epidermis dan

dermis.¹¹² Pola ini sejalan dengan berbagai penelitian primer yang menunjukkan bahwa efek SH-MSCs bersifat dosis-dependent dalam proses regenerasi jaringan.¹¹⁰

Pada kelompok perlakuan SH-MSCs dosis tinggi (K6), kadar AQP3 dan HA mencapai nilai yang mendekati kelompok tikus sehat (K1). Kondisi ini menunjukkan bahwa SH-MSCs pada dosis tinggi mampu memulihkan fungsi epidermis dan dermis secara hampir optimal. Secara mekanistik, konsentrasi faktor pertumbuhan dan mediator antiinflamasi yang lebih tinggi dalam secretome MSCs menghasilkan modulasi inflamasi yang lebih efektif, aktivasi proliferasi keratinosit yang lebih kuat, serta stimulasi aktivitas fibroblas yang lebih intensif.¹¹³ Kombinasi mekanisme ini menghasilkan peningkatan ekspresi AQP3 dan sintesis HA yang signifikan, sehingga fungsi barrier kulit dan hidrasi jaringan dapat dipulihkan mendekati kondisi normal. Temuan ini memperkuat konsep bahwa SH-MSCs memiliki potensi regeneratif yang lebih baik dibandingkan terapi konvensional, sebagaimana dilaporkan dalam berbagai penelitian primer pada model kerusakan kulit.^{114,115}

Pola perubahan kadar AQP3 dan HA secara keseluruhan antar kelompok menunjukkan gradien perbaikan yang jelas, yaitu K2 sebagai kondisi kerusakan paling berat, diikuti K3, K4, K5, dan K6, dengan K1 sebagai kondisi fisiologis normal. Pola gradien ini menunjukkan bahwa SH-MSCs memberikan efek perbaikan yang bertahap sesuai dosis, yang mencerminkan keterlibatan berbagai jalur biologis, mulai dari modulasi

inflamasi, regulasi ekspresi protein hidrasi epidermis, hingga remodeling matriks dermis.¹¹⁰ Integrasi antara mekanisme epidermal dan dermal ini menjelaskan mengapa SH-MSCs mampu memberikan perbaikan yang lebih komprehensif dibandingkan kontrol positif.

Hasil penelitian ini menegaskan bahwa xerosis cutis bukan hanya gangguan pada permukaan kulit, tetapi merupakan kondisi kompleks yang melibatkan interaksi antara keratinosit, fibroblas, mediator inflamasi, dan matriks ekstraseluler.^{104,108–110,114} SH-MSCs, melalui mekanisme parakrin yang melibatkan berbagai faktor bioaktif, mampu menargetkan berbagai komponen tersebut secara simultan. Oleh karena itu, peningkatan kadar AQP3 dan HA pada kelompok perlakuan SH-MSCs tidak hanya mencerminkan perbaikan struktural kulit, tetapi juga pemulihan fungsi biologis jaringan kulit secara menyeluruh.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Penelitian ini hanya mengevaluasi kadar AQP3 dan HA sebagai indikator perbaikan hidrasi kulit, tanpa disertai pengukuran parameter lain yang berperan dalam patogenesis xerosis cutis, seperti biomarker inflamasi, stres oksidatif, protein sawar kulit, maupun pengukuran fungsi barrier kulit secara langsung, sehingga mekanisme biologis yang mendasari perubahan AQP3 dan HA akibat pemberian SH-MSCs belum dapat dijelaskan secara komprehensif. Selain itu, evaluasi histologis jaringan kulit dilakukan secara deskriptif menggunakan pewarnaan Hematoksin–Eosin (HE) tanpa analisis histokimia atau imunohistokimia tambahan, sehingga perbaikan struktur

jaringan kulit setelah pemberian SH-MSCs belum dapat dikarakterisasi secara lebih spesifik pada tingkat matriks ekstraseluler dan komponen dermal. Penelitian selanjutnya disarankan untuk mengevaluasi biomarker tambahan, parameter fungsi sawar kulit, serta analisis histologis dan molekuler yang lebih spesifik guna memperoleh pemahaman yang lebih komprehensif mengenai mekanisme kerja SH-MSCs pada perbaikan xerosis cutis.



