

**PENGARUH KRIM EKSTRAK KOMBUCHA TERHADAP  
KADAR AQUAPORIN-3 DAN *HYALURONIC ACID* PADA  
TIKUS MODEL *XEROSIS-LIKE***

**TESIS**

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister (S2)



**Magister Ilmu Biomedik**

**Shelvi Aprianti**

**MBK. 2424010525**

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG  
2026**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**TESIS**

**PENGARUH KRIM EKSTRAK KOMBUCHA TERHADAP  
KADAR AQUAPORIN-3 DAN *HYALURONIC ACID* PADA  
TIKUS MODEL *XEROSIS-LIKE***

disusun oleh:

Shelvi Aprianti

MBK. 2424010525

akan dipertahankan di depan Tim Penguji  
pada tanggal 21 Januari 2026  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. dr. Sri Priyantini Mulyani, Sp.A

Prof. Dr. Siti Thomas Zulaikhah,

NIP. 210105097

SKM., M.Kes

NIP. 210109119

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung

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

NIP. 210113160

## LEMBAR PENGESAHAN DEWAN PENGUJI

Laporan Tesis dengan Judul “PENGARUH KRIM EKSTRAK KOMBUCHA TERHADAP KADAR AQUAPORIN-3 DAN *HYALURONIC ACID* PADA TIKUS MODEL *XEROSIS-LIKE*” ini telah dipertahankan di depan Penguji Sidang Akhir pada:

Hari : Rabu

Tanggal : 21 Januari 2026

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

## PERNYATAAN

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

Semarang, 5 Februari 2026

(Shelvi Aprianti)



# RIWAYAT HIDUP

## A. Identitas

Nama : Shelvi Aprianti  
Tempat tanggal lahir : Sukabumi , 04 April 1989  
Agama : Islam  
Jenis kelamin : Perempuan  
Alamat : Bougenville Estate Blok D12 Jl. Purwakata,  
Antapani, Bandung

## B. Riwayat Pendidikan

1. TK Anugrah Sukabumi : 1994-1995
2. SDN Cisuda 1 , Sukabumi : 1995-2001
3. SMPN 2 , Sukabumi : 2001-2004
4. SMA Islam As-Syafi'iah Pulo Air, Sukabumi : 2004-2007
5. S1 Fakultas Kedokteran : 2007-2012  
Universitas Malahayati Bandar Lampung
6. Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran : 2012-2014  
Universitas Malahayati Bandar Lampung
7. S2 Magister Ilmu Biomedis FK Unissula : 2024-sekarang

## C. Riwayat Keluarga

Nama Ayah : H. Cecep Suriatna (Alm)  
Nama Ibu : Hj. Erna Supriatin (Alm)

Nama Suami : dr. Rendra Prastya Saefudin Sp.PD

- Anak : Muhammad Raffa Azkiya



## KATA PENGANTAR

Dengan penuh rasa syukur, penulis menyampaikan terima kasih atas segala berkat, kesempatan, dan dukungan yang telah diberikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis dengan judul " PENGARUH KRIM EKSTRAK KOMBUCHA TERHADAP KADAR AQUAPORIN-3 DAN *HYALURONIC ACID* PADA TIKUS MODEL *XEROSIS-LIKE*" ini dengan baik.

Tesis ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Ilmu Biomedik pada Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang. Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Prof. Dr. H. Gunarto, S.H., M.H.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B, FINACS .
3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedis Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Bapak Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes.
4. Dr. dr. Sri Priyantini Mulyani, Sp.A., selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, arahan, serta dukungan selama penyusunan tesis ini.
5. Prof. Dr. Siti Thomas Zulaikhah, SKM., M.Kes., selaku pembimbing kedua, atas berbagai masukan, saran, dan waktu selama proses penulisan ini.
6. Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B, FINACS, selaku Ketua Penguji, atas perhatian, ketelitian, serta saran konstruktif yang sangat membantu dalam memperbaiki

substansi ilmiah maupun metodologi penelitian ini.

7. Prof. Dr. dr. Prasetyowati Subchan, Sp.DVE., Subsp.DKE, FINS DV, FAADV, selaku Dosen Penguji II, atas pandangan ilmiah, kritik membangun, serta motivasi yang memperluas wawasan penulis dalam bidang biomedik.
8. Dr. Suparmi, S.Si, M.Si (ERT), selaku Dosen Penguji III, atas masukan, bimbingan dan koreksi dalam penyempurnaan penulisan dan sistematika tesis sehingga menghasilkan karya ilmiah yang lebih berkualitas.
9. Seluruh Dosen Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang atas ilmu, arahan, dan semangat yang diberikan selama masa perkuliahan.
10. Staf administrasi Program Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang atas bantuan administrasi.
11. Serta semua pihak yang telah memberikan bantuan, baik secara langsung maupun tidak langsung, yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

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

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

Semarang, 5 Februari 2026

Penulis,

Shelvi Aprianti

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Xerosis ditandai berkurangnya hidrasi epidermis dan fungsi sawar kulit terkait rendahnya aquaporin-3 (AQP3) dan *hyaluronic acid* (HA). Kombucha mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi melembapkan dan bersifat antioksidan. Penelitian ini bertujuan membuktikan pengaruh krim ekstrak kombucha terhadap kadar AQP3 dan HA pada tikus model *xerosis-like*.

**Metode:** Penelitian eksperimental *in vivo* dengan rancangan *post-test only control group design* dilakukan pada tikus jantan galur Wistar. *Xerosis-like* diinduksi dengan aplikasi larutan *Sodium Lauryl Sulfate* 5% topikal 2x sehari selama 9 hari. Hewan uji dibagi acak menjadi lima kelompok: tikus sehat, kontrol negatif, kontrol positif, krim kombucha 10%, dan 20%. Krim diaplikasikan topikal dua kali sehari selama 7 hari, kemudian AQP3 dan HA dianalisis menggunakan ELISA. Data dianalisis dengan *ANOVA* dilanjutkan uji *Post Hoc*.

**Hasil:** Rata-rata kadar AQP3 pada tikus sehat sebesar  $2658 \pm 71$  ng/L, kontrol negatif  $2545 \pm 164$  ng/L, kontrol positif  $2522 \pm 338$  ng/L, kombucha 10%  $2628 \pm 174$  ng/L dan kombucha 20%  $2584 \pm 158$  ng/L dengan *ANOVA* ( $p=0,753$ ). Kadar HA pada tikus sehat  $1132 \pm 60$  ng/L, kontrol negatif  $992 \pm 71$  ng/L, kontrol positif  $913 \pm 63$  ng/L, kombucha 10%  $778 \pm 45$  ng/L dan kombucha 20%  $740 \pm 70$  ng/L dengan *ANOVA* ( $p<0,05$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian krim ekstrak kombucha tidak berpengaruh terhadap kadar AQP3. Sebaliknya, krim kombucha berpengaruh terhadap kadar HA, terdapat perbedaan kadar HA tikus sehat dibanding seluruh kelompok lain, kontrol negatif dan positif berbeda dengan kombucha 10% dan 20%, serta kombucha 10% berbeda dengan 20%.

**Kata Kunci:** kombucha, *xerosis-like*, aquaporin-3, *hyaluronic acid*.

## ABSTRACT

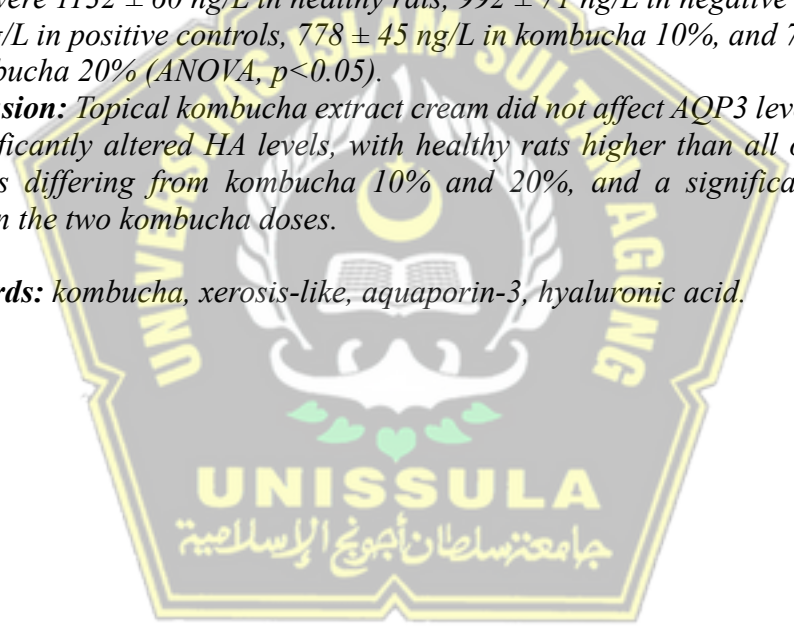
**Background:** Xerosis involves reduced epidermal hydration and impaired barrier function linked to low aquaporin-3 (AQP3) and hyaluronic acid (HA). Kombucha has moisturizing and antioxidant potential. This study evaluated kombucha cream effects on AQP3 and HA in a xerosis-like rat model.

**Methods:** An in vivo experimental study with a post-test only control group design was conducted on male Wistar rats. Xerosis-like conditions were induced via topical 5% SLS twice daily for 9 days. Rats were randomly assigned to five groups: healthy control, negative control, positive control, 10%, and 20% Kombucha cream groups. The creams were applied topically twice daily for 7 days. AQP3 and HA levels were measured using ELISA and analyzed with ANOVA followed by Post Hoc tests.

**Results:** The mean AQP3 levels were  $2658 \pm 71$  ng/L in healthy rats,  $2545 \pm 164$  ng/L in negative controls,  $2522 \pm 338$  ng/L in positive controls,  $2628 \pm 174$  ng/L in kombucha 10%, and  $2584 \pm 158$  ng/L in kombucha 20% (ANOVA,  $p=0.753$ ). HA levels were  $1132 \pm 60$  ng/L in healthy rats,  $992 \pm 71$  ng/L in negative controls,  $913 \pm 63$  ng/L in positive controls,  $778 \pm 45$  ng/L in kombucha 10%, and  $740 \pm 70$  ng/L in kombucha 20% (ANOVA,  $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Topical kombucha extract cream did not affect AQP3 levels. However, it significantly altered HA levels, with healthy rats higher than all other groups, controls differing from kombucha 10% and 20%, and a significant difference between the two kombucha doses.

**Keywords:** kombucha, xerosis-like, aquaporin-3, hyaluronic acid.



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN.....	iv
RIWAYAT HIDUP.....	v
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRAK.....	ix
<i>ABSTRACT</i> .....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR SINGKATAN .....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian .....	5
1.4.1 Manfaat Teoritis .....	5
1.4.2 Manfaat Praktis .....	5
1.5 Originalitas Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	10
2.1 <i>Aquaporin-3</i> (AQP3).....	10
2.1.1 Definisi.....	10
2.1.2 <i>Aquaporin-3</i> .....	12
2.1.3 Mekanisme Kerja dan Konsekuensi Fungsional .....	14
2.1.4 Regulasi Ekspresi AQP3 .....	15
2.1.5 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kadar AQP3.....	16
2.2 <i>Hyaluronic Acid</i> .....	18
2.2.1 Struktur Kimia <i>Hyaluronic Acid</i> .....	18
2.2.2 Mekanisme <i>Hyaluronic Acid</i> (HA) pada Kulit .....	19

2.2.3	Regulasi Ekspresi HA .....	22
2.2.4	Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kadar dan Efektivitas HA.....	25
2.3	Kombucha .....	27
2.3.1	Definisi .....	27
2.3.2	Simbiotik Bakteri dan Ragi (SCOBY) .....	28
2.3.3	Proses Fermentasi.....	29
2.3.4	Zat dan Komponen Biologis dalam Minuman Kombucha.....	30
2.4	<i>Xerosis cutis</i> .....	32
2.4.1	Definisi dan Epidemiologi .....	32
2.4.2	Patofisiologi Xerosis: Gangguan Barrier, TEWL, NMF, dan Lipid ..	33
2.4.3	Peran AQP3 pada Hidrasi Kulit dan Xerosis .....	34
2.4.4	Peran HA dalam Hidrasi dan Xerosis .....	35
2.4.5	Penilaian Klinis Xerosis .....	36
2.5	Model Hewan Uji .....	38
2.6	Pengaruh Krim Ekstrak Kombucha Terhadap Kadar AQP3 dan HA pada Kulit Xerosis .....	40
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....</b>		<b>43</b>
3.1	Kerangka Teori.....	43
3.2	Kerangka Konsep .....	49
3.3	Hipotesis Penelitian.....	49
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>		<b>50</b>
4.1	Rancangan Penelitian .....	50
4.2	Populasi dan Sampel .....	51
4.2.1	Populasi dan Sampel .....	51
4.2.2	Besar Sampel.....	51
4.2.3	Cara Pengambilan Sampel Penelitian .....	51
4.2.4	Kriteria Inklusi .....	52
4.2.5	Kriteria Eksklusi.....	52
4.2.6	<i>Drop Out</i> .....	52
4.3	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional .....	52
4.3.1	Variabel Bebas .....	52
4.3.2	Variabel Terikat.....	52
4.3.3	Definisi Operasional.....	52
4.4	Alat dan Bahan Penelitian .....	54

4.4.1	Alat.....	54
4.4.2	Bahan.....	54
4.5	Prosedur Penelitian.....	54
4.5.1	Cara pembuatan SLS 5%.....	54
4.5.2	Cara Pembuatan Ekstrak Kombucha.....	55
4.5.3	Cara Pembuatan Basis Krim .....	56
4.5.4	Cara Pembuatan Krim Ekstrak Kombucha Konsentrasi 10% dan 20% .....	57
4.5.5	Cara Pembuatan Krim Urea 5%.....	58
4.5.6	Pembagian Kelompok .....	59
4.5.8	Induksi <i>Xerosis</i> pada Tikus Wistar.....	59
4.5.9	Penelitian Pendahuluan .....	60
4.5.10	Pengukuran Kadar AQP-3 dan HA .....	65
4.6	Alur Penelitian.....	67
4.7	Tempat dan Waktu Penelitian .....	68
4.8	Analisis Data .....	68
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....		69
5.1	Hasil Penelitian .....	69
5.1.1	Gambaran Makroskopis <i>Xerosis-Like</i> pada Model Hewan.....	70
5.1.2	Hasil Analisis Kadar AQP3 .....	76
5.1.3	Hasil Analisis Kadar HA.....	78
5.2	Pembahasan.....	81
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....		89
6.1	Kesimpulan.....	89
6.2	Saran.....	89
DAFTAR PUSTAKA .....		91
LAMPIRAN.....		103

## DAFTAR SINGKATAN



AAPH	: 2,2'-Azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride
ABTS	: 2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)
AQP	: Aquaporin
AQP3	: Aquaporin-3
CD44	: Cluster of Differentiation 44
CoA	: Certificate of Analysis
DPPH	: 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl
ECL	: Extracellular Loop
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ERK1/2	: Extracellular signal-regulated kinase 1/2
ERM	: Ezrin/Radixin/Moesin
FAK	: Focal Adhesion Kinase
FOXO	: Forkhead box O
GAGs	: Glycosaminoglycans
HA	: Hyaluronic Acid
HARE	: Hyaluronan Receptor for Endocytosis
HAS	: Hyaluronan Synthase
HE	: Hematoxylin–Eosin
HMW	: High Molecular Weight
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hydrogen Peroxide
HYAL	: Hyaluronidase
ICL	: Intracellular Loop
IL	: Interleukin
LAB	: Lactic Acid Bacteria
LMW	: Low Molecular Weight
LPS	: Lipopolysaccharide
LYVE-1	: Lymphatic Vessel Endothelial Hyaluronan Receptor 1
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase

MMP-9	: <i>Matrix Metalloproteinase-9</i>
MyD88	: <i>Myeloid Differentiation Primary Response 88</i>
NF-κB	: <i>Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NMF	: <i>Natural Moisturizing Factor</i>
NOX	: <i>NADPH Oxidase</i>
NPA	: <i>Asparagine-Proline-Alanine (motif)</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffered Saline</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
RHAMM	: <i>Receptor for Hyaluronan-Mediated Motility</i>
RHO-ROCK	: <i>RhoA/Rho-associated protein kinase</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SCOBY	: <i>Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast</i>
SC	: <i>Stratum corneum</i>
SLS	: <i>Sodium Lauryl Sulfate</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
Src	: <i>Src tyrosine kinase</i>
TEA	: <i>Triethanolamine</i>
TEWL	: <i>Transepidermal Water Loss</i>
TLR2	: <i>Toll-Like Receptor 2</i>
TLR4	: <i>Toll-Like Receptor 4</i>
TNF-α	: <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
UPLC MSE	: <i>Ultra-Performance Liquid Chromatography Mass Spectrometry with Electrospray Ionization</i>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian.....	6
Tabel 4.1 Formulasi Krim Ekstrak Kombucha .....	58
Tabel 4.2 Kriteria Xerosis .....	60
Tabel 4.3 Hasil Pemeriksaan Histopatologi .....	62
Tabel 5.1 Skor <i>Overall Dryness Score</i> (ODS) pada masing-masing tikus (n = 6) di setiap kelompok perlakuan pada hari ke-1, 3, 5, dan 7 .....	762
Tabel 5.2 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar AQP3 dan Uji <i>One-Way ANOVA</i> .....	76
Tabel 5.3 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar HA dan Uji <i>One-Way ANOVA</i> .....	79
Tabel 5.4 Hasil Uji <i>Post Hoc Tukey</i> setelah Perlakuan terhadap rata-rata kadar HA .....	80



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Skema yang menggambarkan <i>aquaporin water channel</i> di membran sel .....	11
Gambar 2.2 Peran aquaporin pada kulit .....	13
Gambar 2.3 Struktur Kimia <i>Hyaluronic Acid</i> (HA).....	18
Gambar 2.4 Efek kosmetik dan nutrikosmetik dari HA.....	21
Gambar 2.5 Mekanisme aksi <i>Hyaluronic Acid</i> (HA).....	22
Gambar 2.6 Kombucha .....	27
Gambar 2.7 Struktur Kimia Beberapa Zat yang Terdapat dalam Minuman Teh Kombucha .....	30
Gambar 2.8 Xerosimeter® untuk Penilaian Keparahan dan Perjalanan Klinis Xerosis Cutis .....	35
Gambar 3.1 Kerangka Teori.....	46
Gambar 3.2 Kerangka Konsep .....	47
Gambar 4.1 Rancangan Penelitian .....	48
Gambar 4.2 Penilaian Derajat Xerosis secara Visual.....	58
Gambar 4.3 Hasil Pengamatan Mikroskopis dengan Pewarnaan HE. I. Kelompok sehat, II. Kelompok perlakuan 7 hari, III. Kelompok perlakuan 14 hari, IV. Kelompok perlakuan 14 hari dengan Provokasi SLS 0,5% (Perbesaran 100x) .....	62
Gambar 4.4 Alur Penelitian.....	65
Gambar 5.1 Hasil validasi Xerosis-like Makroskopis Hari ke-0 (H0) dan Hari ke-9 (H9) pasca induksi SLS 5% pada Model Xerosis Antar Kelompok Penelitian (K1: Tikus sehat, K2: Kontrol negatif, K3: Kontrol positif, K4: Krim ekstrak kombucha 10%, K5: Krim ekstrak kombucha) .....	72
Gambar 5.2 Dokumentasi makroskopik kondisi kulit pada hari ke-7 (H7) setelah perlakuan pada masing-masing kelompok (K1 kelompok sehat, K2 kontrol negatif, K3 kontrol positif, K4 krim ekstrak kombucha 10%, K5 krim ekstrak kombucha 20%). .....	75
Gambar 5.3 Rata-rata Kadar AQP3 antar Kelompok.....	77
Gambar 5.4 Rata-rata Kadar HA antar Kelompok.....	79

## DAFTAR LAMPIRAN

1. Ethical Clearance.....	103
2. Surat Keterangan Hewan.....	104
3. Surat Hewan Coba.....	105
4. CoA dan MSDS Ekstrak Kombucha.....	106
5. CoA dan MSDS SLS.....	114
6. Alat dan Bahan yang Digunakan untuk Perlakuan Tikus.....	133
7. Dokumentasi Perlakuan Tikus .....	134
8. Gambar Mikroskopik Tikus Induksi SLS .....	135
9. Gambar Makroskopik Perlakuan Tikus.....	140
10. Surat Keterangan Hasil Penelitian Pendahuluan.....	145
11. Surat Keterangan Hasil ELISA Jaringan AQP3 dan HA .....	146
12. Hasil SPSS.....	147