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

1. Pemberian injeksi intradermal SH-MSCs berpengaruh terhadap kadar AQP3 dan HA dibandingkan dengan pelembab konvensional pada jaringan kulit tikus jantan galur wistar dengan *xerosis cutis like*.
2. Pemberian injeksi intradermal SH-MSCs pada tikus jantan galur Wistar model *xerosis cutis like* terbukti mempengaruhi kadar AQP3 secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif.
3. Pemberian injeksi intradermal SH-MSCs pada tikus jantan galur Wistar model *xerosis cutis like* terbukti mempengaruhi kadar HA secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif.
4. Dosis injeksi intradermal SH-MSCs sebesar 300 μ L merupakan dosis paling optimal dalam mempengaruhi kadar AQP3 dan HA pada jaringan kulit tikus model *xerosis cutis like*, dengan efek yang lebih tinggi dibandingkan dosis 100 μ L dan 200 μ L serta mendekati kondisi kelompok tikus sehat.

6.2 Saran

1. Penelitian selanjutnya disarankan untuk menambahkan biomarker lain yang relevan dengan fungsi sawar kulit, inflamasi, stres oksidatif, dan remodeling jaringan, seperti filaggrin, loricrin, MMP, sitokin inflamasi, serta marker stres oksidatif untuk memperoleh gambaran mekanisme yang lebih komprehensif.

2. Penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan pemeriksaan histopatologis lanjutan (misalnya pewarnaan khusus seperti *Masson Trichrome*) serta pengukuran parameter fungsi sawar kulit, seperti *transepidermal water loss* (TEWL) dan hidrasi stratum korneum, guna memperkuat interpretasi hubungan antara perubahan biomarker dan perbaikan kondisi kulit.



DAFTAR PUSTAKA

1. Fluhr JW, Muguet V, Christen-Zaech S. Restoring Skin Hydration and Barrier Function: Mechanistic Insights Into Basic Emollients for Xerosis Cutis. *Int J Dermatol*. 2025 Jun 15;64(S1):5–12. doi:10.1111/ijd.17790
2. 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. doi:10.1371/journal.pone.0261253
3. Damayanti, Putri NS, Triesayuningtyas DC, Firdausi H, Astindari, Indranarum T, et al. The Correlation between Comorbid Factors and Xerosis Cutis in Elderly. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2023 Apr;33(2):507–12.
4. 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. doi:10.1556/2066.2021.00051
5. Phinney DG, Pittenger MF. Concise Review: MSC-Derived Exosomes for Cell-Free Therapy. *Stem Cells*. 2017 Apr 1;35(4):851–8. doi:10.1002/stem.2575
6. Aytekin A, Yazir Y, Duruksu G, Öztürk A. Comparison of aquaporin profile of advanced passage mesenchymal stem cells with early passage mesenchymal stem cells and determination of its effect on adipogenic differentiation efficiency. *Tissue Cell*. 2024 Aug;89:102448. doi:10.1016/j.tice.2024.102448
7. Zhang L, Gao X, Ma S, Yu M, Xu X, Zhao Y, et al. MSC-Derived Exosomes for Tissue Engineering and Disease Intervention. In. 2023. doi:10.5772/intechopen.110530
8. Muhammad P, Novianto E, Setyorini M, Legiawati L, Yusharyahya SN, Menaldi SL, et al. Effectiveness of topical hyaluronic acid of different molecular weights in xerosis cutis treatment in elderly: a double-blind, randomized controlled trial. *Arch Dermatol Res*. 2024 Jun 3;316(6):329. doi:10.1007/s00403-024-03003-2

9. Damayanti RH, Rusdiana T, Wathoni N. Mesenchymal Stem Cell Secretome for Dermatology Application: A Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021 Oct;Volume 14:1401–12. doi:10.2147/CCID.S331044
10. Zare S, Jafarzadeh A, Zare S, Shamloo A. Exploring the dermatological applications of human mesenchymal stem cell secretome: a comprehensive review. *Stem Cell Res Ther*. 2025 Apr 12;16(1):177. doi:10.1186/s13287-025-04311-8
11. Ahangar P, Mills SJ, Cowin AJ. Mesenchymal stem cell secretome as an emerging cell-free alternative for improving wound repair. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–15. doi:10.3390/ijms21197038 PubMed PMID: 32987830.
12. Bian D, Wu Y, Song G, Azizi R, Zamani A. The application of mesenchymal stromal cells (MSCs) and their derivative exosome in skin wound healing: a comprehensive review. *Stem Cell Research and Therapy*. BioMed Central Ltd; 2022. doi:10.1186/s13287-021-02697-9 PubMed PMID: 35073970.
13. Matsuoka T, Takanashi K, Dan K, Yamamoto K, Tomobe K, Shinozuka T. Effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on oxidative stress responses in skin cells. *Mol Biol Rep*. 2021 May 18;48(5):4527–35. doi:10.1007/s11033-021-06473-z
14. 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 Dec 1;27(1):1–20. doi:10.1186/S40824-023-00446-Y/FIGURES/7
15. Li M, Tian Y, Wang X, Sun D, Xu H, Wang X, et al. Exosomes derived from adipose-derived stem cells alleviate acute radiation-induced dermatitis through up-regulating hyaluronic acid synthase 1 expression. *Stem Cell Res Ther*. 2025 May 20;16(1):253. doi:10.1186/s13287-025-04276-8
16. Carrillo D, Edwards N, Arancibia-Altamirano D, Otárola F, Villarroel C, Prieto CP, et al. Efficacy of stem cell secretome loaded in hyaluronate sponge for topical treatment of psoriasis. *Bioeng Transl Med*. 2023 Mar 21;8(2). doi:10.1002/btm2.10443

17. Deng Z, Iwasaki K, Peng Y, Honda Y. Mesenchymal Stem Cell Extract Promotes Skin Wound Healing. *Int J Mol Sci.* 2024 Dec 23;25(24):13745. doi:10.3390/ijms252413745
18. 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.* 2023 Sep;27:98–112. doi:10.1016/j.bioactmat.2023.03.017
19. Zhou Y, Zhang XL, Lu ST, Zhang NY, Zhang HJ, Zhang J, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes encapsulated in pluronic F127 hydrogel promote wound healing and regeneration. *Stem Cell Res Ther.* 2022 Dec 1;13(1). doi:10.1186/s13287-022-02980-3 PubMed PMID: 35941707.
20. Koudounas S, Minematsu T, Mugita Y, Nakai A, Tobe H, Takizawa C, et al. Bacterial invasion into the epidermis of rats with sodium lauryl sulphate-irritated skin increases damage and induces incontinence-associated dermatitis. *Int Wound J.* 2023 Jan 2;20(1):191–200. doi:10.1111/iwj.13864
21. 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. doi:10.52225/narra.v5i2.1828
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). doi:10.48048/tis.2024.8288
23. Alinda MD, Christopher PM, Listiawan MY, Endaryanto A, Suroto H, Rantam FA, et al. Comparative efficacy of topical Adipocyte-derived Mesenchymal Stem Cells-Conditioned Medium (ADMSC-CM) and Amniotic Membrane Mesenchymal Stem Cells-Conditioned Medium (AMSC-CM) on chronic plantar ulcers in leprosy: a randomized controlled trial. *Bali Medical Journal.* 2021 Dec 10;10(3):958–63. doi:10.15562/bmj.v10i3.2747

24. Tricarico PM, Mentino D, De Marco A, Del Vecchio C, Garra S, Cazzato G, et al. Aquaporins Are One of the Critical Factors in the Disruption of the Skin Barrier in Inflammatory Skin Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol 23, Page 4020. 2022 Apr 5;23(7):4020. doi:10.3390/IJMS23074020 PubMed PMID: 35409378.
25. Geng X, Shao G, Jiang T, Yang B. Transport Characteristics of Aquaporins. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1398:53–64. doi:10.1007/978-981-19-7415-1_4 PubMed PMID: 36717486.
26. Wragg D, de Almeida A, Casini A, Leoni S. Unveiling the Mechanisms of Aquaglyceroporin-3 Water and Glycerol Permeation by Metadynamics. *Chemistry - A European Journal*. 2019 Jul 2;25(37):8713–8. doi:10.1002/CHEM.201902121, PubMed PMID: 31081563.
27. Bollag WB, Aitkens L, White J, Hyndman KA. Aquaporin-3 in the epidermis: more than skin deep. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020 Jun 1;318(6):C1144. doi:10.1152/AJPCCELL.00075.2020 PubMed PMID: 32267715.
28. Pondeljak N, Lugović-Mihić L, Tomić L, Parać E, Pedić L, Lazić-Mosler E. Key Factors in the Complex and Coordinated Network of Skin Keratinization: Their Significance and Involvement in Common Skin Conditions. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 1;25(1). doi:10.3390/IJMS25010236, PubMed PMID: 38203406.
29. Markou A, Unger L, Abir-Awan M, Saadallah A, Halsey A, Baklava Z, et al. Molecular mechanisms governing aquaporin relocalisation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2022 Apr 1;1864(4):183853. doi:10.1016/J.BBAMEM.2021.183853 PubMed PMID: 34973181.
30. Juncan AM, Moisă DG, Santini A, Morgovan C, Rus LL, Vonica-țincu AL, et al. Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals. *Molecules* 2021, Vol 26, Page 4429. 2021 Jul 22;26(15):4429. doi:10.3390/MOLECULES26154429 PubMed PMID: 34361586.