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Xerosis merupakan kondisi kulit yang terjadi ketika hidrasi epidermis dan lapisan lipid pelindung stratum korneum menurun drastis. Keadaan ini memicu peningkatan *Trans-Epidermal Water Loss* (TEWL), menjadikan kulit tampak kasar, bersisik, mudah pecah, dan gatal akibat gangguan fungsi sawar epidermis.<sup>1,2</sup> Bila tidak ditangani, xerosis dapat berkembang menjadi fisura, dermatitis sekunder, hingga infeksi kulit.<sup>1,2</sup> Kekurangan air pada kulit memicu pelepasan mediator inflamasi, merusak integritas sawar epidermis, dan mengganggu pembaruan sel kulit. Secara molekuler, xerosis sering dikaitkan dengan penurunan kadar *aquaporin-3* dan *Hyaluronic acid* yang mempertahankan hidrasi kulit.<sup>3</sup> *Aquaporin-3* (AQP3) adalah protein saluran air pada membran keratinosit di lapisan basal dan spinosum epidermis, protein ini mengatur transportasi air dan gliserol serta berperan dalam proliferasi dan diferensiasi keratinosit.<sup>4</sup> Sementara itu, *Hyaluronic Acid* (HA) adalah glikosaminoglikan yang mengikat dan mempertahankan molekul air sehingga berkontribusi pada elastisitas dan kelembutan kulit.<sup>5,6</sup>

Pelembap topikal, seperti urea digunakan sebagai salah satu intervensi esensial untuk memulihkan hidrasi stratum korneum,<sup>1,2</sup> namun penggunaan jangka panjangnya berisiko menimbulkan iritasi, sensasi perih, dan reaksi alergi sehingga berpotensi melemahkan fungsi sawar kulit.<sup>7</sup> Oleh karena itu,

diperlukan alternatif terapi topikal xerosis yang efektif meningkatkan kadar air dan tidak menimbulkan efek samping. Xerosis merupakan salah satu masalah dermatologis yang cukup sering ditemukan. Secara global, meta-analisis terbaru memperkirakan prevalensi xerosis tahun 2023 mencapai sekitar 53% pada populasi lansia dengan angka lebih tinggi di Panti Wreda dan distribusi yang relatif seimbang antara laki-laki dan perempuan, sementara survei di Eropa melaporkan prevalensi xerosis tahun 2024 hingga 51,7%.<sup>8,9</sup> Di Indonesia, penelitian terkini di RS Dr. Soetomo, Surabaya pada tahun 2024 menunjukkan bahwa 61,1% lansia mengalami xerosis cutis dengan tingkat keparahan sedang, sementara 47,2% melaporkan adanya dampak sedang terhadap kualitas hidup mereka.<sup>10</sup> Kasus xerosis di Jawa Tengah menunjukkan tren peningkatan, misalnya penelitian di Panti Wreda Surakarta (2024) yang melaporkan 53% lansia dengan pruritus, yaitu sensasi gatal pada kulit yang umumnya disebabkan oleh kekeringan, mengalami xerosis sebagai penyebab utama.<sup>11</sup> Tingginya angka prevalensi baik secara global maupun nasional menegaskan bahwa xerosis bukan sekadar masalah estetika, melainkan isu kesehatan kulit yang erat kaitannya dengan perubahan fisiologis dan kerusakan sawar epidermis. Kombucha merupakan minuman hasil fermentasi teh oleh konsorsium mikroorganisme yang terdiri atas bakteri asam asetat dan khamir, yang dikenal sebagai *Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast* (SCOBY).<sup>11,12</sup> Fermentasi pada kombucha menghasilkan asam organik, polifenol, vitamin, dan mikroorganisme probiotik yang memiliki potensi bioaktif untuk kulit.<sup>13,14</sup> Asam asetat yang terkandung dapat menurunkan pH permukaan kulit sehingga

mendukung kelembapan, menghambat patogen, dan membantu regenerasi jaringan.<sup>15-17</sup> Probiotik dan metabolitnya diperkirakan mampu memodulasi mikrobiota kulit yang penting untuk integritas sawar epidermis dan pengendalian peradangan.<sup>15-17</sup> Bukti ilmiah langsung mengenai efektivitas kombucha pada kesehatan kulit masih terbatas dan membutuhkan studi klinis terkontrol.<sup>12,18</sup> Temuan *ex vivo* menunjukkan bahwa fenolik dari kombucha dapat menembus kulit dan berpotensi memperkuat hidrasi serta pertahanan antioksidan, namun penelitian yang mengevaluasi efek topikal krim kombucha terhadap kadar AQP3 dan HA pada model *xerosis-like* sangat terbatas.<sup>19</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh krim ekstrak kombucha terhadap kadar AQP3 dan HA pada kulit tikus jantan galur wistar model *xerosis-like*. Model *xerosis-like* dibuat dengan aplikasi topikal *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) 5% pada area punggung tikus selama sembilan hari untuk menimbulkan kondisi kulit kering menyerupai *xerosis*. Ekstrak kombucha dibuat dalam sediaan krim karena memungkinkan senyawa bioaktif kombucha bekerja langsung pada lapisan kulit untuk meningkatkan kadar AQP3 dan HA serta memberikan efek pelembap dan antioksidan yang optimal pada kondisi *xerosis*.<sup>20-22</sup> Kadar AQP3 dan HA diamati berdasarkan hasil analisis menggunakan metode ELISA terhadap sampel jaringan kulit tikus setelah perlakuan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat mendorong krim ekstrak kombucha sebagai terapi topikal regeneratif untuk pemulihan fungsi hidrasi dan pencegahan kerusakan kulit lebih lanjut.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian krim ekstrak kombucha terhadap kadar AQP-3 dan HA pada tikus model *xerosis-like*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian krim ekstrak kombucha terhadap kadar AQP-3 dan HA.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Penelitian ini bertujuan khusus antara lain :

1. Menganalisis pengaruh pemberian kadar krim ekstrak kombucha terhadap kadar AQP-3 pada tikus model *xerosis-like*.
2. Menganalisis pengaruh pemberian krim ekstrak kombucha terhadap kadar HA pada tikus model *xerosis-like*.
3. Menganalisis perbedaan kadar AQP-3 antara kelompok kontrol dan perlakuan pada tikus model model *xerosis-like*.
4. Menganalisis perbedaan kadar HA antara kelompok kontrol dan perlakuan pada tikus model *xerosis-like*.

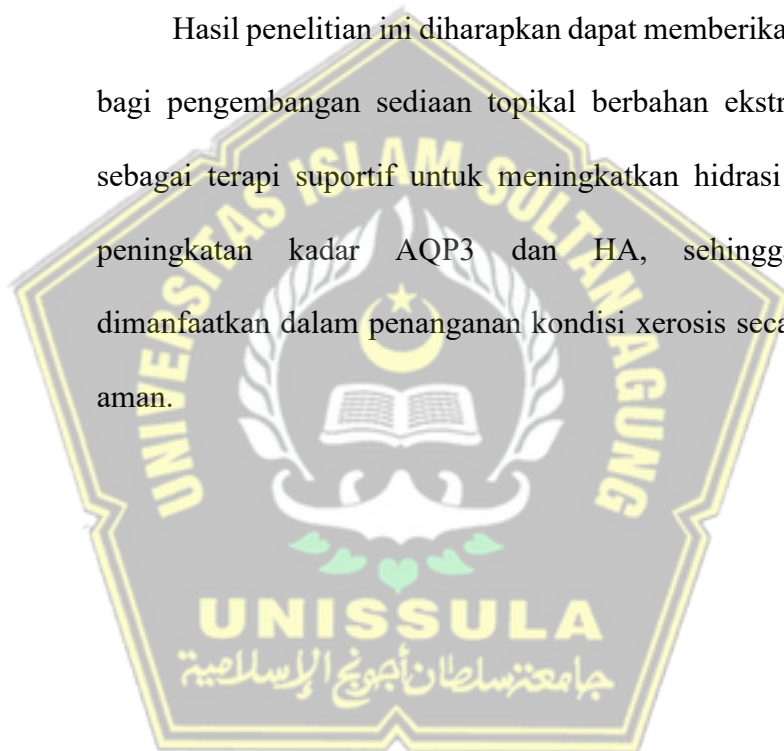
## 1.4. Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dan dasar penelitian lanjut mengenai pengaruh pemberian krim ekstrak kombucha terhadap kadar AQP-3 dan HA pada tikus model *xerosis-like*.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan sediaan topikal berbahan ekstrak kombucha sebagai terapi suportif untuk meningkatkan hidrasi kulit melalui peningkatan kadar AQP3 dan HA, sehingga berpotensi dimanfaatkan dalam penanganan kondisi xerosis secara efektif dan aman.



## 1.5 Originalitas Penelitian

**Tabel 1.1** Originalitas Penelitian

No	Peneliti, Tahun	Judul	Metode Penelitian	Hasil Utama
1	Nizioł-Łukaszewska et al. (2025)	<i>Apiaceae Bioferments Obtained by Fermentation with Kombucha as an Important Source of Active Substances for Skin Care</i>	<i>In vitro</i> & karakterisasi kimia	Fermentasi kombucha pada tanaman <i>Apiaceae</i> meningkatkan kandungan polifenol dan aktivitas antioksidan. Ditemukan potensi kuat untuk aplikasi kosmetik pelembap dan <i>anti-aging</i> . <sup>23</sup>
2	Ziemlewska et al. (2025)	<i>Anti-Aging, Anti-Inflammatory, and Cytoprotective Properties of Lactobacillus- and Kombucha-Fermented C. pepo L. Peel and Pulp Extracts with Prototype Skin Toner Development</i>	<i>In vitro</i> (sel kulit manusia) dan uji formulasi kosmetik topical	Fermentasi kombucha meningkatkan aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan sitoprotektif. Produk toner berbasis ekstrak ini aman dan berpotensi <i>anti-aging</i> . <sup>24</sup>
3	Ziemlewska et al. (2025)	<i>Enhancing the Cosmetic Potential of Aloe Vera Gel by Kombucha-Mediated Fermentation: Phytochemical Analysis and Evaluation of Antioxidant, Anti-Aging and Moisturizing Properties</i>	<i>In vitro</i> (analisis kimia, uji aktivitas antioksidan dan hidrasi kulit)	Fermentasi kombucha pada <i>Aloe vera</i> meningkatkan kandungan polifenol, aktivitas antioksidan, dan kemampuan pelembap. Tidak mengukur AQP3/HA, namun mendukung mekanisme hidrasi kulit. <sup>25</sup>
4	Lacerda et al. (2025)	<i>Antioxidant, Antiproliferative, Antibacterial, and Antimalarial Effects of Phenolic-Rich Green Tea Kombucha</i>	<i>In vitro</i> (analisis fenolik dan aktivitas biologis)	Kombucha teh hijau kaya fenol menunjukkan aktivitas antioksidan tinggi dan efek protektif seluler. Mendukung mekanisme antioksidan dalam hidrasi kulit. <sup>26</sup>
5	Galla et al. (2025)	<i>Non-Animal Hyaluronic Acid and Probiotics</i>	<i>In vitro</i> (model usus–kulit)	Kombinasi HA dan probiotik meningkatkan

		<i>Enhance Skin Health via the Gut–Skin Axis: An In Vitro Study on Bioavailability and Cellular Impact</i>		bioavailabilitas dan kesehatan kulit. Menunjukkan pentingnya HA dalam hidrasi kulit. <sup>27</sup>
6	Chandra et al. (2025)	<i>The Effectiveness of Kombucha Coffee (Coffea canephora) Extract Antioxidant Moisturizer on UV-B Induced Skin Epidermal Thickness</i>	<i>In vivo</i> (tikus putih), model fotoaging akibat paparan UV-B	Pelembap ekstrak kombucha kopi (5–10%) menurunkan ketebalan epidermis akibat UV-B, menunjukkan efek antioksidan dan fotoprotektif. <sup>28</sup>
7	Ziemlewska et al. (2024)	<i>Comparison of Anti-Inflammatory and Antibacterial Properties of Raphanus sativus L. Leaf and Root Kombucha-Fermented Extracts</i>	<i>In vitro</i> (uji aktivitas antiinflamasi dan antibakteri)	Kombucha meningkatkan aktivitas antiinflamasi dan antibakteri ekstrak lobak ( <i>Raphanus sativus</i> ). Potensi kosmetik didukung, namun tidak diuji pada kulit atau parameter hidrasi. <sup>29</sup>
8	Jakubczyk et al. (2024)	<i>Kombucha as a Potential Active Ingredient in Cosmetics—An Ex Vivo Skin Permeation Study</i>	<i>Ex vivo</i> (kulit babi dalam sel difusi Franz)	Kombucha menunjukkan kemampuan menembus kulit dan mengantarkan polifenol aktif. Potensi sebagai bahan aktif kosmetik topikal dibuktikan. <sup>19</sup>
9	Stanek-Wandzel et al. (2023)	<i>Kombucha Fermentation as a Modern Way of Processing Vineyard By-Products into Cosmetic Raw Materials</i>	<i>In vitro</i> dan <i>ex vivo</i> (fermentasi limbah anggur, uji krim kosmetik)	Kombucha meningkatkan aktivitas antioksidan, hidrasi kulit, menurunkan TEWL, dan menyeimbangkan pH kulit. <sup>30</sup>
10	Oliveira et al. (2023)	<i>Green Tea and Kombucha Characterization: Phenolic Composition, Antioxidant Capacity and Enzymatic Inhibition Potential</i>	<i>In vitro</i> (uji biokimia)	Kombucha teh hijau kaya fenol dan antioksidan, memiliki aktivitas penghambatan enzim yang berperan dalam penuaan kulit. <sup>31</sup>

11	Ziemlewska et al. (2022)	<i>Evaluation of Cosmetic and Dermatological Properties of Kombucha-Fermented Berry Leaf Extracts Considered to Be By-Products</i>	<i>In vitro</i> dan uji topikal kulit manusia	Fermentasi kombucha meningkatkan polifenol dan aktivitas antioksidan daun buah beri. Aplikasi topikal meningkatkan hidrasi kulit dan pH. <sup>32</sup>
12	Ziemlewska et al. (2022)	<i>Assessment of Cosmetic and Dermatological Properties and Safety of Use of Model Skin Tonics with Kombucha-Fermented Red Berry Extracts</i>	Uji kosmetik ( <i>in vivo</i> pada manusia)	Tonik kulit berbasis ekstrak kombucha aman dan efektif meningkatkan kelembapan serta keseimbangan pH kulit. <sup>33</sup>

Berdasarkan Tabel 1.1, penelitian terdahulu menunjukkan bahwa kombucha memiliki potensi sebagai antioksidan dan antiinflamasi yang bermanfaat bagi kulit. Namun, sebagian besar penelitian dilakukan secara *in vitro* atau melalui konsumsi oral, dan belum mengevaluasi aplikasi topikal krim kombucha terhadap kadar AQP-3 dan HA.

Beberapa penelitian sebelumnya telah mengevaluasi potensi kosmetik dan efek bioaktif kombucha pada kulit, namun dengan perbedaan signifikan dibandingkan penelitian ini. Nizioł-Lukaszewska et al. (2025) dan Ziemlewska et al. (2025) menggunakan fermentasi kombucha pada tanaman atau ekstrak buah untuk karakterisasi kimia dan uji aktivitas antioksidan atau antiinflamasi secara *in vitro*, tanpa menguji efek topikal pada kulit secara langsung.<sup>23,24</sup> Studi oleh Jakubczyk et al. (2024) menunjukkan bahwa ekstrak kombucha dapat menembus kulit *ex vivo* menggunakan sel difusi Franz, namun hanya mengevaluasi penetrasi polifenol, bukan efek pada protein atau glikosaminoglikan kulit seperti AQP3 dan HA.<sup>19</sup> Penelitian *in vivo* sebelumnya, seperti Chandra et al. (2025), menggunakan

pelembap ekstrak kombucha dari kopi pada tikus model fotoaging, dengan fokus pada ketebalan epidermis dan sifat antioksidan, berbeda dengan penelitian ini yang mengevaluasi krim ekstrak kombucha pada tikus jantan galur Wistar model *xerosis-like* dengan parameter spesifik kadar AQP3 dan HA.<sup>28</sup>

Sebagian besar penelitian sebelumnya berfokus pada efek antioksidan dan anti-aging dari kombucha, dengan uji yang melibatkan komposisi fenolik atau aktivitas antiinflamasi. Meskipun penelitian sebelumnya menunjukkan potensi hidrasi kulit, namun tidak ada yang mengukur efek kombucha terhadap AQP3 dan HA yang berperan langsung dalam hidrasi kulit pada tingkat molekuler.

Beberapa studi menggunakan sediaan berupa toner, gel, atau lotion (Ziemlewska et al., 2025; Stanek-Wandzel et al., 2023), sedangkan penelitian ini menggunakan krim, sehingga penetrasi dan retensi senyawa bioaktif pada epidermis dapat berbeda.<sup>25,30</sup> Perbedaan metode, model hewan, dan parameter yang diukur menegaskan bahwa penelitian ini memiliki originalitas dalam mengevaluasi efek krim ekstrak kombucha secara langsung terhadap biomarker hidrasi kulit pada kondisi *xerosis-like* yang belum pernah diteliti sebelumnya. Penelitian ini menawarkan pendekatan yang lebih dalam terhadap pemahaman mekanisme hidrasi kulit, dengan menghubungkan efek krim ekstrak kombucha dengan biomarker molekuler AQP-3 dan HA.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 *Aquaporin-3 (AQP3)*

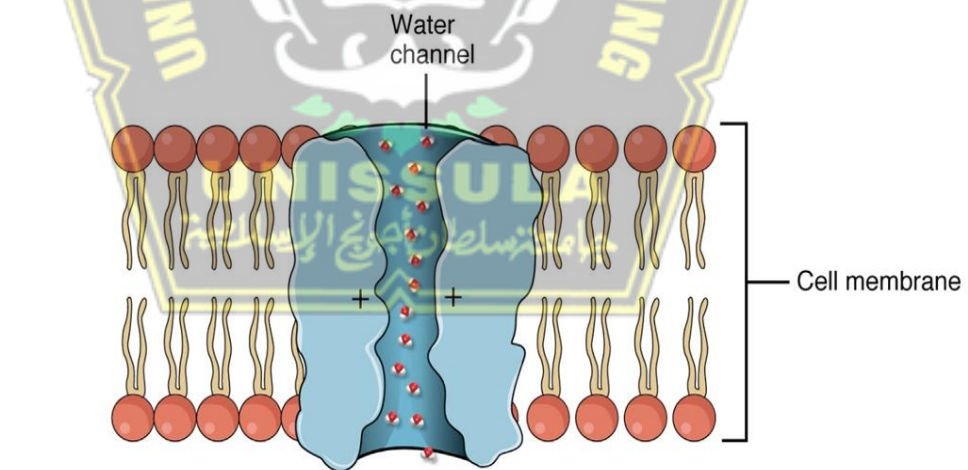
##### 2.1.1 Definisi

Aquaporin (AQP) merupakan kelompok protein transmembran yang dikenal sebagai saluran air, berfungsi sebagai pengatur transportasi air antar sel.<sup>34</sup> AQP memungkinkan air mengalir lebih cepat masuk dan keluar sel dibandingkan dengan difusi melalui lapisan ganda lipid. Peran AQP telah diteliti baik dalam kondisi fisiologis maupun patologis, dan hasil penelitian menunjukkan bahwa AQP berperan dalam transportasi air, gas, serta molekul kecil seperti urea dan gliserol untuk mempertahankan homeostasis sel.<sup>34,35</sup>

Secara fungsional, AQP memiliki bentuk homotetramer, di mana setiap monomer AQP terdiri dari enam  $\alpha$ -heliks transmembran yang terhubung dengan loop intraseluler (ICL) dan ekstraseluler (ECL) yang ada pada sitoplasma. Dua loop hidrofobik mengandung motif NPA (asparagin-prolin-alanin) yang membentuk struktur seperti pori pusat yang mengelilingi daerah dengan kepadatan protein tambahan.<sup>36</sup> Air dapat melintasi membran sel melalui difusi sederhana karena ukurannya yang kecil, dan juga melalui osmosis ketika konsentrasi air di luar sel lebih tinggi dibandingkan di dalam.