31. Bravo B, Correia P, Gonçalves Junior JE, Sant'Anna B, Kerob D. Benefits of topical hyaluronic acid for skin quality and signs of skin aging: From literature review to clinical evidence. *Dermatol Ther.* 2022 Dec 1;35(12):e15903. doi:10.1111/DTH.15903 PubMed PMID: 36200921.
32. Iaconisi GN, Lunetti P, Gallo N, Cappello AR, Fiermonte G, Dolce V, et al. Hyaluronic Acid: A Powerful Biomolecule with Wide-Ranging Applications—A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 1;24(12). doi:10.3390/IJMS241210296,
33. Bravo B, Correia P, Gonçalves Junior JE, Sant'Anna B, Kerob D. Benefits of topical hyaluronic acid for skin quality and signs of skin aging: From literature review to clinical evidence. *Dermatol Ther.* 2022 Dec 1;35(12). doi:10.1111/DTH.15903, PubMed PMID: 36200921.
34. Castrejón-Comas V, Alemán C, Pérez-Madrigal MM. Multifunctional conductive hyaluronic acid hydrogels for wound care and skin regeneration. *Biomater Sci.* 2023 Mar 13;11(7):2266–76. doi:10.1039/D2BM02057B, PubMed PMID: 36912458.
35. De Tollenaere M, Meunier M, Lapierre L, Chapuis E, Guilleret A, Harrison I, et al. High molecular weight hyaluronic acid vectorised with clay provides long-term hydration and reduces skin brightness. *Skin Research and Technology.* 2024 Apr 1;30(4). doi:10.1111/SRT.13672, PubMed PMID: 38591218.
36. Fanian F, Deutsch JJ, Bousquet MT, Boisnic S, Andre P, Catoni I, et al. A hyaluronic acid-based micro-filler improves superficial wrinkles and skin quality: a randomized prospective controlled multicenter study. *Journal of Dermatological Treatment.* 2023;34(1). doi:10.1080/09546634.2023.2216323, PubMed PMID: 37577796.
37. Di Mola A, Landi MR, Massa A, D'Amora U, Guarino V. Hyaluronic Acid in Biomedical Fields: New Trends from Chemistry to Biomaterial Applications. *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI; 2022. doi:10.3390/ijms232214372 PubMed PMID: 36430855.

38. Liu J, Gao J, Liang Z, Gao C, Niu Q, Wu F, et al. Mesenchymal stem cells and their microenvironment. *Stem Cell Res Ther.* 2022 Dec 1;13(1). doi:10.1186/S13287-022-02985-Y, PubMed PMID: 35987711.
39. Fonseca LN, Bolívar-Moná S, Agudelo T, Beltrán LD, Camargo D, Correa N, et al. Cell surface markers for mesenchymal stem cells related to the skeletal system: A scoping review. *Heliyon.* 2023 Feb 1;9(2). doi:10.1016/j.heliyon.2023.e13464
40. Allouh MZ, Rizvi SFA, Alamri A, Jimoh Y, Aouda S, Ouda ZH, et al. Mesenchymal stromal/stem cells from perinatal sources: biological facts, molecular biomarkers, and therapeutic promises. *Stem Cell Research and Therapy* . 2025 Dec 1;16(1). doi:10.1186/S13287-025-04254-0,
41. Alsultan A, Farge D, Kili S, Forte M, Weiss DJ, Grignon F, et al. International Society for Cell and Gene Therapy Clinical Translation Committee recommendations on mesenchymal stromal cells in graft-versus-host disease: easy manufacturing is faced with standardizing and commercialization challenges. *Cytotherapy.* 2024 Oct 1;26(10). doi:10.1016/j.jcyt.2024.05.007
42. Hade MD, Suire CN, Suo Z. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: Applications in regenerative medicine. *Cells.* 2021 Aug 1;10(8). doi:10.3390/CELLS10081959, PubMed PMID: 34440728.
43. 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.* 2024;2024:5551774. doi:10.1155/2024/5551774 PubMed PMID: 39184919.
44. González-González A, García-Sánchez D, Dotta M, Rodríguez-Rey JC, Pérez-Campo FM. Mesenchymal stem cells secretome: The cornerstone of cell-free regenerative medicine. <http://www.wjgnet.com/>. 2020;12(12):1529–52. doi:10.4252/WJSC.V12.I12.1529
45. Song J, Hou M, Guo Y, Peng H, Liu S, Zhu J, et al. Hypoxia-Preconditioned Adipose Stem Cell Exosomes Promote Adipose Graft Vascular Regeneration

- via miRNA-126. *Aesthetic Plast Surg.* 2025 Jan 6. doi:10.1007/s00266-024-04645-3 PubMed PMID: 39762395.
46. Wang Y, Fang J, Liu B, Shao C, Shi Y. Reciprocal regulation of mesenchymal stem cells and immune responses. *Cell Stem Cell.* 2022 Nov 3;29(11):1515–30. doi:10.1016/j.stem.2022.10.001 PubMed PMID: 36332569.
 47. Li P, Ou Q, Shi S, Shao C. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells/dental stem cells and their therapeutic applications. *Cell Mol Immunol.* 2023 Jun 1;20(6):558–69. doi:10.1038/S41423-023-00998-Y, PubMed PMID: 36973490.
 48. Lan T, Luo M, Wei X. Mesenchymal stem/stromal cells in cancer therapy. *J Hematol Oncol.* 2021 Dec 1;14(1). doi:10.1186/S13045-021-01208-W, PubMed PMID: 34789315.
 49. Lotfy A, AboQuella NM, Wang H. Mesenchymal stromal/stem cell (MSC)-derived exosomes in clinical trials. *Stem Cell Res Ther.* 2023 Dec 1;14(1). doi:10.1186/S13287-023-03287-7, PubMed PMID: 37024925.
 50. Park A, Park H, Yoon J, Kang D, Kang MH, Park YY, et al. Priming with Toll-like receptor 3 agonist or interferon-gamma enhances the therapeutic effects of human mesenchymal stem cells in a murine model of atopic dermatitis. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Feb 22;10(1):1–11. doi:10.1186/S13287-019-1164-6/FIGURES/6 PubMed PMID: 30795812.
 51. Jiang Q, Huang K, Lu F, Deng S, Yang Z, Hu S. Modifying strategies for SDF-1/CXCR4 interaction during mesenchymal stem cell transplantation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2022 Jan 1;70(1). doi:10.1007/S11748-021-01696-0, PubMed PMID: 34510332.
 52. Dreyer CH, Jørgensen NR, Overgaard S, Qin L, Ding M. Vascular Endothelial Growth Factor and Mesenchymal Stem Cells Revealed Similar Bone Formation to Allograft in a Sheep Model. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6676609. doi:10.1155/2021/6676609 PubMed PMID: 33763484.
 53. Miescher I, Rieber J, Calcagni M, Buschmann J. In Vitro and In Vivo Effects of IGF-1 Delivery Strategies on Tendon Healing: A Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 1;24(3). doi:10.3390/IJMS24032370,

54. Zhuo H, Chen Y, Zhao G. Advances in application of hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cell-derived exosomes. *Front Cell Dev Biol.* 2024;12. doi:10.3389/FCELL.2024.1446050,
55. Yang Y, Lee EH, Yang Z. Hypoxia-Conditioned Mesenchymal Stem Cells in Tissue Regeneration Application. *Tissue Eng Part B Rev.* 2022 Oct 1;28(5):966–77. doi:10.1089/TEN.TEB.2021.0145, PubMed PMID: 34569290.
56. Shan Y, Hou B, Wang J, Chen A, Liu S. Exploring the role of exosomal MicroRNAs as potential biomarkers in preeclampsia. *Front Immunol.* 2024;15. doi:10.3389/FIMMU.2024.1385950, PubMed PMID: 38566996.
57. Jorgensen C, Khoury M. Musculoskeletal Progenitor/Stromal Cell-Derived Mitochondria Modulate Cell Differentiation and Therapeutical Function. *Front Immunol.* 2021 Mar 8;12. doi:10.3389/FIMMU.2021.606781, PubMed PMID: 33763061.
58. Olejarz W, Kubiak-Tomaszewska G, Chrzanowska A, Lorenc T. Exosomes in angiogenesis and anti-angiogenic therapy in cancers. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 2;21(16):1–25. doi:10.3390/IJMS21165840, PubMed PMID: 32823989.
59. 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.* 2023 Sep 1;27:98. doi:10.1016/J.BIOACTMAT.2023.03.017 PubMed PMID: 37006826.
60. Yang Y, Lee EH, Yang Z. Hypoxia-Conditioned Mesenchymal Stem Cells in Tissue Regeneration Application. *Tissue Eng Part B Rev.* 2022 Oct 1;28(5):966–77. doi:10.1089/TEN.TEB.2021.0145, PubMed PMID: 34569290.
61. Seo Y, Nguyen TT, Oh SJ, Jeong JH, Kim HS. Formulation of secretome derived from mesenchymal stem cells for inflammatory skin diseases. *J Pharm Investig.* 2023 Mar 1;53(2):235–48. doi:10.1007/S40005-022-00599-3/METRICS