Karena air merupakan molekul polar, proses difusi sederhana ini relatif lambat, sehingga sebagian besar air mengalir melalui AQP.<sup>35</sup>

Gambar 2.1 menunjukkan saluran air (aquaporin) yang berfungsi untuk memfasilitasi pergerakan molekul air melintasi membran sel. Terdapat 13 jenis AQP yang ditemukan pada manusia, hewan, dan tumbuhan, yang dibagi menjadi tiga kelompok berdasarkan kemampuan transportasinya, yaitu Classic-AQP, aquaglyceroporins, dan AQP yang belum terkarakterisasi (unorthodox AQPs). AQP0, AQP1, AQP2, AQP5, AQP6, dan AQP8 berfungsi secara selektif untuk permeabilitas terhadap air (AQP klasik). Sementara itu, AQP3, AQP7, AQP9, dan AQP10 dikenal sebagai aquaglyceroporin yang memiliki permeabilitas terhadap air, gliserol, urea, dan solut netral kecil.<sup>37</sup>



**Gambar 2.1** Skema yang menggambarkan *aquaporin water channel* di membran sel.<sup>38</sup>

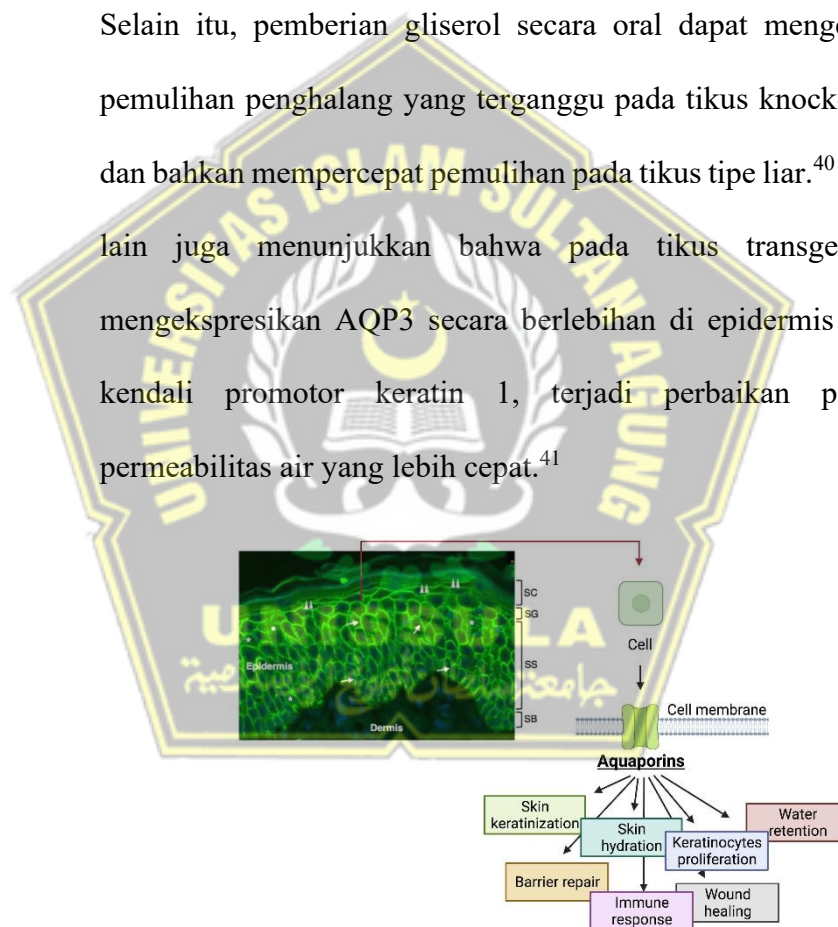
### 2.1.2 *Aquaporin-3*

Aquaporin-3 (AQP3) adalah jenis aquaporin yang paling dominan dan banyak dipelajari pada kulit mamalia. AQP3 merupakan aquaglyceroporin yang dapat mengangkut air, gliserol, urea, dan hidrogen peroksida.<sup>35</sup> Fungsi AQP3 di kulit sebagian besar dipahami melalui penelitian pada tikus yang kekurangan AQP3. Transportasi gliserol yang dimediasi oleh AQP3 berperan penting dalam hidrasi stratum korneum, elastisitas kulit, pemulihan sawar kulit, penyembuhan luka, dan proliferasi sel, sementara transportasi air yang dimediasi AQP3 sangat penting untuk migrasi sel. AQP3 juga dilaporkan berperan dalam penyerapan hidrogen peroksida, yang berhubungan dengan regulasi migrasi sel T dan respons imun kulit.<sup>39</sup>

Peran gliserol yang difasilitasi oleh AQP3 dalam mengatur stratum korneum dan kandungan gliserol pada epidermis menunjukkan bahwa gliserol merupakan salah satu faktor kunci dalam menentukan hidrasi kulit. Sebagai humektan endogen, gliserol berdifusi secara osmotik ke dalam stratum korneum dan epidermis di bawahnya, menarik air dan menciptakan efek reservoir, yang pada gilirannya meningkatkan kapasitas kulit untuk menahan air.<sup>39</sup>

AQP3 juga diketahui memiliki peran penting dalam fungsi penghalang permeabilitas air epidermis. Fungsi penghalang ini dapat

dievaluasi dengan memantau kehilangan air transepidermal (TEWL). Gambar 2.2 menunjukkan peran aquaporin, khususnya AQP3, pada kulit yang meliputi proses hidrasi kulit, proliferasi keratinosit, retensi air, keratinisasi kulit, perbaikan sawar kulit, respons imun, dan penyembuhan luka. Verkman dkk. menunjukkan bahwa tikus knockout AQP3 mengalami keterlambatan dalam perbaikan penghalang permeabilitas air dibandingkan dengan tikus tipe liar. Selain itu, pemberian gliserol secara oral dapat mengembalikan pemulihan penghalang yang terganggu pada tikus knockout AQP3 dan bahkan mempercepat pemulihan pada tikus tipe liar.<sup>40</sup> Penelitian lain juga menunjukkan bahwa pada tikus transgenik yang mengekspresikan AQP3 secara berlebihan di epidermis di bawah kendali promotor keratin 1, terjadi perbaikan penghalang permeabilitas air yang lebih cepat.<sup>41</sup>



**Gambar 2.2** Peran aquaporin pada kulit.<sup>42</sup>

### 2.1.3 Mekanisme Kerja dan Konsekuensi Fungsional

AQP3 dikodekan oleh gen AQP3. Protein ini pertama kali disintesis di retikulum endoplasma sebagai polipeptida transmembran, kemudian mengalami proses pelipatan dan modifikasi pasca-translasi berupa penambahan oligosakarida N-linked (*glycosylation*) yang berperan dalam menjaga stabilitas serta memastikan lokalisasi yang tepat pada membran sel.<sup>43</sup>

Setelah sintesis, AQP3 akan ditranspor melalui mekanisme *trafficking* vesikular menuju membran plasma keratinosit. Regulasi *trafficking* ini menentukan jumlah kanal AQP3 yang tersedia di permukaan sel, sehingga secara langsung memengaruhi kapasitas difusi molekul polar seperti air dan gliserol menuju lapisan permukaan kulit.<sup>44</sup>

Sebagai transporter gliserol, AQP3 berfungsi penting dalam membentuk reservoir humektan alami di epidermis. Kehadiran gliserol yang cukup menjaga kelembaban kulit, sedangkan defisiensi AQP3 akan menyebabkan penurunan kadar gliserol epidermal yang berakibat pada berkurangnya kemampuan kulit menahan air dan menurunnya elastisitas jaringan.<sup>45</sup> Selain sebagai kanal air dan gliserol, AQP3 juga memfasilitasi transport hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) yang bertindak sebagai molekul pensinyalan dalam mekanisme *redox signaling*. Difusi  $H_2O_2$  melalui AQP3 menghubungkan status oksidatif mikroseluler dengan jalur

pensinyalan seperti NF- $\kappa$ B yang berperan penting dalam regulasi inflamasi kulit. Dengan demikian, modulasi AQP3 tidak hanya memengaruhi hidrasi kulit, tetapi juga keseimbangan redoks serta respons imun terhadap stres lingkungan.<sup>46</sup>

Hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) terbentuk dari berbagai sumber, termasuk aktivitas NADPH oksidase (NOX), kebocoran elektron di mitokondria, dan retikulum endoplasma.  $H_2O_2$  kemudian dapat ditranspor melalui kanal peroksidporin seperti AQP3, AQP8, AQP11, atau didegradasi oleh enzim antioksidan (misalnya katalase, peroksiredoksin, thioredoksin, dan glutathione). Aktivitas ini dikendalikan oleh faktor transkripsi sensitif redoks seperti NRF2 dan FOXO yang mengatur ekspresi gen antioksidan, enzim detoksifikasi, serta jalur apoptosis. Dengan demikian, keseimbangan antara produksi dan eliminasi  $H_2O_2$  penting untuk mempertahankan fungsi sel dan mencegah stres oksidatif berlebihan.<sup>45</sup>

#### **2.1.4 Regulasi Ekspresi AQP3**

Ekspresi dan fungsi AQP3 dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor internal maupun eksternal. Stres oksidatif serta sitokin pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  terbukti menekan ekspresi AQP3 atau bahkan mengubah lokalisasinya di membran keratinosit. Kondisi ini berkontribusi pada penurunan hidrasi epidermis dan memperburuk gangguan sawar kulit, yang kemudian tampak secara klinis sebagai kulit kering atau xerosis.<sup>46</sup>

Selain faktor inflamasi, penuaan fisiologis dan kondisi metabolik tertentu, misalnya diabetes mellitus, juga dilaporkan menurunkan ekspresi AQP3 di epidermis. Penurunan ini berkaitan dengan berkurangnya ketersediaan gliserol sebagai humektan endogen, sehingga mempercepat terjadinya xerosis pada kelompok lanjut usia maupun pasien dengan penyakit metabolik. Tidak hanya itu, sejumlah senyawa alami dan obat tertentu juga dilaporkan dapat memodulasi AQP3. Beberapa polifenol atau antioksidan, tergantung pada konsentrasi dan konteks penggunaannya, mampu menurunkan atau justru mengubah distribusi AQP3.<sup>43</sup>

#### **2.1.5 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kadar AQP3**

Kadar AQP3 pada kulit dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor internal maupun eksternal. Perubahan kadar AQP3 berhubungan erat dengan kondisi hidrasi kulit, proses regenerasi, serta fungsi sawar epidermis. Beberapa faktor yang memengaruhi kadar AQP3 antara lain:<sup>47</sup>

1. Usia

Kadar AQP3 cenderung menurun seiring bertambahnya usia. Penurunan ini berkaitan dengan menurunnya hidrasi kulit, meningkatnya kekeringan, serta melambatnya proses regenerasi sel kulit.

2. Paparan sinar UV

Paparan sinar UV, terutama UVB, dapat menurunkan kadar

AQP3 melalui peningkatan stres oksidatif dan respons peradangan. Akibatnya, hidrasi kulit berkurang dan proses penyembuhan luka menjadi lebih lambat.

### 3. Kelembapan lingkungan

Kondisi lingkungan yang kering dapat menurunkan kadar AQP3 untuk mengurangi kehilangan air transepidermal (TEWL).<sup>48</sup> Namun, hal ini juga menyebabkan kulit menjadi lebih kering dan mudah mengalami iritasi.

### 4. Hormon

Hormon seperti estrogen diketahui dapat meningkatkan kadar AQP3 sehingga memperbaiki hidrasi kulit, sedangkan peningkatan hormon stres seperti kortisol dapat menurunkan kadar AQP3.

### 5. Status nutrisi dan metabolik

Kekurangan gliserol atau asam lemak esensial dapat menurunkan kadar AQP3 karena protein ini juga berperan dalam transport gliserol. Selain itu, gangguan metabolik seperti diabetes mellitus dapat menyebabkan penurunan kadar AQP3 pada kulit.

### 6. Cedera dan peradangan kulit

Kondisi inflamasi seperti dermatitis, luka, atau psoriasis dapat menurunkan kadar AQP3 di area yang mengalami peradangan. Namun, selama proses penyembuhan, kadar AQP3 biasanya

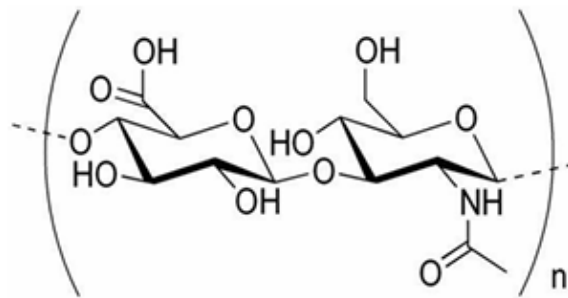
meningkat kembali untuk membantu regenerasi sel dan pemulihan sawar kulit.

## 2.2 *Hyaluronic Acid*

*Hyaluronic Acid* (HA) adalah glikosaminoglikan, yang merupakan jenis polisakarida dan karbohidrat.<sup>49</sup> Hyaluronan atau HA adalah molekul yang berperan dalam menjaga kelembapan kulit.<sup>50</sup> HA adalah polisakarida dari kelompok glikosaminoglikan yang tersusun atas dua jenis gula dasar, yaitu asam glukuronat dan N-asetil-glukosamin. Senyawa ini umumnya ditemukan dalam bentuk molekul dengan massa molekul tinggi di dalam cairan sinovial yang melapisi sendi, serta pada tulang rawan, jaringan mata, dan kulit.<sup>51</sup> HA digunakan dalam berbagai bentuk produk, termasuk dermal filler, injeksi intradermal, serum, pelembap, dan gel, untuk menangani masalah kulit. HA berperan dalam berbagai proses biologis, seperti perbaikan kulit, penyembuhan luka, pengurangan peradangan, regenerasi jaringan, pencegahan penuaan, peningkatan tekstur kulit, dan sebagai bahan dalam produk kosmetik.<sup>52</sup>

### 2.2.1 Struktur Kimia *Hyaluronic Acid*

HA dengan rumus kimia  $C_2H_{44}N_2O_{23}$  (Gambar 2.3) merupakan suatu biopolimer yang terdiri atas unit disakarida berulang, yaitu gabungan dari asam D-glukuronat dan N-asetilglukosamin yang saling terhubung melalui ikatan glikosida  $\beta$ -(1→3) dan  $\beta$ -(1→4). Senyawa ini termasuk dalam kelompok mukopolisakarida yang berada dalam kelas glikosaminoglikan (GAGs).<sup>53</sup>



**Gambar 2.3** Struktur Kimia *Hyaluronic Acid* (HA)<sup>53</sup>

HA berbeda dari mukopolisakarida lainnya karena tidak disintesis di aparatus Golgi. HA dibentuk melalui tiga jalur sintesis berbeda, yaitu HaS1, HaS2, dan HaS3, yang terjadi pada bagian dalam membran sel. Proses katabolisme atau pemecahan *hyaluronic acid* berlangsung secara enzimatik melalui lisosom, di mana HA dipecah menjadi fragmen tetrasakarida. Enzim HYAL2 bertugas mendegradasi HA dengan massa molekul besar hingga ukuran sekitar 20 kDa, sedangkan aktivitas spesifik dari enzim HYAL-3 masih belum sepenuhnya dipahami. Di samping itu, *Reactive Oxygen Species* (ROS) juga terlibat dalam proses pemecahan senyawa HA tersebut.<sup>54</sup>

### 2.2.2 Mekanisme *Hyaluronic Acid* (HA) pada Kulit

*Hyaluronic acid* telah menjadi komponen utama dalam berbagai produk kosmetik dan nutrikosmetik karena kemampuannya yang luar biasa dalam regenerasi biomedis dan jaringan. Beberapa proses biologis yang dipengaruhi oleh *hyaluronic acid* meliputi

perbaikan kulit, regenerasi jaringan, penyembuhan luka, deteksi kanker, efek anti-inflamasi, dan imunomodulasi. HA tersedia dalam berbagai bentuk, seperti krim, gel, suntikan pengisi kulit, suntikan intra-kulit, suntikan wajah, lotion gel lemak autologous, serum, dan implan, yang membantu mengurangi kerutan. Hal ini tercapai melalui augmentasi jaringan lunak dengan cara meningkatkan hidrasi kulit.<sup>52</sup>

Struktur *Hyaluronic Acid* (HA) memiliki kemampuan menahan air hingga sekitar 1.000 kali dari berat molekulnya. Selain menjaga stabilitas lingkungan internal tubuh, HA juga berperan dalam mengatur berbagai proses biologis. HA terletak di antara jaringan kolagen dan elastin, yang berfungsi mempertahankan dan menunjang susunan serat-serat tersebut. Ketika kulit mengalami penurunan kadar HA akibat penuaan, struktur serat kolagen dan elastin menjadi tidak teratur, sehingga terbentuk garis halus, kerutan, dan lipatan nasolabial. Karena sifatnya dalam mempertahankan kelembapan kulit, HA banyak ditemukan dalam produk kosmetik seperti pelembap, anti-aging, dan produk perlindungan kulit lainnya, sehingga menjadikan kulit lebih halus, lembut, dan bercahaya. Selain melembapkan kulit, HA juga memiliki efek antioksidan yang membantu regenerasi sel kulit dan merangsang produksi kolagen. Kemampuan HA dalam menginduksi fibroblas di lapisan dermis bertanggung jawab atas efek anti keriput dan peremajaan kulit. HA

bersifat aman, tidak toksik, dan tidak menyebabkan iritasi, sehingga cocok untuk semua jenis kulit tanpa risiko alergi. Karakteristik unik HA seperti sifat melembapkan, viskoelastisitas, dan biokompatibilitas, menjadikannya sebagai bahan pelembap, pengental, dan penstabil yang ideal dalam produk kosmetik. Kemampuan HA yang mudah larut dalam air juga membuatnya semakin diminati dalam formulasi kosmetik. Dalam produk perawatan kulit yang digunakan secara topikal, konsentrasi HA umumnya berkisar antara 0,01% hingga 0,20%.<sup>55</sup>

Tubuh manusia dengan berat 70 kg mengandung sekitar 15 g HA, dengan sebagian besar kandungannya ditemukan pada kulit (sekitar setengah dari total HA). HA berperan dalam berbagai fungsi biologis (Gambar 2.4), seperti perbaikan kulit, diagnosis kanker, penyembuhan luka, regenerasi jaringan, antiinflamasi, dan imunomodulasi. Karena potensi luar biasa dalam regenerasi jaringan dan aplikasi biomedis, HA banyak digunakan sebagai komponen utama dalam kosmetik dan produk nutrikosmetik. Formulasi berbasis HA, seperti gel, krim, suntikan pengisi intradermal, pengisi wajah, lotion, serum, dan implan, menunjukkan efek luar biasa dalam mengurangi kerutan, memperbaiki lipatan nasolabial, penuaan, mengisi ruang, dan memberikan efek peremajaan wajah, dengan cara meningkatkan hidrasi kulit dan augmentasi jaringan lunak.<sup>52</sup>



**Gambar 2.4** Efek kosmetik dan nutrikosmetik dari HA.<sup>52</sup>

Menurut *European Pharmacopeia*, *hyaluronic acid* memiliki tingkat kelarutan dalam air mulai dari sedikit larut hingga larut. Kecepatan larutnya bergantung pada berat molekul (MW), di mana semakin rendah berat molekulnya, semakin cepat pula kelarutannya. Perubahan berat molekul pada HA dapat terjadi akibat pemanasan atau kondisi pH yang ekstrem. Saat berada dalam bentuk terlarut di air, HA menunjukkan sifat biokompatibilitas yang baik.<sup>56</sup>

### 2.2.3 Regulasi Ekspresi HA

Produksi HA di kulit sangat dipengaruhi oleh aktivitas enzim hyaluronan synthases (HAS), terutama HAS2 dan HAS3. Rangsangan pertumbuhan dan proses regeneratif, seperti pada kondisi luka, terbukti dapat meningkatkan ekspresi enzim tersebut sehingga produksi HA meningkat signifikan. Peningkatan ini penting dalam proses remodeling jaringan, mengingat HA berperan dalam mempercepat migrasi sel, memperbaiki matriks ekstraseluler, dan mempertahankan kelembaban jaringan.<sup>57</sup>

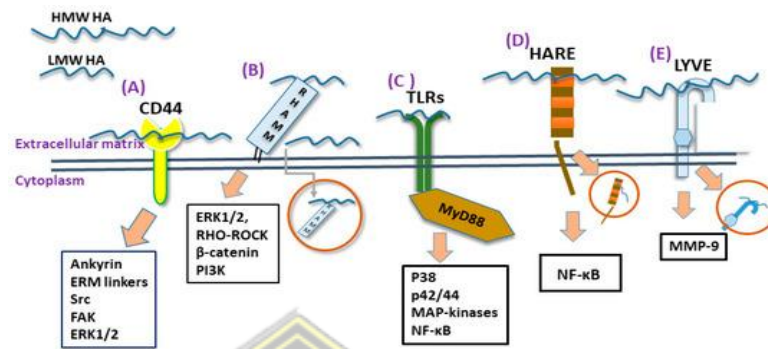
Selain rangsangan regeneratif, lingkungan sel yang berada pada kondisi homeostasis juga mendukung peningkatan sintesis HA.

Sinyal anti-inflamasi dan ketersediaan prekursor seperti UDP-glukuronat dan UDP-N-asetilglukosamin memungkinkan produksi HA dengan berat molekul tinggi. HA dengan ukuran besar ini memiliki peran protektif terhadap kulit karena mampu mempertahankan air dalam jumlah besar dan mendukung elastisitas jaringan.<sup>57</sup>

Sebaliknya, kondisi stres oksidatif dan inflamasi kronis dapat menekan ekspresi HAS serta mempercepat degradasi HA. Proses ini akan menurunkan kapasitas kulit untuk menyimpan air, mengurangi hidrasi epidermis, dan berkontribusi pada timbulnya xerosis. Fragmentasi HA akibat radikal bebas juga menghasilkan molekul berukuran kecil yang dapat bersifat pro-inflamasi sehingga memperparah kerusakan kulit.<sup>58,59</sup>

Gambar 2.5 menggambarkan mekanisme aksi HA melalui berbagai reseptor seluler yang memainkan peran penting dalam sejumlah proses biologis. Pada poin A, ketika HA berikatan dengan CD44, ini mengaktifkan berbagai molekul seperti ankyrin, ERM linkers, Src, FAK, dan ERK1/2. Aktivasi jalur ini berkontribusi pada pengaturan pertumbuhan sel, migrasi sel, serta angiogenesis, yang esensial untuk pemulihan jaringan dan pembentukan pembuluh darah baru. Di poin B, HMW HA (*High-Molecular-Weight Hyaluronic Acid*) yang berikatan dengan RHAMM (*Receptor for Hyaluronan-Mediated Motility*) mengaktifkan jalur-jalur seperti

ERK1/2, RHO-ROCK,  $\beta$ -catenin, dan PI3K, yang meningkatkan migrasi sel dan remodeling jaringan. Proses ini sangat penting dalam penyembuhan luka dan perkembangan tumor.



Growth, migration, inflammatory response, angiogenesis, HA trafficking, wound healing

**Gambar 2.5** Mekanisme aksi *Hyaluronic Acid* (HA) melalui berbagai reseptor seluler.<sup>58</sup>

Poin C, LMW HA (*Low-Molecular-Weight Hyaluronic Acid*) berinteraksi dengan TLR2/4 (*Toll-Like Receptor 2 dan 4*), yang memicu aktivasi adaptor MyD88. Aktivasi ini kemudian menstimulasi fosforilasi MAP-kinase dan translokasi NF- $\kappa$ B ke inti sel, yang memperkuat respons inflamasi dan mendukung reaksi imun tubuh terhadap infeksi atau cedera. Di poin D, HARE (*Hyaluronan Receptor for Endocytosis*) berperan dalam pembersihan HA dari peredaran sistemik. Namun, ikatan LMW HA dengan HARE juga dapat menginduksi ekspresi gen yang bergantung pada NF- $\kappa$ B, memperlihatkan hubungan antara HA dan regulasi ekspresi gen dalam konteks inflamasi.

Poin E, LYVE-1 (*Lymphatic Vessel Endothelial Hyaluronan Receptor 1*) berperan dalam pembersihan HA serta mendukung transmigrasi limfosit ke jaringan limfoid. Interaksinya dengan makrofag meningkatkan aktivitas MMP-9 (*Matrix Metalloproteinase-9*), yang berkontribusi pada remodeling matriks ekstraseluler dan memodulasi kekakuan arteri, yang memengaruhi dinamika jaringan serta respons vaskular. Secara keseluruhan, mekanisme aksi HA melalui berbagai reseptor ini mengungkapkan peran sentral HA dalam mengatur migrasi sel, remodeling jaringan, respons imun, serta pengaturan kekakuan jaringan.<sup>58</sup>

#### **2.2.4 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kadar dan Efektivitas HA**

Kadar serta efektivitas HA dalam menjaga hidrasi kulit dipengaruhi oleh beberapa aspek formulasi topikal, meliputi pH, jenis eksipien, dan berat molekul HA. Variasi faktor ini dapat menentukan stabilitas, penyerapan, serta kemampuan HA mempertahankan kelembapan kulit.<sup>60,61</sup>

##### **1. pH Formulasi**

Nilai pH yang terlalu asam atau basa dapat merusak struktur HA dan menurunkan kapasitas ikat airnya. Formulasi dengan pH mendekati fisiologis kulit (4,5–6,0) memberikan stabilitas dan efektivitas optimal.

##### **2. Jenis Eksipien (Bahan Pendukung Formulasi)**

Eksipien seperti gliserol atau propilen glikol dapat meningkatkan retensi air dan mendukung fungsi hidrasi HA. Sebaliknya, bahan yang terlalu iritatif dapat menurunkan efektivitasnya.

### 3. Berat Molekul *Hyaluronic Acid*

HA berat molekul tinggi (HMW) bekerja di permukaan kulit untuk menahan kehilangan air transepidermal, sedangkan HA berat molekul rendah (LMW) mampu menembus epidermis dan meningkatkan hidrasi jaringan dalam. Kombinasi keduanya memberikan hasil hidrasi yang lebih optimal.

### 4. Komposisi dan Interaksi Antar Komponen Formulasi

Efektivitas HA dapat dipengaruhi oleh interaksi dengan bahan aktif lain, seperti peptida, ceramide, niacinamide, dan antioksidan. Kombinasi yang tepat mendukung hidrasi dan penguatan sawar kulit, sedangkan interaksi yang tidak sesuai dapat menurunkan stabilitas formulasi.

### 5. Kondisi Fisik dan Lingkungan Penyimpanan

Stabilitas HA bergantung pada suhu, kelembapan, dan paparan cahaya. Penyimpanan pada suhu tinggi atau lembap mempercepat degradasi, sehingga produk sebaiknya disimpan dalam wadah tertutup dan terlindung dari cahaya langsung.

## 2.3 Kombucha

### 2.3.1 Definisi

Kombucha adalah minuman yang dikenal memiliki aktivitas antioksidan. Sifat antioksidan dalam kombucha berasal dari senyawa alami yang terdapat pada teh yang digunakan sebagai bahan dasar selama proses fermentasi.<sup>62</sup> Istilah “kombucha” berasal dari Jepang, di mana “cha” berarti teh, dan “kombu” merujuk pada rumput laut, meskipun minuman ini kemungkinan pertama kali dikembangkan di Tiongkok sejak Dinasti Qin sebagai teh fermentasi tradisional.

Teh kombucha adalah minuman hasil fermentasi teh dengan bantuan mikroorganisme yang terdiri dari kelompok bakteri dan ragi.<sup>63</sup> Kombucha adalah minuman fungsional hasil fermentasi campuran larutan teh dan gula, yang memiliki aroma dan rasa khas berupa kombinasi antara asam dan manis. Minuman ini kaya akan kandungan vitamin, mineral, asam organik, serta alkohol yang memberikan manfaat bagi kesehatan tubuh.<sup>64</sup>



**Gambar 2.6** Kombucha<sup>65</sup>

Starter kultur kombucha umumnya dikenal dengan sebutan "jamur kombu" atau "jamur dipo," yang secara internasional disebut sebagai *Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast* (SCOBY). SCOBY tersusun atas gabungan mikroorganisme berupa bakteri dan ragi, di mana bakteri yang umumnya ditemukan meliputi *Acetobacter xylinum*, *Acetobacter aceti*, *Acetobacter pasteurianus*, serta *Glucono oxydans*.<sup>66</sup> Jenis ragi yang terdapat pada kombucha meliputi *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces ludwigii*, *Saccharomyces bisporus*, *Zygosaccharomyces sp.*, serta *Torulopsis sp.*<sup>67</sup> Secara fisik, koloni kombucha yang digunakan dalam proses fermentasi berbentuk seperti lapisan gelatin (gel) berwarna putih dengan ketebalan sekitar 0,3–1,2 cm, serta dilapisi oleh lapisan lendir.<sup>68</sup>

### 2.3.2 Simbiotik Bakteri dan Ragi (SCOBY)

Dalam proses fermentasi, mikroorganisme prokariotik yang dominan dalam starter kombucha terdiri dari bakteri dan ragi yang bersimbiosis membentuk kultur yang dikenal sebagai SCOBY. Komposisi mikroorganisme berupa bakteri dan ragi dalam fermentasi kombucha bisa berbeda-beda tergantung pada wilayah geografis, jenis bahan baku yang digunakan, serta kondisi fermentasi yang diterapkan.<sup>69</sup>

Setelah proses fermentasi selama 21 hari, SCOBY akan menghasilkan dua komponen utama, yaitu lapisan selulosa yang

terapung dikenal sebagai jamur teh, serta cairan hasil fermentasi. Cairan fermentasi tersebut memiliki rasa yang asam serta mengandung beragam komponen, seperti asam organik, asam amino, etanol, vitamin, mineral, enzim, dan senyawa bioaktif.<sup>70</sup>

Beberapa genus ragi yang biasanya terdapat dalam starter kombucha meliputi *Saccharomyces*, *Zygosaccharomyces*, *Dekkera*, dan *Candida*. Sementara bakteri asam asetat yang sering dijumpai mencakup *Acetobacter*, *Gluconacetobacter*, *Komagataibacter*, serta *Gluconobacter*. Selain itu, bakteri asam laktat (LAB) seperti *Lactococcus* dan *Lactobacillus* juga terkadang ditemukan dalam kombucha.<sup>71</sup>

Komunitas mikroba dalam kombucha sangat dipengaruhi oleh faktor-faktor fermentasi, seperti durasi fermentasi, suhu, jenis starter, dan bahan baku yang digunakan. Oleh sebab itu, belum ada standar pasti mengenai komposisi mikroba dalam kombucha. Namun demikian, terdapat beberapa spesies dan strain tertentu dari bakteri dan ragi yang secara konsisten hadir dalam kultur kombucha.<sup>72</sup>

### 2.3.3 Proses Fermentasi

Secara umum, produksi kombucha bergantung pada jenis teh yang digunakan dalam proses fermentasi, teh hitam (daun teh teroksidasi penuh), teh oolong (semi-teroksidasi), atau teh hijau (tidak teroksidasi). Semua jenis teh tersebut kemudian mengalami fermentasi mikroba menggunakan SCOBY selama proses

pembuatan kombucha. Karakteristik fisikokimia dari kombucha yang dihasilkan dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti jenis dan jumlah bahan baku, kultur starter, konsentrasi gula, suhu fermentasi, dan durasi fermentasi. Faktor-faktor tersebut turut menentukan komposisi senyawa dalam kombucha, yang kemudian akan mempengaruhi aktivitas biologis minuman tersebut.<sup>71</sup>

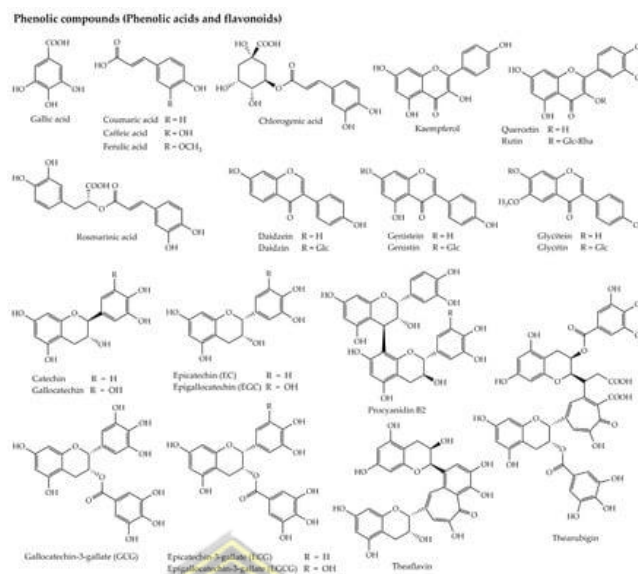
Selain itu, komposisi kimia kombucha sangat dipengaruhi oleh jenis teh dan bahan baku yang digunakan selama proses fermentasi. Fermentasi kombucha menghasilkan dua komponen utama, yaitu lapisan selulosa terapung (sering disebut jamur teh) dan cairan hasil fermentasi. Proses fermentasi umumnya berlangsung antara 3 hingga 5 hari, namun dapat diperpanjang hingga maksimal 60 hari, dengan suhu fermentasi berkisar antara 20 hingga 30 °C, tergantung pada bahan dan metode yang diterapkan. Untuk menghindari kontaminasi yang tidak diinginkan, penting untuk melakukan fermentasi dalam kondisi lingkungan yang bersih serta menggunakan peralatan yang steril.<sup>71,73</sup>

#### **2.3.4 Zat dan Komponen Biologis dalam Minuman Kombucha**

Minuman kombucha memiliki berbagai zat dan senyawa biologis yang berasal dari teh sebagai substrat utama, mikroorganisme, serta bahan tambahan lain selama proses fermentasi. Enzim invertase yang dihasilkan oleh ragi mengubah sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa melalui reaksi hidrolisis, yang

kemudian diubah menjadi etanol dalam proses glikolisis. Selanjutnya, glukosa dan etanol tersebut digunakan oleh bakteri asam asetat (AAB) untuk membentuk asam glukuronat dan asam asetat, dua jenis asam organik utama dalam kombucha.<sup>69,70,74</sup>

Gambar 2.7 menunjukkan struktur kimia berbagai senyawa fenolik dan flavonoid yang umumnya terdapat dalam teh sebagai substrat utama pembuatan kombucha. Senyawa-senyawa tersebut, seperti asam galat, katekin, epikatekin, kuersetin, dan rutin, berperan penting sebagai antioksidan alami yang berkontribusi terhadap aktivitas biologis kombucha. Selain asam glukuronat dan asam asetat, kombucha juga mengandung sejumlah asam organik lainnya seperti asam sitrat, asam laktat, asam malat, asam tartarat, asam malonat, asam suksinat, asam oksalat, serta asam piruvat. Kombucha juga kaya akan mineral seperti kalium, mangan, dan fluorida, serta vitamin B, C, E, dan K. Kandungan mineral dan vitamin ini sebagian besar berasal dari teh serta terbentuk melalui berbagai reaksi selama proses fermentasi.<sup>70,74</sup>



**Gambar 2.7** Struktur Kimia Beberapa Zat yang Terdapat dalam Minuman Teh Kombucha<sup>72</sup>

Di samping itu, kombucha juga mengandung beragam senyawa kimia seperti polifenol, gula (sukrosa, glukosa, fruktosa), etanol, asam amino, pigmen, lipid, protein, serta enzim hidrolitik. Sebagian besar dari senyawa ini memiliki aktivitas farmakologis dan dapat diklasifikasikan sebagai senyawa bioaktif. Secara umum, karakteristik dan komposisi kombucha dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti jenis teh, durasi fermentasi, suhu, serta jenis dan jumlah SCOBY yang digunakan dalam fermentasi.<sup>71,73,75</sup>

## 2.4 Xerosis cutis

### 2.4.1 Definisi dan Epidemiologi

Xerosis atau kulit kering adalah suatu kondisi dermatologis yang ditandai dengan penurunan kelembapan kulit, rasa kasar, bersisik, gatal, dan terkadang menimbulkan rasa tidak nyaman.

Kondisi ini terjadi akibat berkurangnya kandungan air dalam stratum korneum serta gangguan fungsi barrier kulit. Xerosis dapat bersifat fisiologis maupun patologis, bergantung pada usia, faktor lingkungan, maupun adanya penyakit penyerta. Istilah xerosis cutis secara klinis merujuk pada kondisi kulit dengan hidrasi rendah yang mengarah pada peningkatan TEWL.<sup>8,76</sup>

Secara epidemiologis, xerosis banyak dijumpai pada usia lanjut karena penurunan fungsi barrier kulit dan berkurangnya produksi lipid epidermal. Sebuah studi global menunjukkan prevalensi xerosis lebih tinggi pada lansia, terutama di area tungkai bawah dan tangan. Faktor risiko lain termasuk paparan lingkungan kering, penggunaan sabun dengan detergen kuat, konsumsi obat tertentu (misalnya diuretik, retinoid), serta penyakit kronis seperti diabetes mellitus dan insufisiensi ginjal. Xerosis juga dapat memperburuk kualitas hidup pasien akibat rasa gatal, gangguan tidur, dan penurunan kepercayaan diri.<sup>8,76</sup>

#### **2.4.2 Patofisiologi Xerosis: Gangguan Barrier, TEWL, NMF, dan Lipid**

Patofisiologi xerosis terutama melibatkan kerusakan fungsi barrier kulit yang terdapat pada stratum korneum. Lapisan ini normalnya mengandung lipid, protein, dan *Natural Moisturizing Factor* (NMF) yang berperan menjaga keseimbangan air. Pada kondisi xerosis, terjadi penurunan kadar ceramide, kolesterol, dan

asam lemak bebas sehingga struktur brick and mortar kulit melemah dan tidak mampu mempertahankan kelembapan. Akibatnya, TEWL meningkat dan kulit menjadi kering, bersisik, dan mudah teriritasi.

<sup>76,77</sup>

Selain itu, berkurangnya NMF yang terdiri atas urea, asam laktat, dan asam amino, juga memperburuk hidrasi kulit. Faktor lingkungan seperti udara dingin dan kering mempercepat hilangnya kelembapan, sementara penuaan menyebabkan regenerasi epidermis melambat sehingga proses perbaikan barrier terhambat. Xerosis dengan TEWL tinggi sering kali juga menimbulkan pruritus, yang dapat menyebabkan siklus gatal–garuk dan memperburuk kerusakan kulit.<sup>76,77</sup>

### **2.4.3 Peran AQP3 pada Hidrasi Kulit dan Xerosis**

AQP3 adalah protein membran plasma yang berperan sebagai kanal air dan gliserol di epidermis. AQP3 ditemukan terutama pada lapisan basal dan spinosum epidermis, dan berfungsi mengatur transportasi air, gliserol, serta menjaga elastisitas dan hidrasi kulit. Penelitian menunjukkan bahwa penurunan ekspresi AQP3 berhubungan dengan kulit kering, menurunnya fungsi barrier, serta berkurangnya elastisitas kulit.<sup>42,44</sup>

Studi terbaru juga menemukan bahwa kondisi metabolik seperti diabetes dan penuaan dapat menurunkan ekspresi AQP3 di epidermis, yang selanjutnya memperparah xerosis. Beberapa

intervensi telah diteliti, misalnya pemberian gliserol topikal atau suplementasi magnesium, yang terbukti meningkatkan ekspresi AQP3 sehingga memperbaiki hidrasi kulit. Hal ini menunjukkan bahwa AQP3 berperan penting sebagai target terapi potensial dalam manajemen xerosis.<sup>42,78</sup>

#### **2.4.4 Peran HA dalam Hidrasi dan Xerosis**

HA adalah polisakarida golongan glikosaminoglikan yang memiliki kemampuan menahan air hingga seribu kali beratnya, sehingga berperan sebagai humektan alami pada kulit. Secara fisiologis, HA terdapat pada dermis dan epidermis, berperan dalam menjaga kelembapan, elastisitas, serta perbaikan jaringan kulit. Pada kulit kering, kadar HA menurun sehingga hidrasi epidermis terganggu. Penggunaan HA topikal dalam bentuk krim atau gel terbukti dapat meningkatkan hidrasi kulit dan memperbaiki gejala xerosis.<sup>20,60</sup>

Studi klinis terbaru menunjukkan bahwa sediaan pelembap berbasis hidrogel HA mampu menurunkan skor xerosis secara signifikan, meningkatkan kelembapan kulit, serta memberikan kepuasan pasien yang tinggi, khususnya pada populasi lansia. Lebih lanjut, penelitian tahun 2024 mengonfirmasi bahwa efektivitas HA dipengaruhi oleh berat molekulnya; kombinasi HA dengan berat molekul rendah dan tinggi mampu memberikan hidrasi lebih optimal.<sup>20,60</sup>

#### 2.4.5 Penilaian Klinis Xerosis

Penilaian xerosis dilakukan dengan pendekatan subjektif dan objektif. Secara klinis, digunakan skala grading seperti *Investigator's Global Assessment (IGA)* atau *Xerosis Severity Scale* untuk menilai tingkat keparahan kulit kering. Penilaian ini melibatkan observasi kekasaran, sisik, eritema, dan adanya retakan kulit. Selain itu, wawancara pasien mengenai rasa gatal dan ketidaknyamanan juga menjadi aspek penting dalam evaluasi klinis.<sup>20,77</sup>

Derajat keparahan xerosis cutis diklasifikasikan menjadi empat grade dari 0 sampai 3. Grade 0 berarti tidak terdapat xerosis, sementara grade 1 hingga 3 menggambarkan peningkatan tanda klinis, termasuk sisik (*scaling*), kasar (*roughness*), eritema, dan retakan (*fissura*), serta gejala subjektif seperti pruritus dan nyeri. Pada grade 1, manifestasi kulit lebih ringan dengan sedikit sisik dan kekasaran, dan gejala subjektif umumnya minimal. Pada grade 2, penampakan menjadi lebih jelas: sisik lebih nyata, permukaan kulit terasa kasar, dan retakan superfisial mungkin mulai muncul, disertai gatal yang lebih terasa. Sementara itu, grade 3 merupakan derajat paling berat, ditandai dengan retakan lebih mendalam, eritema, kemungkinan nyeri, dan dampak signifikan terhadap kualitas hidup pasien. Klasifikasi ini dikombinasikan dalam alat *xerosimeter*<sup>®</sup>, yang dirancang untuk digunakan secara klinis dalam menilai

keparahan xerosis dan memandu pengambilan keputusan terapi berdasarkan gambaran objektif dan subjektif.<sup>79</sup>

**Xerosi-meter<sup>®</sup>**

Body surface area affected (in %)