62. 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* . 2025 Dec 1;16(1):1–17. doi:10.1186/S13287-025-04311-8/TABLES/5 PubMed PMID: 40221781.
63. 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):e0261253. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0261253 PubMed PMID: 34914754.
64. Gade A, Matin T, Rubenstein R. Xeroderma. *Dermatology Therapy*. 2023 Oct 29;621–621. doi:10.1007/3-540-29668-9_2908 PubMed PMID: 33351442.
65. Vestergaard C, Torrelo A, Christen-Zaech S. Clinical Benefits of Basic Emollient Therapy for the Management of Patients With Xerosis Cutis. *Int J Dermatol*. 2025. doi:10.1111/IJD.17792,
66. Zhang Q, Murawsky M, LaCount T, Kasting GB, Li SK. Transepidermal water loss and skin conductance as barrier integrity tests. *Toxicology in Vitro*. 2018 Sep 1;51:129–35. doi:10.1016/J.TIV.2018.04.009 PubMed PMID: 29698667.
67. Rauscher M, Rauscher A, Hu LY, Schlitt HJ, Krauß S, Illg C, et al. Influence of Accumulation of Humidity under Wound Dressings and Effects on Transepidermal Water Loss (TEWL) and Skin Hydration. *Applied Sciences* 2024, Vol 14, Page 7739. 2024 Sep 2;14(17):7739. doi:10.3390/APP14177739
68. Akiyama F, Takahashi N, Ueda Y, Tada S, Takeuchi N, Ohno Y, et al. Correlations between Skin Condition Parameters and Ceramide Profiles in the Stratum Corneum of Healthy Individuals. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 1;25(15):8291. doi:10.3390/IJMS25158291/S1 PubMed PMID: 39125861.
69. Moosbrugger-Martinz V, Leprince C, Méchin MC, Simon M, Blunder S, Gruber R, et al. Revisiting the Roles of Filaggrin in Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol 23, Page 5318. 2022

- May 10;23(10):5318. doi:10.3390/IJMS23105318 PubMed PMID: 35628125.
70. Augustin M, Berardesca E, Blume-Peytavi U, Elsner P, Scafa D, Schmeel LC, et al. Managing dry skin in patients with comorbidities or with advanced age: unmet needs and roles for products containing potential emollient-plus ingredients. *Journal of Dermatological Treatment*. 2024;35(1). doi:10.1080/09546634.2024.2326171 PubMed PMID: 38565198.
 71. Liu J, Jin Y, Wei Q, Hu Y, Liu L, Feng Y, et al. The relationship between aquaporins and skin diseases. *European Journal of Dermatology*. 2023 Jul 1;33(4):350–9. doi:10.1684/EJD.2023.4526, PubMed PMID: 37823486.
 72. Karimi N, Ahmadi V. Aquaporin Channels in Skin Physiology and Aging Pathophysiology: Investigating Their Role in Skin Function and the Hallmarks of Aging. *Biology* 2024, Vol 13, Page 862. 2024 Oct 24;13(11):862. doi:10.3390/BIOLOGY13110862
 73. Eliza F, Ervianti E, Damayanti. The Impact of Xerosis Cutis Severity on Quality of Life of Elderly. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2024 Nov 30;36(3):180–3. doi:10.20473/BIKK.V36.3.2024.180-183
 74. Heetfeld. Skin sensitivity to sodium lauryl sulfate is independent of atopic diseases. *British Journal of Dermatology*. 2020;183(ppe7):139–45.
 75. 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). doi:10.3390/ijms25147718 PubMed PMID: 39062959.
 76. Nüsken M, Heinemeier F, Matzke SS, Porebski P, Forkel S, Dasari P, et al. Immune response to topical sodium lauryl sulfate differs from classical irritant and allergic contact dermatitis. *Eur J Immunol*. 2024 Dec 5;54(12). doi:10.1002/eji.202350798
 77. Gibbs S, Vietsch H, Meier U, Ponc M. Effect of skin barrier competence on SLS and water-induced IL-1 α expression. *Exp Dermatol*. 2002 Jun 8;11(3):217–23. doi:10.1034/j.1600-0625.2001.110304.x