Values in parentheses for children < 2 years

**Site**

Special site

Scalp

Lips

Eyelid  R/L

Genital region

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ % body surface area

**Objective signs (physician's assessment)**

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

**Subjective symptoms (patient's assessment)**

0 = none 10 = most severe pruritus conceivable

Pruritus

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

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

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

**Gambar 2.8** Xerosimeter<sup>®</sup> untuk Penilaian Keparahan dan Perjalanan Klinis Xerosis Cutis<sup>79</sup>

Di sisi lain, penilaian objektif menggunakan alat ukur seperti corneometer (untuk kelembapan kulit), tewameter (untuk TEWL), dan cutometer (untuk elastisitas kulit). Studi klinis terkini memadukan evaluasi subjektif dan objektif untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat. Sebagai contoh, penelitian dengan formulasi HA-hydrogel menggunakan TEWL dan *corneometry* untuk menunjukkan peningkatan hidrasi kulit setelah intervensi.<sup>20,77</sup>

## 2.5 Model Hewan Uji

Penelitian ini menggunakan tikus galur Wistar sebagai hewan uji karena strain outbred tersebut dikenal luas di dunia penelitian biomedis. Keunggulannya antara lain mudah diperoleh, relatif jinak, gampang dipelihara, serta sering menghasilkan data yang konsisten, khususnya dalam studi dermatologi maupun perbaikan jaringan kulit. Literatur metodologis terbaru bahkan menyebutkan bahwa Wistar termasuk salah satu dari dua strain tikus yang paling banyak dipakai secara internasional dalam riset biomedis, sehingga hasil-hasil eksperimen berbasis Wistar lebih mudah dibandingkan dan direplikasi oleh berbagai laboratorium.<sup>80-82</sup>

Struktur kulit tikus terdiri dari epidermis dan dermis yang menyerupai manusia, hanya saja perbedaan utamanya terletak pada ketebalan lapisan yang menyesuaikan dengan bobot tubuh spesies. Karakteristik ini menjadikan tikus Wistar model yang representatif untuk mengevaluasi fungsi sawar kulit dan mekanisme peradangan.<sup>83,84</sup>

Pemilihan tikus jantan dilakukan untuk mengikuti pola mayoritas penelitian kulit sebelumnya sekaligus untuk meniadakan variabilitas hormonal yang lebih kompleks pada betina. Studi terkini menunjukkan bahwa hormon seks seperti estrogen memengaruhi diferensiasi dan fungsi keratinosit serta integritas sawar kulit, misalnya rasio E/P yang lebih tinggi meningkatkan kadar ceramide epidermal dan menurunkan TEWL.<sup>85</sup> Selain itu, hormon androgen dan reseptornya (AR) di dalam kulit berperan dalam pengaturan kelenjar sebaceous, produksi sebum, dan struktur kulit secara keseluruhan.<sup>86</sup>

Rentang usia yang digunakan adalah 8–12 minggu, yakni fase dewasa muda pada tikus. Usia ini lazim dipakai dalam eksperimen karena dianggap paling stabil secara fisiologis serta dapat menekan variabilitas pertumbuhan. Beberapa survei tentang desain hewan coba menunjukkan bahwa kelompok umur ini dianggap sebagai “usia operasional dewasa” untuk penelitian dengan tikus.<sup>87,88</sup>

Area punggung dipilih sebagai lokasi perlakuan karena relatif luas, mudah dijangkau, jauh dari area grooming, dan sering digunakan pada penelitian kulit sehingga memudahkan standardisasi pengukuran maupun analisis histologis.<sup>89,90</sup>

Untuk menimbulkan kondisi xerosis (kulit kering), tikus Wistar umumnya diperlakukan dengan *sodium lauryl sulfate* (SLS) pada konsentrasi sekitar 5%. Konsentrasi ini dikenal efektif merusak lapisan pelindung kulit dan menurunkan kadar lipid stratum korneum, sehingga menghasilkan gejala menyerupai kulit kering pada manusia. Penelitian sebelumnya menunjukkan

bahwa SLS 5% meningkatkan TEWL secara signifikan dan menurunkan hidrasi kulit. Bahkan konsentrasi lebih rendah (misalnya 2%) sudah bisa menimbulkan iritasi ringan bila diaplikasikan secara oklusif, tetapi 5% dianggap sebagai standar karena cukup kuat mengganggu sawar kulit tanpa menimbulkan kematian jaringan.<sup>91,92</sup>

Metode induksi xerosis dengan SLS dapat bervariasi dari segi lama paparan maupun frekuensi aplikasi. Beberapa model menerapkan larutan SLS 5% pada punggung selama 3 jam untuk menghasilkan iritasi akut. Model lain menggunakan aplikasi harian selama beberapa hari hingga terlihat tanda-tanda kulit kering seperti skuama halus dan kekasaran.<sup>92,93</sup> Umumnya, larutan SLS dioleskan menggunakan patch atau kasa yang dibasahi, kemudian ditempelkan di kulit. Pemberian secara oklusif (ditutup dressing semipermeabel) sering dipakai untuk meningkatkan penetrasi. Studi *in vivo* melaporkan bahwa tanda iritasi mulai tampak pada hari ke-3 dan memuncak setelah 5 hari aplikasi harian. Sebagian besar peneliti menyimpulkan bahwa paparan SLS 5% selama 4–6 jam per hari selama 5–7 hari sudah cukup menimbulkan model xerosis yang konsisten tanpa menimbulkan ulkus.<sup>93</sup>

## **2.6 Pengaruh Krim Ekstrak Kombucha Terhadap Kadar AQP3 dan HA pada Kulit Xerosis**

Kombucha adalah minuman fermentasi yang dibuat dari teh manis dengan bantuan kultur simbiotik bakteri dan ragi, yang dikenal sebagai SCOBY. Proses fermentasi menghasilkan berbagai senyawa bioaktif seperti polifenol, asam organik, vitamin, dan mineral, yang memiliki efek antioksidan

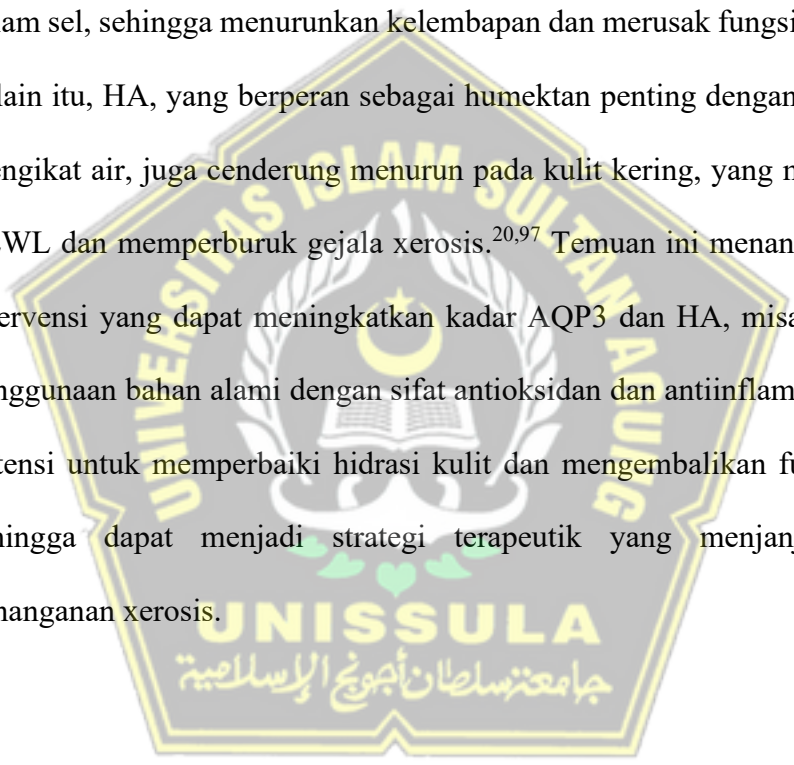
dan antiinflamasi. Senyawa-senyawa ini berpotensi mempengaruhi kadar Aquaporin-3 dan *Hyaluronic Acid*, yang memainkan peran penting dalam menjaga hidrasi dan fungsi barrier kulit.<sup>73,94,95</sup>

AQP-3 adalah protein saluran air dan gliserol yang esensial untuk menjaga hidrasi dan homeostasis kulit dengan memfasilitasi pergerakan air dan gliserol ke dalam sel; penurunan ekspresi AQP-3, yang terjadi pada kondisi seperti diabetes tipe 2 dan penuaan, berkontribusi terhadap penurunan kelembapan kulit dan munculnya xerosis melalui peningkatan faktor inflamasi.<sup>57</sup> Studi pada kulit manusia menunjukkan bahwa ekspresi AQP-3 menurun seiring bertambahnya usia, sehingga mengakibatkan berkurangnya hidrasi dan fungsi penghalang kulit.<sup>4</sup> Selain itu, penelitian *in vitro* mengonfirmasi bahwa kekurangan AQP-3 menyebabkan gangguan pada transportasi gliserol dan air yang berperan dalam mempertahankan kelembapan kulit.<sup>41</sup>

Xerosis merupakan kondisi kulit kering yang disebabkan oleh penurunan hidrasi pada stratum korneum dan berkurangnya faktor pelembap alami. Salah satu komponen humektan penting dalam mempertahankan kelembapan kulit adalah HA yang berfungsi dengan menarik dan mengikat molekul air ke dalam lapisan epidermis sehingga mengurangi *transepidermal water loss* dan meningkatkan hidrasi kulit. Studi terbaru menunjukkan bahwa penggunaan formulasi hidrogel berbasis HA secara signifikan dapat mengurangi tingkat xerosis dengan memperbaiki fungsi barrier kulit. Selain itu, kajian mengenai mekanisme pelembap mengungkapkan bahwa HA membantu

mengisi celah antar korneosit dan mendukung retensi air, sehingga berkontribusi pada perbaikan kondisi kulit kering.<sup>20-22</sup>

Penelitian mengenai hubungan antara xerosis, ekspresi AQP3, dan kadar HA menunjukkan bahwa penurunan AQP3 dan HA berkontribusi signifikan terhadap berkurangnya hidrasi kulit. Pada kondisi xerosis, khususnya pada kulit lansia dan pasien dengan diabetes tipe 2, penurunan ekspresi AQP3 mengakibatkan terganggunya transportasi air dan gliserol ke dalam sel, sehingga menurunkan kelembapan dan merusak fungsi barrier kulit. Selain itu, HA, yang berperan sebagai humektan penting dengan kemampuan mengikat air, juga cenderung menurun pada kulit kering, yang meningkatkan TEWL dan memperburuk gejala xerosis.<sup>20,97</sup> Temuan ini menandakan bahwa intervensi yang dapat meningkatkan kadar AQP3 dan HA, misalnya melalui penggunaan bahan alami dengan sifat antioksidan dan antiinflamasi, memiliki potensi untuk memperbaiki hidrasi kulit dan mengembalikan fungsi barrier, sehingga dapat menjadi strategi terapeutik yang menjanjikan dalam penanganan xerosis.



## BAB III

### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

#### 3.1 Kerangka Teori

Xerosis merupakan kondisi klinis yang ditandai oleh penurunan hidrasi stratum korneum, peningkatan *transepidermal water loss* (TEWL), dan gangguan fungsi barrier kulit. Kondisi xerosis menyebabkan berkurangnya lipid pelindung dan natural *moisturizing factors* sehingga kapasitas antioksidan lokal menurun. Penurunan kapasitas antioksidan ini bersama paparan iritan atau kondisi lingkungan yang kering memicu akumulasi *reactive oxygen species* (ROS). Akumulasi ROS kemudian mengaktifasi jalur sinyal pro-inflamasi seperti NF- $\kappa$ B dan MAPK sehingga meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi termasuk IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$ . Aktivasi respons inflamasi tersebut berimplikasi pada terjadinya inflamasi kronis ringan, terganggunya migrasi dan proliferasi keratinosit, serta penurunan kemampuan epitelialisasi sehingga proses regenerasi kulit menjadi terhambat.<sup>39,40</sup> Pada xerosis, kulit yang mengalami kekeringan dan kerusakan sawar epidermis dapat memicu aktivasi makrofag M1, yang berfungsi dalam peradangan akut akan bertransformasi menjadi makrofag M2 yang mendukung proses penyembuhan dengan menghasilkan sitokin antiinflamasi seperti IL-10.<sup>98</sup>

*Aquaporin-3* (AQP3) adalah sebuah *aquaglyceroporin* yang berfungsi memfasilitasi transportasi air, gliserol, urea, dan hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) pada keratinosit epidermis dan dominan diekspresikan pada lapisan basal dan

spinosum epidermis. AQP3 berperan penting dalam pengaturan hidrasi stratum korneum melalui transport gliserol sebagai humektan endogen, dalam proses migrasi sel selama epitelialisasi, serta dalam proliferasi dan perbaikan barrier. Kekurangan ekspresi atau fungsi AQP3 berkaitan dengan keterlambatan pemulihan barrier, penurunan elastisitas kulit, dan gangguan proses penyembuhan. Regulasi ekspresi AQP3 dipengaruhi oleh faktor usia, kondisi metabolik seperti diabetes, status inflamasi lokal, serta pengaruh hormon dan nutrisi. Aktivitas sitokin pro-inflamasi dan stres oksidatif dapat menekan ekspresi AQP3 atau mengganggu fungsinya sehingga berkontribusi pada peningkatan TEWL dan penurunan hidrasi epidermis.<sup>44,97</sup>

*Hyaluronic Acid* (HA) adalah polisakarida glikosaminoglikan yang memiliki kemampuan mengikat air sangat besar sehingga menjadi komponen penting untuk hidrasi dan viskoelastisitas jaringan kulit. HA disintesis oleh enzim hyaluronan synthase (HAS1, HAS2, HAS3) pada membran sel dan didegradasi oleh enzim hyaluronidase seperti HYAL2. Fragmentasi dan degradasi HA dapat dipicu oleh aktivitas enzimatik maupun oleh aksi ROS secara langsung. Penurunan kadar HA mengurangi kapasitas retensi air di epidermis dan dermis, mengganggu organisasi matriks ekstraseluler, serta memperlambat proses penyembuhan dan regenerasi jaringan. Selain fungsi humektan, HA memodulasi migrasi dan proliferasi sel melalui interaksi dengan reseptor permukaan sel seperti CD44 sehingga berperan dalam signaling regeneratif.<sup>51</sup>

AQP3, dan HA menunjukkan bahwa kondisi xerosis yang memicu peningkatan ROS dan aktivasi jalur inflamasi akan menyebabkan degradasi HA dan penurunan ekspresi atau aktivitas AQP3. Degradasi HA oleh hyaluronidase dan oksidasi mengurangi retensi air dan merusak matriks dermal, sedangkan penurunan AQP3 mengurangi aliran gliserol dan air menuju stratum korneum sehingga memperparah kehilangan hidrasi dan meningkatkan TEWL. Kombinasi dari kedua perubahan molekular tersebut berkontribusi pada terganggunya epitelialisasi dan terhambatnya proses regenerasi kulit. Oleh karena itu AQP3 dan HA berfungsi sebagai titik tangkap molekular yang menghubungkan mekanisme dasar xerosis (stres oksidatif dan inflamasi) dengan outcome fungsional seperti hidrasi, integritas barrier, dan kemampuan regeneratif jaringan.<sup>20,94</sup>

Kombucha mengandung berbagai metabolit hasil fermentasi seperti polifenol dari teh, asam organik (misalnya asam glukuronat, asetat, laktat), eksopolisakarida, vitamin, mineral, dan metabolit mikroba yang secara kolektif memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi. Komponen polifenolik dan metabolit lain dalam kombucha berpotensi menurunkan kadar ROS dan menghambat aktivasi jalur NF- $\kappa$ B sehingga menekan produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 $\beta$  dan IL-6. Aktivitas antioksidan dan antiinflamasi tersebut secara hipotesis dapat meminimalkan degradasi HA dan memulihkan atau meningkatkan ekspresi AQP3 pada keratinosit sehingga mengembalikan aliran gliserol dan kapasitas retensi air. Selain itu eksopolisakarida dan senyawa humektan lain dalam ekstrak kombucha mungkin berkontribusi

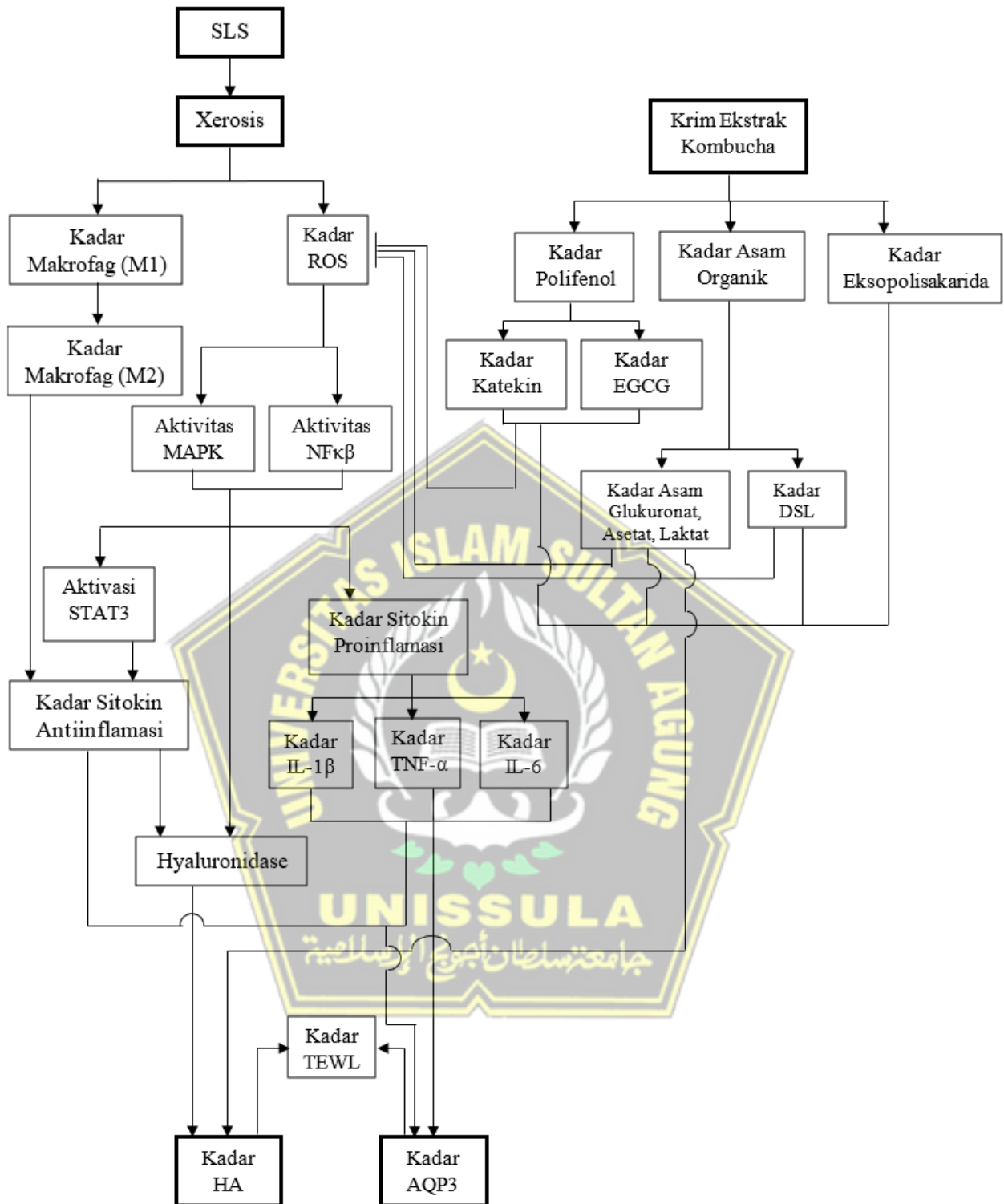
langsung terhadap retensi air di permukaan kulit dan mendukung perbaikan matriks ekstraseluler. Dengan demikian krim ekstrak kombucha merupakan titik tangkap terapeutik yang menargetkan stres oksidatif dan inflamasi untuk memediasi pemulihan AQP3 dan HA pada kulit yang mengalami xerosis.<sup>69,71</sup>

Faktor-faktor yang mempengaruhi xerosis, ekspresi AQP3, dan kadar HA meliputi aspek lingkungan, aspek biologis individu, dan aspek formulasi topikal. Faktor lingkungan seperti kelembapan udara yang rendah, suhu, serta penggunaan deterjen dan iritan seperti *sodium lauryl sulfate* meningkatkan kehilangan lipid barrier dan produksi ROS sehingga memicu xerosis. Faktor biologis seperti penuaan, kondisi metabolik termasuk diabetes, status nutrisi, dan pengaruh hormonal memengaruhi ekspresi AQP3 serta sintesis atau degradasi HA. Faktor terkait formulasi topikal seperti berat molekul HA yang digunakan (molekul berat tinggi atau rendah), sifat eksipien krim, pH formulasi, serta kemampuan penetrasi dan stabilitas senyawa bioaktif menentukan efektivitas intervensi topikal.<sup>99,100</sup>

AQP3 dan HA diposisikan sebagai titik tangkap molekular yang relevan untuk dievaluasi pada model xerosis karena perubahan pada kedua molekul tersebut menjelaskan jalur dari stres oksidatif dan inflamasi menuju gangguan hidrasi dan regenerasi kulit. Oleh karena itu pengukuran kadar AQP3 dan HA akan memberikan bukti komprehensif mengenai mekanisme kerja krim ekstrak kombucha pada model xerosis. Hasil yang diharapkan adalah bahwa intervensi antioksidan dan antiinflamasi dari kombucha akan menurunkan ROS dan sitokin pro-inflamasi, meminimalkan degradasi HA, serta memulihkan

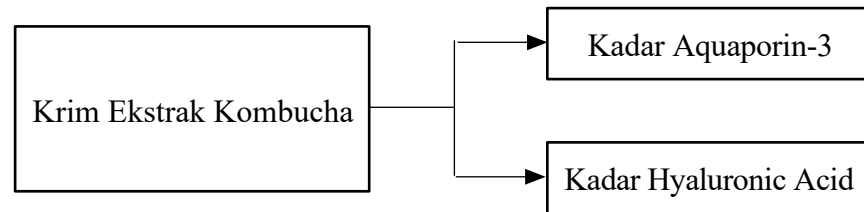
ekspresi dan fungsi AQP3 sehingga terjadi perbaikan hidrasi dan epitelialisasi kulit.<sup>101,102</sup>





**Gambar 3.1** Kerangka Teori

### 3.2 Kerangka Konsep



**Gambar 3.2** Kerangka Konsep

### 3.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat pengaruh pemberian krim ekstrak kombucha terhadap kadar AQP3 dan HA pada tikus model *xerosis-like*.

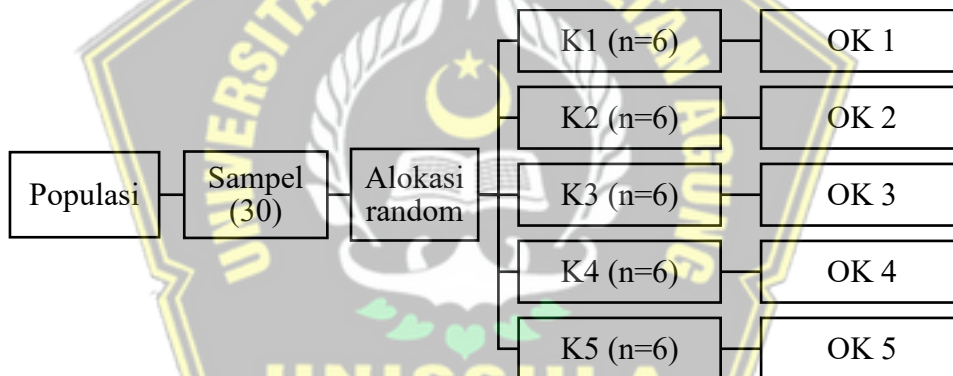


## BAB IV

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan studi eksperimental *in vivo* yang menggunakan rancangan *Post-Test Only Control Group Design*, dimana pengamatan terhadap parameter penelitian dilakukan setelah pemberian perlakuan. Subjek yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan galur Wistar dengan berat badan berkisar antara 180–220 g, yang dipilih secara acak untuk menghindari bias.



Gambar 4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini terdiri dari empat kelompok perlakuan sebagai berikut:

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

4. K4 (Perlakuan pertama): Tikus yang diinduksi *xerosis-like* dan diberikan krim kombucha dengan konsentrasi 10%.
5. K5 (Perlakuan kedua): Tikus yang diinduksi *xerosis-like* dan diberikan krim kombucha dengan konsentrasi 20%.

## 4.2 Populasi dan Sampel

### 4.2.1 Populasi dan Sampel

Populasi dan sampel yang digunakan Tikus Jantan Galur Wistar yang diperoleh dari *Integrated Biomedical Laboratory* (IBL) Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Agung Semarang.

### 4.2.2 Besar Sampel

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

### 4.2.3 Cara Pengambilan Sampel Penelitian

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

#### 4.2.4 Kriteria Inklusi

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

#### 4.2.5 Kriteria Eksklusi

- a. menunjukkan kelainan morfologi saat diamati secara makroskopis.

#### 4.2.6 Drop Out

Tikus yang mati selama pelaksanaan penelitian.

### 4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

#### 4.3.1 Variabel Bebas

Krim ekstrak kombucha 10% dan krim ekstrak kombucha 20%

#### 4.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar AQP-3 dan kadar HA.

#### 4.3.3 Definisi Operasional

##### 1. Konsentrasi Krim Ekstrak Kombucha

Ekstrak Kombucha dibuat dari teh hijau (*Camellia sinensis*) difermentasi menggunakan kultur SCOBY serta gula, kemudian dikeringkan menjadi serbuk yang diperoleh dari Provital Group. Komposisi krim kombucha terdiri dari asam stearat, triethanolamine (TEA), gliserin, boraks, dan aquades, dengan

tambahan ekstrak kombucha 10% atau 20%. Setiap *batch* dilengkapi *Certificate of Analysis* (CoA) yang memuat nomor *batch*, tanggal produksi, kedaluwarsa, serta parameter mutu seperti kadar total fenolik, uji mikrobiologi, dan uji logam berat. Krim dioleskan pada area lesi *xerosis* pada tikus jantan Wistar mulai hari ke-10 setelah induksi *xerosis-like*, dengan frekuensi 2x sehari pada pagi hari selama 7 hari berturut-turut.

Skala: nominal

2. Kadar *Aquaporin-3* (AQP-3)

Kadar AQP-3 diperiksa dari sampel jaringan kulit pada hari ke-8 menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).

Unit: ng/mL

Skala: Rasio

3. Kadar *Hyaluronic Acid* (HA)

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

Unit: ng/mL

Skala: Rasio

## 4.4 Alat dan Bahan Penelitian

### 4.4.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kandang hewan, tempat makan hewan, pisau cukur manual, kassa, mangkok kaca kecil, pinset anatomi, timbangan digital, *USB Digital Microscope/Skin Analyzer*, laptop, spuit 1 cc (untuk pengambilan krim ekstrak kombucha), spatula (untuk pengolesan krim ekstrak kombucha), timbangan *digital*, *beaker glass*, pengaduk magnetik, penangas air, botol HDPE, mortar, spatula *stainless*, pot krim 200 gram, pisau bedah, pinset anatomi, *cryotube* (untuk sampel jaringan), *homogenizer*, *needle*, mortar, *centrifuge*, mikropipet, elisa *reader*, *yellow tip*, *blue tip*, dan cup sampel.

### 4.4.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi ekstrak kombucha *powder*, basis krim (asam stearat, *triethanolamine* (TEA), gliserin, boraks, aquades), SLS, urea, *phosphate buffered saline* (PBS) 20%, ketamin, *xylazine*, etanol, pakan tikus standar, dan ELISA *analysis kit*.

## 4.5 Prosedur Penelitian

### 4.5.1 Cara pembuatan SLS 5%

Konsentrasi SLS 5% dipilih merujuk pada literatur yang menyatakan bahwa kadar tersebut dapat mengganggu lipid kulit, sehingga efektif digunakan untuk membentuk model tikus dengan

kondisi *xerosis-like*.<sup>103,104</sup> SLS murni (100%) diperoleh dari PT. Sigma Aldrich dalam bentuk serbuk. Sebanyak 25 g SLS ditimbang dan dimasukkan ke dalam gelas ukur, lalu ditambahkan aquades hingga mencapai volume 500 ml. Campuran tersebut dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer* hingga merata, kemudian larutan disimpan dalam botol tertutup rapat.

#### 4.5.2 Cara Pembuatan Ekstrak Kombucha

Ekstrak kombucha yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari Provital Group dalam bentuk serbuk. Proses manufaktur ekstrak kombucha diawali dengan penggunaan bahan baku teh hijau (*Camellia sinensis*) yang diekstraksi menggunakan air panas untuk melarutkan senyawa aktif. Ekstrak kemudian ditambahkan gula dan kultur kombucha (SCOBY) sebagai starter fermentasi, selanjutnya difermentasi pada suhu terkontrol untuk mendukung pertumbuhan mikroorganisme secara optimal serta pembentukan metabolit bioaktif. Setelah fermentasi selesai, larutan fermentasi mengalami proses filtrasi untuk memisahkan residu padat, kemudian filtrat dikonsentrasikan melalui penguapan di bawah tekanan vakum guna menurunkan kadar air tanpa merusak stabilitas senyawa aktif. Konsentrat selanjutnya dikeringkan menggunakan metode *spray drying* hingga diperoleh ekstrak kombucha dalam bentuk serbuk.

Metode *spray drying* dipilih karena mampu menghasilkan serbuk ekstrak teh hijau yang stabil, homogen, dan mudah diformulasikan ke dalam sediaan topikal, dengan proses pengeringan yang berlangsung singkat serta paparan panas yang relatif minimal sehingga dapat mempertahankan stabilitas senyawa bioaktif utama kombucha, khususnya polifenol dan katekin yang sensitif terhadap suhu tinggi dan degradasi oksidatif. Tahap akhir proses meliputi pengendalian mutu yang mencakup pemeriksaan kadar total polifenol atau katekin, tingkat keasaman, kualitas mikrobiologi (*total plate count*, khamir, dan kapang), serta kandungan logam berat untuk menjamin keamanan dan mutu ekstrak kombucha yang digunakan dalam penelitian.

#### 4.5.3 Cara Pembuatan Basis Krim

Pembuatan basis krim diawali dengan peleburan asam stearat sebanyak 58 g menggunakan water bath hingga mencair sempurna. Selanjutnya, boraks sebanyak 500 mg ditambahkan dan diaduk hingga homogen, kemudian diikuti dengan penambahan triethanolamine (TEA) sebanyak 6 mL dan gliserin sebanyak 40 mL secara bertahap sambil terus dilakukan pengadukan. Aquades sebanyak 100 mL kemudian ditambahkan sedikit demi sedikit hingga terbentuk massa krim yang homogen dan stabil, sehingga diperoleh basis krim dengan bobot akhir sekitar 200 g.

#### **4.5.4 Cara Pembuatan Krim Ekstrak Kombucha Konsentrasi 10% dan 20%**

Pemilihan konsentrasi krim ekstrak kombucha dalam penelitian ini mengacu pada hasil studi literatur dan uji pendahuluan. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak kombucha dengan konsentrasi 5% dan 10% memiliki efektivitas dalam meningkatkan hidrasi kulit, mengurangi peradangan, serta mendukung proses regenerasi jaringan kulit.<sup>28,105</sup> Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan krim ekstrak kombucha dengan konsentrasi 10% dan 20%, yang diaplikasikan secara topikal sebanyak 0,3 mL per tikus per hari selama 7 hari berturut-turut.

Krim ekstrak kombucha 10% dibuat dengan menimbang ekstrak kombucha sebanyak 10 g dan dimasukkan ke dalam mortir, kemudian ditambahkan basis krim sebanyak 90 g. Campuran diaduk dan dihomogenkan hingga diperoleh sediaan krim dengan konsistensi yang seragam. Krim ekstrak kombucha 20% dibuat dengan cara menimbang ekstrak kombucha sebanyak 20 g, kemudian mencampurkannya dengan basis krim sebanyak 80 g di dalam mortir dan dihomogenkan hingga terbentuk krim yang homogen. Masing-masing sediaan krim dibuat hingga mencapai bobot akhir 100 g dan disimpan dalam wadah tertutup rapat sampai digunakan. Adapun formulasi dari basis krim dan krim kombucha disajikan pada Tabel 4.1

Tabel 4.1 Formulasi Krim Ekstrak Kombucha

Bahan	Fungsi	Basis Krim ( $\pm 200$ g)	Krim Kombucha 10% (100 g)	Krim Kombucha 20% (100 g)
Ekstrak kombucha	Bahan aktif	–	10 g	20 g
Asam stearat	Agen pembentuk krim	58 g	–	–
Triethanola mine (TEA)	Emulgator	6 mL	–	–
Gliserin	Humektan	40 mL	–	–
Boraks	Penstabil emulsi	500 mg	–	–
Aquades	Pelarut	100 mL	–	–
Basis krim	Matriks sediaan	–	90 g	80 g
<b>Bobot akhir</b>		<b><math>\pm 200</math> g</b>	<b>100 g</b>	<b>100 g</b>

#### 4.5.5 Cara Pembuatan Krim Urea 5%

Pembuatan krim urea 5% dilakukan dengan menimbang urea sebanyak 5 g untuk satu batch 100 g sediaan. Urea dilarutkan terlebih dahulu dalam sebagian fase air atau humektan untuk memastikan kelarutan dan mencegah pengkristalan. Base krim *oil-in-water* disiapkan secara terpisah, kemudian larutan urea ditambahkan perlahan sambil diaduk hingga terbentuk massa krim yang homogen. Campuran ini dihomogenkan menggunakan *mixer homogenizer* hingga merata, kemudian disimpan dalam wadah steril.

Setelah tercapai homogenitas yang baik, krim dipindahkan ke wadah bersih dan steril, kemudian diberi label sesuai kebutuhan penelitian. Sediaan yang dihasilkan memiliki konsistensi lembut, pH

sesuai rentang kulit, serta berfungsi sebagai pelembap dengan kemampuan meningkatkan hidrasi kulit.

#### 4.5.6 Pembagian Kelompok

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

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

#### 4.5.8 Induksi *Xerosis* pada Tikus Wistar

Proses induksi *xerosis* diawali dengan mencukur bulu tikus pada area punggung seluas 4×4 cm. Kasa steril kemudian dicelupkan ke larutan SLS 5% yang telah disiapkan, lalu ditempelkan dan digosokkan satu arah dari atas ke bawah di seluruh area yang dicukur, bertujuan memicu dehidrasi kulit dan menimbulkan kondisi *xerosis-like*. Perlakuan ini dilakukan dua kali sehari selama sembilan hari

untuk mencapai *xerosis* derajat tiga, meniru tanda-tanda kulit kering dan pecah pada manusia. Setelah sembilan hari, kondisi kulit dievaluasi secara makroskopis menggunakan USB Digital Microscope, dengan pengamatan dilakukan setiap tiga hari sesuai pengamatan ODS seperti ditampilkan pada Tabel 4.2.

**Tabel 4.2** Kriteria Xerosis

Skor	Kriteria Xerosis (Makroskopis)	Derajat Xerosis
0	Tidak ada xerosis, kulit normal, lembap, tanpa sisik atau kekasaran.	Tidak ada kulit kering
1	Ringan, permukaan sedikit kasar dengan tampak agak kusam; mungkin terdapat sisik halus tipis yang sangat minimal. <sup>106</sup>	Xerosis ringan
2	Sedang, terdapat sisik-sisik kecil ( <i>finely flaking</i> ) disertai beberapa sisik yang lebih besar; tekstur kulit <i>agak kasar</i> dan berwarna putih kusam ( <i>ashy</i> ). <sup>106</sup>	Xerosis sedang
3	Berat, sisik-sisik kecil maupun besar tersebar merata di permukaan; kulit terasa jelas kasar, kadang disertai kemerahan ringan dan terdapat beberapa retakan superfisial. <sup>106</sup>	Xerosis berat
4	Sangat berat, kulit sangat kasar dengan sisik-sisik besar yang menonjol; tampak inflamasi (kemerahan) dan terdapat retakan-retakan yang jelas pada kulit. <sup>106</sup>	Xerosis ekstrem

#### 4.5.9 Penelitian Pendahuluan

Penelitian pendahuluan dilakukan untuk menentukan durasi optimal pemberian krim ekstrak Kombucha, mengingat keterbatasan literatur yang secara spesifik menetapkan periode aplikasi. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efektivitas krim Kombucha dibandingkan basis krim dalam memperbaiki kondisi *xerosis* pada

berbagai durasi perlakuan. Validasi model dilakukan melalui pemeriksaan histopatologi jaringan kulit untuk memastikan bahwa pemberian krim selama tujuh hari dapat memperbaiki kondisi epidermis.

Sebanyak tujuh tikus dibagi ke dalam beberapa kelompok perlakuan. Kelompok kontrol sehat (K.I) tidak mendapat induksi SLS dan digunakan sebagai acuan kulit normal. Kelompok perlakuan 7 hari (K.II) menerima basis krim atau krim ekstrak Kombucha 10% selama 7 hari, sedangkan kelompok 14 hari (K.III) diberikan perlakuan yang sama selama 14 hari. Derajat xerosis pada kedua kelompok ini diamati setiap tiga hari menggunakan mikroskop digital USB dan Xerosimeter. Pemeriksaan histopatologi dilakukan pada akhir periode perlakuan. Kelompok 14 hari dengan provokasi SLS 0,5% (K.IV) menerima basis krim atau krim Kombucha 10% setelah provokasi SLS. Sebelum pemberian krim yang pertama pada K.IV, kulit dibersihkan dengan aliran air untuk menghilangkan residu SLS. Model *xerosis-like* ditandai oleh deskuamasi, penurunan densitas sel epidermal, dan infiltrasi ringan sel inflamasi. Hasil histopatologi disajikan pada Tabel 4.3.

**Tabel 4.3** Hasil Pemeriksaan Histopatologi

Kelompok Uji	Tanggal Pemeriksaan	I	II	III	IV	V	Kesimpulan
I.1	28 Nov 2025	-	-	+1	-	-	Normal
II.1	28 Nov 2025	+2	+3	+1	+2	+2	Positif
II.2	28 Nov 2025	-	+1	-	-	+1	Positif
II.2 (baca ulang)	28 Nov 2025	-	+1	+1	+1	-	Konsisten Positif
III.1	6 Des 2025	+1	-	+1	+1	-	Respons Positif, intensitas lebih kuat
III.2	6 Des 2025	+1	-	-	+1	-	Positif
IV.1	6 Des 2025	-	-	+1	+1	-	Positif
IV.2	6 Des 2025	-	-	-	+1	-	Normal

Keterangan kriteria persebaran sel inflamasi:

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

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

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

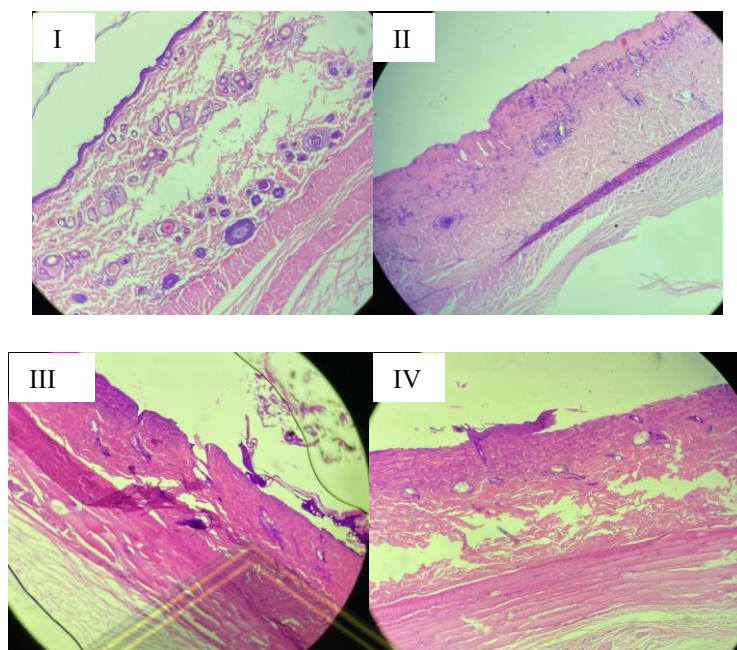
+4 : lebih dari 200 sel per lapang pandang, padat

Pemeriksaan histopatologi dilakukan pada hari ketujuh (H+7, 28 November 2025) dan hari keempat belas pasca perlakuan (H+14, 6 Desember 2025) dengan pembacaan lima lapang pandang per preparat. Kelompok kontrol sehat (I.1) menunjukkan struktur kulit normal dengan deskuamasi minimal dan sel inflamasi rendah (+1), masih dalam batas normal. Pada kelompok 7 hari, tikus yang diberi basis krim setelah induksi SLS 5% (II.1) memperlihatkan deskuamasi epidermal dengan densitas sel inflamasi dominan +2 sampai +3, sedangkan tikus yang diberi krim Kombucha 10% (II.2)

memiliki deskuamasi positif namun densitas sel inflamasi rendah, dan hasilnya konsisten pada pembacaan ulang.

Pada kelompok 14 hari, tikus yang menerima basis krim (III.1) menunjukkan deskuamasi positif dengan intensitas lebih kuat, sedangkan krim Kombucha 10% (III.2) menurunkan densitas sel inflamasi namun tetap mempertahankan deskuamasi positif ringan. Kelompok dengan provokasi SLS 0,5% selama 2 jam (IV.1) menampilkan deskuamasi positif dengan sel inflamasi rendah, sedangkan kelompok yang dilanjutkan krim Kombucha 10% (IV.2) mempertahankan struktur jaringan normal tanpa deskuamasi.