78. Zhao Y, Zheng Z, Zhang Z, Xu Y, Hillpot E, Lin YS, et al. Evolution of high-molecular-mass hyaluronic acid is associated with subterranean lifestyle. *Nature Communications* 2023 14:1. 2023 Dec 5;14(1):1–18. doi:10.1038/s41467-023-43623-2 PubMed PMID: 38052795.
79. Muhammad P, Novianto E, Setyorini M, Legiawati L, Yusharyahya SN, Menaldi SL, et al. Effectiveness of topical hyaluronic acid of different molecular weights in xerosis cutis treatment in elderly: a double-blind, randomized controlled trial. *Arch Dermatol Res.* 2024 Aug 1;316(6). doi:10.1007/S00403-024-03003-2, PubMed PMID: 38829483.
80. Tominaga M, Ozawa S, Tenggara S, Ogawa H, Takamori K. Intraepidermal nerve fibers increase in dry skin of acetone-treated mice. *J Dermatol Sci.* 2007 Nov 1;48(2):103–11. doi:10.1016/j.jdermsci.2007.06.003 PubMed PMID: 17643268.
81. Mu N, Wang H, Chen D, Wang F, Ji L, Zhang C, et al. A Novel Rat Model of Dry Eye Induced by Aerosol Exposure of Particulate Matter. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2022 Jan 1;63(1):39. doi:10.1167/IOVS.63.1.39 PubMed PMID: 35089331.
82. Ford ZK, Kirry AJ, Davidson S. Acetone–Ether–Water Mouse Model of Persistent Itch Fully Resolves Without Latent Pruritic or Cross-Modality Priming. *Dermatopathology* 2025, Vol 12, Page 5. 2025 Feb 11;12(1):5. doi:10.3390/DERMATOPATHOLOGY12010005
83. Debnath A, Ali MA, Newmai K, Madhuri P, Azyu RZ, . M. Effective management of wistar rats in laboratory research: A Brief Review. *International Journal of Advanced Biochemistry Research.* 2024 Jan 1;8(12S):654–9. doi:10.33545/26174693.2024.V8.I12SI.3182
84. Matsuoka T, Takanashi K, Dan K, Yamamoto K, Tomobe K, Shinozuka T. Effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on oxidative stress responses in skin cells. *Mol Biol Rep.* 2021 May 1;48(5):4527–35. doi:10.1007/S11033-021-06473-Z, PubMed PMID: 34145535.
85. Matsuoka T, Dan K, Takanashi K, Ogino A. Early Effects of Porcine Placental Extracts and Stem Cell-Derived Exosomes on Aging Stress in Skin

- Cells. *J Funct Biomater*. 2024;15(10):306. doi:10.3390/JFB15100306 PubMed PMID: 39452604.
86. Dairov A, Sekenova A, Alimbek S, Nurkina A, Shakhatbayev M, Kumasheva V, et al. Psoriasis: The Versatility of Mesenchymal Stem Cell and Exosome Therapies. *Biomolecules* 2024, Vol 14, Page 1351. 2024 Oct 24;14(11):1351. doi:10.3390/BIOM14111351
87. Dong J, Wu B, Tian W. Exosomes derived from hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells (hypoMSCs-Exo): advantages in disease treatment. *Cell Tissue Res*. 2023 Jun 1;392(3):621–9. doi:10.1007/S00441-023-03758-6, PubMed PMID: 36781483.
88. He K, Zang J, Ren T, Feng S, Liu M, Zhang X, et al. Therapeutic Potential and Mechanisms of Mesenchymal Stem Cell and Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles in Atopic Dermatitis. *Journal of Inflammation Research* . 2024;17:5783–800. doi:10.2147/JIR.S479444,
89. 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.
90. 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. doi:10.1111/exd.14270 PubMed PMID: 33368555.
91. Ishak S, Chorunissa R, Agystiawan, Purnama Y. Metodologi Penelitian Kesehatan. Bahri S, editor. Kota Bandung: Media Sains Indonesia; 2023. viii–263.
92. Sommer R, Augustin M, da Silva N, von Stülpnagel CC. Development and validation of an outcome instrument measuring dry skin – the Xerosis Area and Severity Index (XASI). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. e70–2. doi:10.1111/jdv.17636 PubMed PMID: 34482583.
93. Leoty-Okombi S, Gillaizeau F, Leuillet S, Douillard B, Fresne-Languille S Le, Carton T, et al. Effect of sodium lauryl sulfate (Sls) applied as a patch on