Secara keseluruhan, induksi SLS 5% berhasil memicu peradangan dan deskuamasi epidermal, durasi dan jenis krim memengaruhi respons kulit. Krim Kombucha 10% cenderung menurunkan densitas sel inflamasi dan mempertahankan struktur epidermis normal dibanding basis krim, termasuk pada provokasi tambahan. Pengamatan mikroskopis dengan pewarnaan HE (100×) menunjukkan perbedaan morfologi epidermis dan infiltrasi sel radang antar kelompok, menegaskan efektivitas perlakuan terhadap perbaikan dan perlindungan kulit tikus.



**Gambar 4.3** Hasil pengamatan mikroskopis jaringan kulit dengan pewarnaan Hematoksilin–Eosin (HE) pada perbesaran 100×. (I) Kelompok sehat, epitel gepeng berlapis normal tanpa ekskoriiasi dan tanpa infiltrasi sel radang. (II) Kelompok perlakuan 7 hari, epitel gepeng berlapis dengan ekskoriiasi dan infiltrasi sel radang sedang. (III) Kelompok perlakuan 14 hari, epitel gepeng berlapis dengan ekskoriiasi dan infiltrasi sel radang ringan. (IV) Kelompok perlakuan 14 hari dengan provokasi SLS 0,5%, epitel gepeng berlapis dengan ekskoriiasi serta infiltrasi sel radang ringan–sedang.

Pada kelompok yang menerima ekstrak kombucha 10% selama 14 hari setelah induksi SLS (Gambar 4.3 III), ekskoriiasi masih tampak tetapi densitas sel radang menurun menjadi ringan (+). Hal ini menunjukkan adanya perbaikan jaringan kulit akibat efek antiinflamasi dan perlindungan dari ekstrak kombucha 10%, meskipun durasi perlakuan lebih lama dibanding kelompok 7 hari. Sementara itu, kelompok 14 hari dengan provokasi tambahan SLS 0,5% (Gambar 4.3 IV) tetap menunjukkan ekskoriiasi pada epitel,

namun infiltrasi sel radang hanya sedikit (+). Kondisi ini menandakan bahwa perlakuan ekstrak kombucha mampu memberikan efek protektif terhadap iritasi tambahan dan mendukung perbaikan struktur epidermis.

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa induksi SLS menyebabkan deskuamasi epidermis dan infiltrasi sel radang pada kulit tikus. Pemberian ekstrak kombucha 10% berhasil menurunkan respons inflamasi dan memperbaiki morfologi epidermis meskipun durasinya lebih lama. Kondisi ini memperkuat validitas model *xerosis-like* sebagai dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai perlindungan dan pemulihan *barrier* kulit. Berdasarkan hasil uji pendahuluan ini, durasi perlakuan penelitian ditetapkan selama 7 hari.

#### 4.5.10 Pengukuran Kadar AQP-3 dan HA

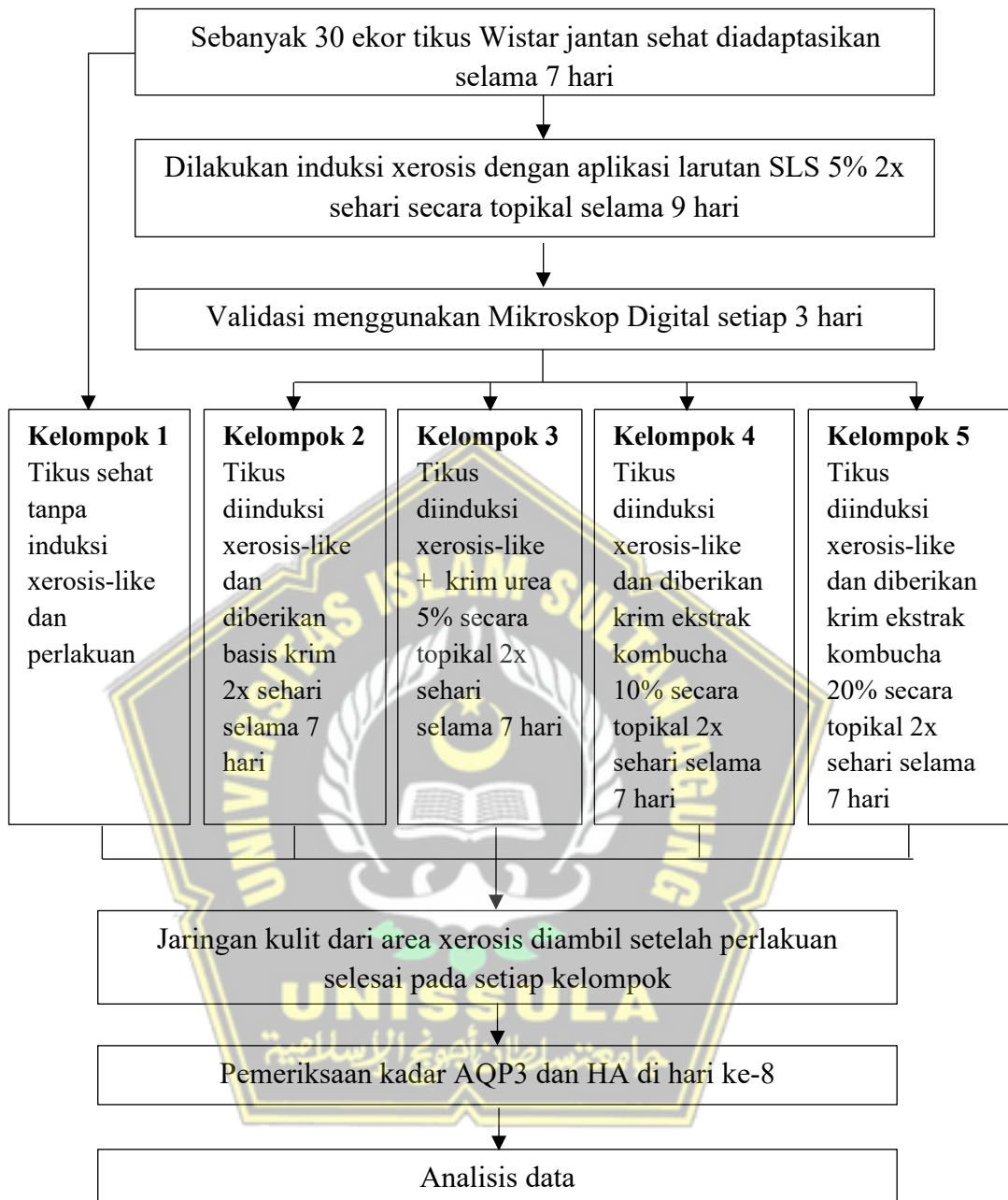
Pengukuran kadar AQP-3 dan HA dilakukan menggunakan metode ELISA setelah periode perlakuan selesai pada hari ke-8. Sebelum pengambilan sampel, tikus dianestesi secara subkutan menggunakan ketamin 15 mg, kemudian diterminasi. Jaringan kulit diambil dari area lesi xerosis berukuran sekitar 4×4 cm dengan berat sekitar 0,5 g. Sampel jaringan kulit kemudian dibersihkan dari jaringan pengikat dan lemak yang tidak diperlukan.

Jaringan kulit selanjutnya dihomogenkan menggunakan *Phosphate-Buffered Saline* (PBS) dingin untuk memecah sel dan

melepaskan protein serta molekul target ke dalam larutan, kemudian larutan hasil homogenisasi disentrifugasi. Supernatan yang diperoleh dari proses homogenisasi kemudian digunakan untuk analisis kadar AQP-3 dan HA. Analisis dilakukan menggunakan metode ELISA sesuai protokol standar pabrikan kit ELISA. Setiap sampel dianalisis dalam triplikat untuk meningkatkan keakuratan hasil, dan kalibrasi dilakukan menggunakan kurva standar yang disediakan. Hasil yang diperoleh diekspresikan dalam satuan konsentrasi berdasarkan standar kurva.



#### 4.6 Alur Penelitian



**Gambar 4.2** Alur Penelitian

#### 4.7 Tempat dan Waktu Penelitian

Pembuatan ekstrak kombucha *powder* dilakukan di PT. Provital Group, sedangkan pemeriksaan kadar AQP3 dan HA menggunakan metode ELISA dilakukan di PT. Cito Lab. Penelitian hewan coba dilakukan di *Integrated Biomedical Laboratory* (IBL) Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Agung Semarang. Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2025.

#### 4.8 Analisis Data

Analisis data dilakukan menggunakan SPSS for Windows. Data kadar AQP-3 dan HA dianalisis secara deskriptif dan disajikan dalam bentuk rata-rata  $\pm$  standar deviasi (SD) untuk menggambarkan nilai pusat dan variasi data pada setiap kelompok perlakuan.

Uji normalitas distribusi data dilakukan menggunakan Uji *Shapiro-Wilk*, sedangkan uji homogenitas varians antar kelompok dilakukan menggunakan Uji *Levene*. Data AQP3 dan HA yang memenuhi asumsi normalitas dan homogenitas dilanjutkan analisis perbedaan antar kelompok menggunakan *One Way ANOVA* untuk mengetahui adanya perbedaan rata-rata kadar antar kelompok perlakuan. Hasil *One Way ANOVA* yang menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik dilakukan uji lanjut (*Post Hoc*) *Tukey* untuk mengidentifikasi pasangan kelompok yang memiliki perbedaan signifikan secara spesifik. Tingkat kemaknaan untuk semua uji ditetapkan pada  $p < 0,05$ .

## BAB V

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 5.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian krim ekstrak kombucha terhadap kadar *Aquaporin-3* (AQP3) dan *Hyaluronic Acid* (HA) pada tikus model *xerosis-like*. Penelitian eksperimental ini dilaksanakan selama 23 hari yang meliputi masa adaptasi hewan uji, induksi xerosis, pemberian perlakuan topikal, serta pengambilan sampel jaringan kulit untuk analisis biomarker.

Sebanyak 30 ekor tikus Wistar jantan sehat dibagi menjadi lima kelompok. Kelompok pertama (K1) merupakan kelompok tikus sehat tanpa induksi *xerosis-like* dan tanpa pemberian krim, yang berfungsi sebagai kontrol fisiologis. Kelompok kedua (K2) merupakan kelompok kontrol negatif, yaitu tikus yang mengalami induksi *xerosis-like* yang diinduksi *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) konsentrasi 5% dan diberikan basis krim. Kelompok ketiga (K3) merupakan kontrol positif yang diinduksi *xerosis-like* dan krim urea 5%. Kelompok keempat (K4) dan kelima (K5) merupakan kelompok perlakuan yang diinduksi *xerosis-like* dan diberi krim ekstrak kombucha dengan konsentrasi masing-masing 10% dan 20%.

Hewan uji menjalani masa adaptasi selama 7 hari di laboratorium sebelum perlakuan. Setelah masa adaptasi, induksi xerosis dilakukan dengan aplikasi larutan *sodium lauryl sulfate* (SLS) 5% secara topikal sebanyak dua

kali sehari selama 9 hari. Validasi kondisi xerosis dilakukan setiap tiga hari menggunakan mikroskop digital untuk memastikan terjadinya perubahan morfologi kulit yang konsisten sebelum pemberian perlakuan.

Setelah induksi xerosis, seluruh sediaan diaplikasikan secara topikal pada area kulit xerosis sebanyak dua kali sehari selama 7 hari berturut-turut sesuai dengan kelompok. Pada hari ke-8, jaringan kulit dari area xerosis diambil untuk pemeriksaan kadar AQP3 dan HA. Sebelum pengambilan sampel, tikus dianestesi sesuai prosedur etika penelitian hewan. Jaringan kulit kemudian diproses dan dianalisis menggunakan metode ELISA.

### 5.1.1 Gambaran Makroskopis *Xerosis-Like* pada Model Hewan

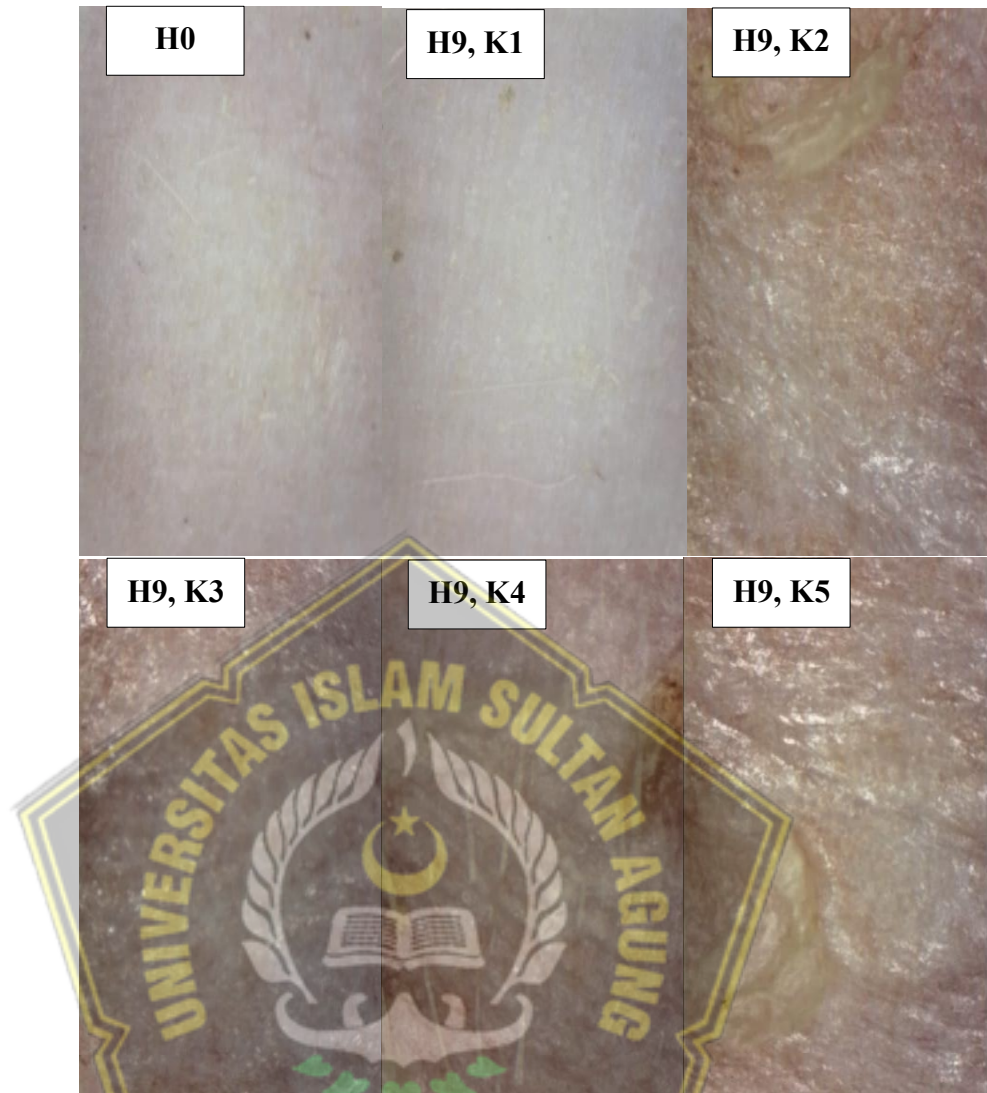
Pengamatan gambaran makroskopis kulit punggung tikus pada model *xerosis-like* dilakukan menggunakan (*USB*) *Digital Microscope* sebagai tahap validasi awal untuk memastikan keberhasilan induksi kondisi *xerosis cutis* sebelum intervensi perlakuan diberikan. Tujuan pemeriksaan ini adalah memverifikasi bahwa induksi dengan surfaktan (SLS 5%) menghasilkan perubahan kulit yang konsisten dengan xerosis sebelum dilanjutkan ke tahap perlakuan berikutnya. Parameter yang diamati meliputi timbulnya sisik putih keabu-abuan, tekstur kulit yang kering dan kasar, retakan kecil hingga pecah, serta perubahan warna menjadi kemerahan di beberapa area.

Dokumentasi dilakukan menggunakan mikroskop digital, sebagaimana ditampilkan pada Gambar 5.1, untuk memperoleh

gambaran permukaan kulit dengan pembesaran yang cukup representatif terhadap kondisi klinis model penelitian. Dokumentasi pada H0 dijadikan sebagai acuan awal sebelum dilakukan induksi, sementara dokumentasi pada H9 mencerminkan kondisi kulit setelah periode induksi SLS 5% berakhir.

Pada hari ke-0, seluruh kelompok menampilkan permukaan kulit punggung yang tampak rata dan konsisten, dengan tekstur halus tanpa tanda-tanda pengelupasan, retakan, atau kemerahan. Kondisi ini memberikan referensi visual awal yang dapat digunakan sebagai dasar untuk membandingkan perubahan kulit yang terjadi akibat proses induksi pada hari-hari berikutnya.

Pada hari ke-9 (H9), kelompok K1 yang terdiri dari tikus sehat tanpa induksi mempertahankan karakter permukaan kulit yang hampir sama seperti kondisi awal. Permukaan kulit pada kelompok ini tampak rata, halus, dan tidak menunjukkan adanya kemunculan skuama atau sisik, sehingga secara visual menyerupai kulit normal. Tekstur kulit lembab dan elastis, sementara warna kulit merata tanpa bercak kemerahan, menegaskan bahwa tidak terjadi perubahan signifikan akibat prosedur penelitian.



**Gambar 5.1** Hasil validasi *Xerosis-like* Makroskopis Hari ke-0 (H0) dan Hari ke-9 (H9) pasca induksi SLS 5% pada Model Xerosis Antar Kelompok Penelitian (K1: Tikus sehat, K2: Kontrol negatif, K3: Kontrol positif, K4: Krim ekstrak kombucha 10%, K5: Krim ekstrak kombucha 20%)

Kelompok yang diinduksi dengan SLS 5% (K2, K3, K4, dan K5) memperlihatkan perubahan permukaan kulit yang konsisten dengan ciri xerosis. Pada kelompok ini muncul skuama putih keabuan yang lebih jelas dan tersebar di beberapa area. Kulit tampak kering, kasar, dan tidak rata, disertai retakan halus hingga pecah-

pecah pada beberapa titik. Beberapa bagian kulit juga mengalami perubahan warna menjadi kemerahan, menunjukkan adanya respon inflamasi ringan akibat induksi surfaktan.

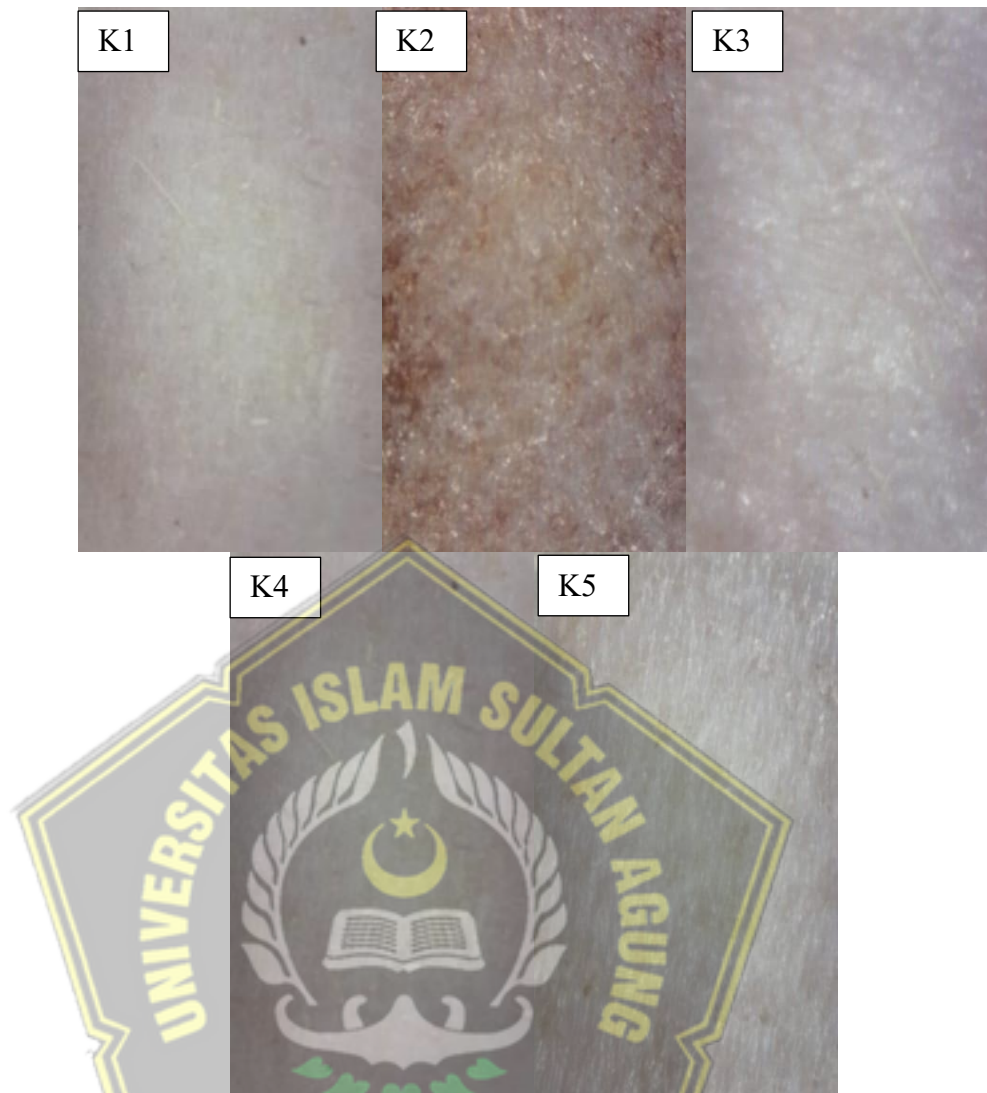
Perbandingan antara H0 dan H9 menunjukkan adanya pergeseran karakter permukaan kulit menuju kondisi *xerosis-like* pada kelompok yang diinduksi, sedangkan kelompok K1 relatif stabil. Temuan ini mendukung bahwa induksi SLS 5% berhasil menimbulkan perubahan permukaan kulit yang menyerupai xerosis pada model hewan, sekaligus memberikan validasi untuk penggunaan model ini pada evaluasi perlakuan topikal selanjutnya.