- human skin physiology and its microbiota. *Cosmetics*. 2021 Mar 1;8(1):1–12. doi:10.3390/COSMETICS8010006
94. 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. doi:10.52225/narra.v5i2.1828
 95. 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). doi:10.48048/tis.2024.8288
 96. Hu SCS, Lin CL, Yu HS. Dermoscopic assessment of xerosis severity, pigmentation pattern and vascular morphology in subjects with physiological aging and photoaging. *European Journal of Dermatology*. 2019 May 25;29(3):274–80. doi:10.1684/ejd.2019.3555
 97. Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, Kersch M, Itschert G, Dippel M, et al. Diagnosis and treatment of xerosis cutis – a position paper. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2019 Nov 1;17(S7):3–33. doi:10.1111/ddg.13906 PubMed PMID: 31738016.
 98. Zhao J, Zhang X, Tang Q, Bi Y, Yuan L, Yang B, et al. The correlation between dermoscopy and clinical and pathological tests in the evaluation of skin photoaging. *Skin Research and Technology*. 2024 Jan 14;30(1). doi:10.1111/srt.13578
 99. Errichetti E, Stinco G. Dermoscopy in General Dermatology: A Practical Overview. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016 Dec 9;6(4):471–507. doi:10.1007/s13555-016-0141-6
 100. Zhanmu O, Yang X, Gong H, Li X. Paraffin-embedding for large volume bio-tissue. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1). doi:10.1038/s41598-020-68876-5 PubMed PMID: 32724044.
 101. 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. doi:10.33899/IJVS.2021.131918.2023
102. 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). doi:10.1038/s41598-023-27981-x PubMed PMID: 36737628.
 103. 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). doi:10.3390/jcm9041085
 104. Chylińska N, Maciejczyk M. Hyaluronic Acid and Skin: Its Role in Aging and Wound-Healing Processes. *Gels.* 2025 Apr 9;11(4):281. doi:10.3390/gels11040281
 105. da Silva I V., Silva AG, Pimpão C, Soveral G. Skin aquaporins as druggable targets: Promoting health by addressing the disease. *Biochimie.* 2021 Sep;188:35–44. doi:10.1016/j.biochi.2021.05.019
 106. Bollag WB, Aitkens L, White J, Hyndman KA. Aquaporin-3 in the epidermis: more than skin deep. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 2020 Jun 1;318(6):C1144–53. doi:10.1152/ajpcell.00075.2020
 107. Kim NH, Kim HJ, Lee AY. Aquaporin-3 Downregulation in Vitiligo Keratinocytes Increases Oxidative Stress of Melanocytes. *Biomol Ther (Seoul).* 2023 Nov 1;31(6):648–54. doi:10.4062/biomolther.2023.112
 108. Chen M, Peng Q, Tan Z, Xu S, Wang Y, Wu A, et al. Targeting Aquaporin-3 Attenuates Skin Inflammation in Rosacea. *Int J Biol Sci.* 2023;19(16):5160–73. doi:10.7150/ijbs.86207
 109. Prakoeswa CRS, Damayanti, Anggraeni S, Umborowati MA, Sari M, Hendaria MP, et al. The Role of Moisturizer Containing Anti-inflammatory on Skin Hydration in Mild-Moderate Atopic Dermatitis Patients. *Dermatol Res Pract.* 2024 Jan 23;2024(1). doi:10.1155/drpr/3586393
 110. Jarquín-Yáñez K, Aguilar-Sandoval DM, Piñón-Zárate G, Herrera-Enríquez MA, Avila-Campos ID, Hernandez-Tellez B, et al. Growth Factor-Primed

- WJ-MSC Secretome Enhances Fibroblast Expansion In Vitro. *Biomedicines*. 2025 Nov 24;13(12):2863. doi:10.3390/biomedicines13122863
111. Lee NE, Hwang JI, Bang CY, Kim EH, Bang OY. Wharton's jelly mesenchymal stem cell-secretome enhances skin rejuvenation via ApoA4 and SERPINH1. *Regen Ther*. 2026 Mar;31:101071. doi:10.1016/j.reth.2026.101071
112. Lumban Gaol L, Purba A, Diposarosa R, Pratiwi Y. Role of Hypoxic Secretome from Mesenchymal Stem Cells in Enhancing Tissue Repair: Regulatory Effects on HIF-1 α , VEGF, and Fibroblast in a Sphincterotomy Rat Model. *J Inflamm Res*. 2024 Oct;Volume 17:7463–84. doi:10.2147/JIR.S480061
113. Zheng J, Park K, Jang J, Son D, Park J, Kim J, et al. Utilizing stem cell-secreted molecules as a versatile toolbox for skin regenerative medicine. *Journal of Controlled Release*. 2024 Jun;370:583–99. doi:10.1016/j.jconrel.2024.05.009
114. Ren H, Su P, Zhao F, Zhang Q, Huang X, He C, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes promote skin wound healing in diabetic mice by regulating epidermal autophagy. *Burns Trauma*. 2024 Jan 1;12. doi:10.1093/burnst/tkae001
115. Rajesh A, Ju EDE, Oxford KA, Harman RM, Van de Walle GR. The mesenchymal stromal cell secretome promotes tissue regeneration and increases macrophage infiltration in acute and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected skin wounds in vivo. *Cytherapy*. 2024 Nov;26(11):1400–10. doi:10.1016/j.jcyt.2024.06.007