Permukaan kulit pada model *xerosis-like* diamati secara makroskopik pada hari ke-7 (H7) (Gambar 5.2) setelah pemberian perlakuan topikal. Dokumentasi visual ini melengkapi data laboratorium, sehingga setiap perubahan klinis yang tampak pada kulit dapat dikorelasikan dengan perubahan biomarker secara menyeluruh.

Kelompok kontrol sehat (K1) menunjukkan permukaan kulit yang tampak homogen dengan warna relatif merata dan tanpa tanda deskuamasi yang menonjol sebagai gambaran kondisi kulit normal. Kelompok kontrol negatif (K2) memperlihatkan permukaan kulit yang lebih kasar dengan perubahan warna kecokelatan serta tampilan sisik halus yang mencerminkan persistensi kondisi xerosis. Kelompok kontrol positif (K3) menampilkan perbaikan parsial

dengan permukaan kulit yang lebih halus dibandingkan K2 meskipun masih terlihat ketidakraturan tekstur ringan. Kelompok perlakuan krim ekstrak kombucha 10% (K4) memperlihatkan permukaan kulit yang paling mendekati kondisi normal dengan tekstur halus dan warna lebih seragam yang mengindikasikan respons perbaikan kulit yang lebih optimal. Kelompok perlakuan krim ekstrak kombucha 20% (K5) menunjukkan permukaan kulit yang rata dan cerah dengan penurunan tampilan sisik sebagai indikasi perbaikan struktur kulit.





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

Tabel 5.1 menampilkan skor ODS pada hari pengamatan ke-1, 3, 5, dan 7. Data tersebut mempertegas hasil pengamatan makroskopik bahwa krim ekstrak kombucha konsentrasi 10% dan 20% berkontribusi terhadap perbaikan kondisi kulit kering pada hewan coba. kelompok K1 menunjukkan skor ODS 0 pada seluruh waktu pengamatan, yang menegaskan kondisi kulit normal.

Kelompok K2 mempertahankan skor ODS yang relatif tinggi hingga hari ke-7, menunjukkan persistensi kondisi kulit kering. Sementara itu, kelompok K3, K4, dan K5 memperlihatkan penurunan skor ODS secara bertahap seiring waktu, dengan penurunan yang lebih cepat dan konsisten pada kelompok K4 dan K5.

**Tabel 5.1** Skor *Overall Dryness Score* (ODS) pada masing-masing tikus ( $n = 6$ ) di setiap kelompok perlakuan pada hari ke-1, 3, 5, dan 7

Kelompok	Hari 1						Hari 3						Hari 5						Hari 7					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
K1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K2	2	3	3	2	3	2	2	2	2	3	2	3	2	2	2	3	3	2	2	2	2	2	3	
K3	3	3	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2	2	0	0	0	0	1	
K4	3	3	3	3	3	3	2	3	2	2	2	1	1	1	2	1	1	1	1	0	0	0	0	
K5	2	3	3	3	3	2	2	2	2	3	2	1	1	1	1	1	1	2	0	0	0	0	1	

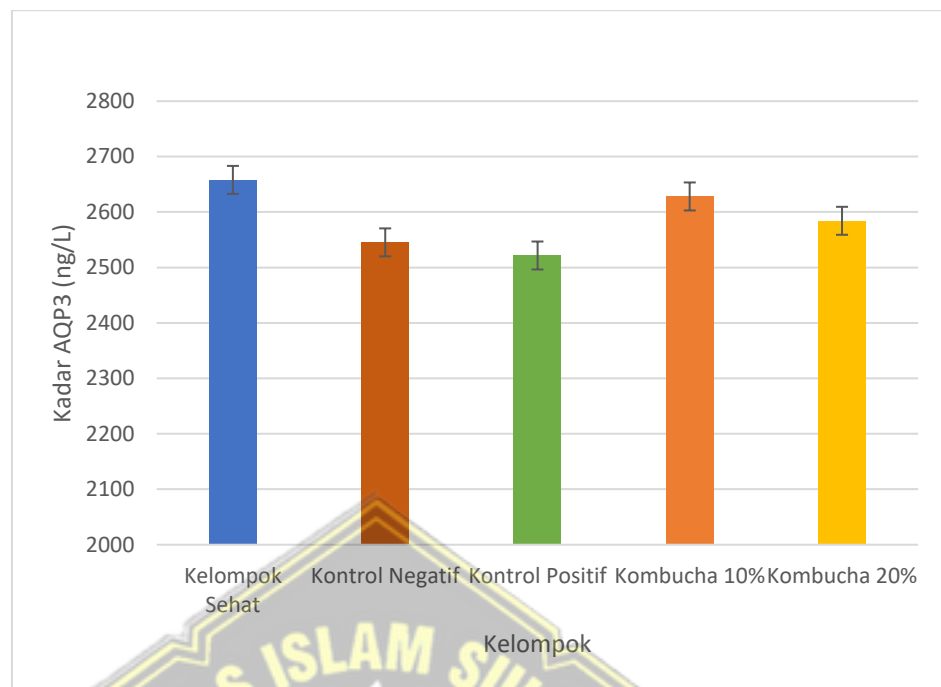
### 5.1.2 Hasil Analisis Kadar AQP3

Pemeriksaan kadar AQP3 dilakukan untuk menilai pengaruh pemberian krim ekstrak kombucha terhadap hidrasi kulit pada model *xerosis-like*. 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)	Kombucha 10% (K4)	Kombucha 20% (K5)	<i>P</i> value
<b>Kadar AQP3 (ng/L)</b>						
<i>Mean</i>	2657,99	2545,30	2521,62	2628,12	2584,23	
<i>SD</i>	71,19	163,60	337,68	173,75	157,76	
<i>Shapiro-Wilk</i>	0,159	0,735	0,121	0,750	0,502	
<i>Levene Test</i>						0,224
<i>One-Way ANOVA</i>						0,753

Keterangan: *Shapiro-Wilk* = Distribusi normal ( $p > 0,05$ )  
*Levene Test* = Data homogen ( $p > 0,05$ )  
*One-Way ANOVA* = Tidak terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ( $p > 0,05$ )



**Gambar 5.3** Rata-rata Kadar AQP3 antar Kelompok

Berdasarkan hasil analisis deskriptif pada Tabel 5.2 dan Gambar 5.3 menunjukkan bahwa rerata kadar AQP3 pada kelima kelompok perlakuan tidak menunjukkan perbedaan. Kelompok tikus sehat (K1) memiliki kadar AQP3 rata-rata sebesar  $2657,99 \pm 71,19$  ng/L. Setelah induksi xerosis, kadar AQP3 pada kelompok kontrol negatif (K2) menunjukkan nilai rata-rata sebesar  $2545,30 \pm 163,60$  ng/L, sedangkan kelompok kontrol positif (K3) memiliki kadar AQP3 rata-rata sebesar  $2521,62 \pm 337,68$  ng/L. Pada kelompok perlakuan krim ekstrak kombucha, kadar AQP3 rata-rata sebesar  $2628,12 \pm 173,75$  ng/L pada kelompok kombucha 10% (K4) dan  $2584,23 \pm 157,76$  ng/L pada kelompok kombucha 20% (K5). Secara deskriptif, kadar AQP3 pada kelompok kombucha 10% (K4) tampak

lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol negatif (K2) maupun kelompok kombucha 20% (K5).

Hasil uji normalitas menggunakan *Shapiro–Wilk* menunjukkan bahwa data kadar AQP3 pada seluruh kelompok berdistribusi normal dengan nilai  $p > 0,05$ . Uji homogenitas varians menggunakan *Levene Test* juga menunjukkan bahwa data bersifat homogen dengan nilai  $p$  sebesar 0,224 ( $p > 0,05$ ). Berdasarkan hasil tersebut, analisis dilanjutkan menggunakan uji *One-Way ANOVA* yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik kadar AQP3 pada semua kelompok dengan nilai  $p$  sebesar 0,753 ( $p > 0,05$ ). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa pemberian krim ekstrak kombucha tidak berpengaruh terhadap kadar AQP3 pada model tikus *xerosis like*.

### 5.1.3 Hasil Analisis Kadar HA

Kadar HA dianalisis sebagai parameter hidrasi kulit untuk mengevaluasi efek pemberian krim ekstrak kombucha pada model *xerosis-like*. Hasil uji deskriptif dan uji *One-Way ANOVA* kadar HA disajikan pada Tabel 5.3.

**Tabel 5.3** Uji Deskriptif Rata-rata Kadar HA dan Uji *One-Way ANOVA*

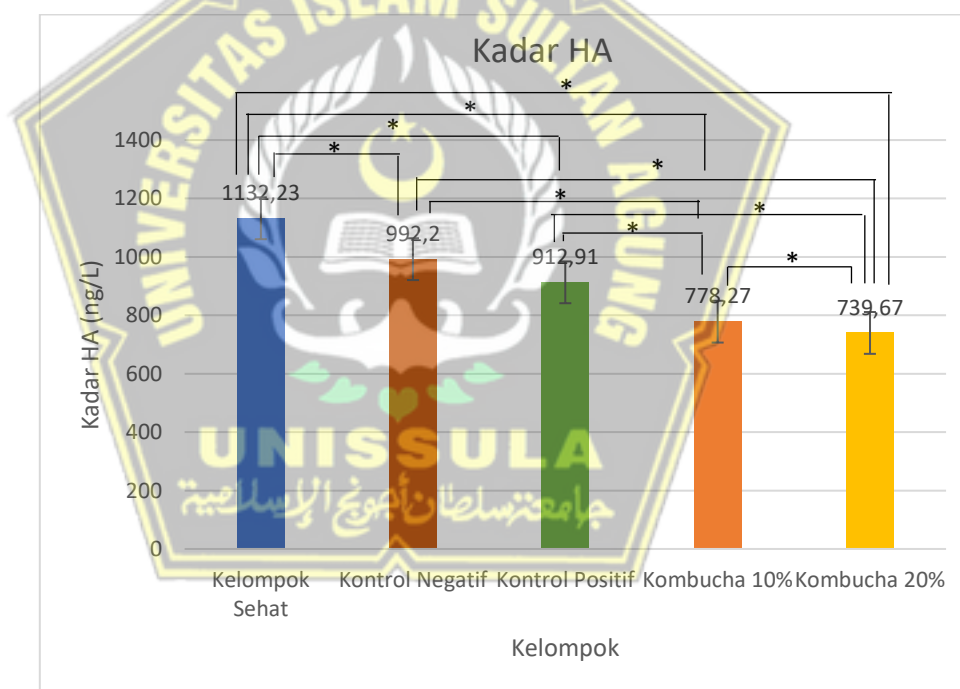
Kelompok	Tikus Sehat (K1)	Kontrol Negatif (K2)	Kontrol Positif (K3)	Kombucha 10% (K4)	Kombucha 20% (K5)	<i>P</i> value
<b>Kadar HA (ng/L)</b>						
Mean	1132,23	992,20	912,91	778,27	739,67	
SD	59,58	70,90	62,69	45,39	70,18	
Shapiro-Wilk	0,603	0,288	0,075	0,890	0,858	
Levene Test						0,929
One-Way ANOVA						<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 5.4** Rata-rata Kadar HA antar Kelompok

Berdasarkan hasil analisis deskriptif pada Tabel 5.3 dan Gambar 5.4, kadar HA rata-rata kelompok tikus sehat (K1) lebih tinggi dibanding seluruh kelompok lainnya yaitu sebesar  $1132,23 \pm$

59,58 ng/L. Setelah induksi xerosis, kadar HA pada kelompok K2 lebih rendah jika dibandingkan dengan K1 ( $992,20 \pm 70,90$  ng/L  $\times$   $1132,23 \pm 59,58$  ng/L), K3 lebih rendah jika dibandingkan dengan K2 ( $912,91 \pm 62,69$  ng/L  $\times$   $992,20 \pm 70,90$  ng/L), K4 lebih rendah jika dibandingkan dengan K2 ( $778,27 \pm 45,39$  ng/L  $\times$   $992,20 \pm 70,90$  ng/L). dan K5 juga lebih rendah jika dibandingkan dengan K2 ( $739,67 \pm 70,18$  ng/L  $\times$   $992,20 \pm 70,90$  ng/L)

Hasil uji normalitas menggunakan *Shapiro–Wilk* menunjukkan bahwa data kadar HA pada seluruh kelompok berdistribusi normal dengan nilai  $p > 0,05$ . Uji homogenitas varians menggunakan *Levene Test* menunjukkan nilai  $p$  sebesar 0,929 ( $p > 0,05$ ), yang menandakan bahwa varians antar kelompok bersifat homogen. Berdasarkan hasil tersebut, analisis dilanjutkan menggunakan uji *One-Way ANOVA*, yang menunjukkan nilai  $p < 0,001$  ( $p < 0,05$ ), sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna kadar HA pada semua kelompok. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc Tukey* untuk mengetahui perbedaan kadar HA antar kelompok.

**Tabel 5.4** Hasil Uji *Post Hoc Tukey* setelah Perlakuan terhadap rata-rata kadar HA

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5
K1	-	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
K2		-	0,999	0,004*	<0,001*
K3			-	0,008*	<0,001*
K4				-	<0,001*
K5					-

Keterangan: \*Bermakna  $p < 0,05$

Tabel 5.4 menunjukkan hasil uji *Post Hoc Tukey* terhadap kadar HA antar kelompok. Terdapat perbedaan yang signifikan kadar HA antara kelompok K1 dengan K2 ( $p < 0,001$ ), dapat diartikan bahwa induksi *xerosis-like* yang dilakukan pada tikus jantan galur wistar menunjukkan keberhasilan sesuai yang diharapkan.

Terdapat perbedaan yang signifikan kadar HA antara K2 dengan K4 ( $p = 0,004$ ), artinya bahwa antara kelompok model tikus *xerosis-like* (K2) dengan kelompok model tikus *xerosis-like* yang diberi kombucha 10% (K4) secara statistik terdapat perbedaan yang signifikan.

Terdapat perbedaan yang signifikan kadar HA antara K2 dengan K5 ( $p < 0,001$ ), artinya bahwa antara kelompok tikus model *xerosis-like* (K2) dengan kelompok model tikus *xerosis-like* yang diberi kombucha 20% (K5) secara statistik terdapat perbedaan yang signifikan.

## 5.2 Pembahasan

Penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh krim ekstrak kombucha terhadap kadar AQP3 dan HA pada tikus model *xerosis-like* sebagai indikator fungsi hidrasi dan integritas epidermis. Selain itu, penilaian dilakukan melalui observasi morfologi permukaan kulit menggunakan mikroskop digital untuk melihat perubahan tekstur, kelembapan, dan tanda-tanda xerosis sebelum dan sesudah perlakuan.

Hasil dokumentasi mikroskop digital menunjukkan perbedaan karakteristik permukaan kulit yang jelas antara kelompok sehat dan kelompok yang diinduksi SLS 5%. Perubahan yang muncul pada kelompok induksi menandakan proses *xerosis-like* yang progresif, terlihat dari munculnya sisik, kekasaran, dan bercak kemerahan yang tidak tampak pada kelompok sehat. Perbedaan ini menekankan respons kulit terhadap iritasi kimia sebagai model *xerosis*, sekaligus menunjukkan bahwa efek SLS bersifat spesifik dan terlokalisasi pada jaringan yang terpapar. Temuan ini sejalan dengan laporan sebelumnya yang menunjukkan bahwa paparan surfaktan seperti SLS dapat meningkatkan kehilangan air trans-epidermal, menurunkan kelembapan epidermis, dan memicu perubahan morfologi kulit yang khas, meskipun intensitas dan distribusi lesi dapat bervariasi antar penelitian.<sup>107</sup> Temuan ini menekankan peran kelompok kontrol sebagai acuan, sekaligus menegaskan validitas model eksperimental dalam meniru kondisi *xerosis* secara terukur dan *reproducible*.

Model *xerosis-like* yang telah tervalidasi menunjukkan gangguan fungsi barrier kulit yang nyata, yang berdampak langsung pada mekanisme hidrasi epidermis. Kondisi ini memengaruhi ekspresi AQP3 sebagai kanal transport air dan gliserol pada keratinosit, serta kadar HA sebagai komponen utama matriks ekstraseluler yang mempertahankan kelembapan dan viskoelastisitas kulit. Oleh karena itu, AQP3 dan HA digunakan sebagai parameter molekuler yang saling melengkapi untuk menilai kemampuan kulit dalam mempertahankan hidrasi dan integritas epidermis, sehingga evaluasi

keduanya memungkinkan penilaian efek terapeutik krim ekstrak kombucha secara kuantitatif.

Kadar AQP3 pada kelompok kontrol negatif (K2) lebih rendah dibandingkan dengan kelompok tikus sehat (K1), yang mencerminkan kondisi kulit normal dengan fungsi *barrier* dan hidrasi optimal. Induksi dengan SLS menyebabkan penurunan kadar AQP3 karena gangguan fungsi *barrier* epidermis mengurangi kemampuan sel-sel kulit untuk mengekspresikan protein kanal air ini. Kekeringan dan defisiensi lipid pada stratum corneum memicu stres pada keratinosit, yang berdampak pada penurunan sintesis AQP3. Selain itu, peradangan ringan hingga sedang yang menyertai xerosis diduga mengubah jalur pensinyalan seluler yang mengatur ekspresi protein membran, termasuk AQP3, sehingga transport air dan gliserol epidermal terganggu. Akumulasi perubahan ini berkorelasi dengan penurunan hidrasi kulit dan ekspresi AQP3 yang lebih rendah dibandingkan kulit sehat.<sup>108,109</sup>

Penurunan kadar HA pada kelompok xerosis semakin memperburuk kondisi hidrasi epidermis yang telah terganggu akibat rendahnya ekspresi AQP3. Kelompok tikus sehat (K1) memiliki kadar HA yang lebih tinggi dibanding seluruh kelompok lain, dengan nilai  $p < 0,001$ , yang menegaskan bahwa induksi *xerosis* secara signifikan menurunkan kandungan HA epidermis. Temuan ini sejalan dengan literatur yang menunjukkan bahwa kerusakan *barrier* kulit dan dehidrasi epidermis akibat xerosis menurunkan sintesis maupun akumulasi HA, yang berperan penting dalam mempertahankan kelembapan dan viskoelastisitas kulit.<sup>118,119</sup> Mekanisme yang mungkin terlibat

meliputi disfungsi barrier dengan peningkatan TEWL, stres oksidatif pada matriks ekstraseluler, serta inflamasi derajat rendah. Faktor-faktor ini bersama-sama dapat mengganggu ekspresi enzim sintesis HA dan/atau mengaktivasi hyaluronidase serta pemutusan rantai HA oleh ROS, sehingga mempercepat degradasi dan mengubah *turnover* HA normal.<sup>120</sup>

Kelompok kontrol positif yang diberi krim urea (K3) menunjukkan kadar AQP3 lebih rendah dibandingkan seluruh kelompok lain. Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh kondisi patologis kulit xerosis. Pada kondisi ini, ekspresi AQP3 sudah menurun akibat gangguan fungsi barrier, stres oksidatif, dan inflamasi ringan hingga sedang.<sup>109,110</sup> Urea 5% dikenal sebagai humektan yang efektif meningkatkan hidrasi stratum corneum melalui mekanisme fisik-kimiawi, namun senyawa ini tidak secara langsung merangsang sintesis AQP3.<sup>111</sup> Dalam konteks kulit xerosis keratinosit berada dalam lingkungan yang menekan ekspresi protein kanal air, sehingga kapasitas epidermis untuk mempertahankan transportasi air tetap rendah. Respons adaptif sel terhadap lingkungan mikro epidermis yang mengalami stres dan inflamasi ringan mempertahankan *down-regulation* AQP3. Hal ini terjadi meskipun hidrasi permukaan kulit meningkat secara klinis. Dengan demikian, penurunan AQP3 pada kelompok urea 5% mencerminkan interaksi antara kondisi patologis kulit dan mekanisme homeostatik seluler.<sup>108-111</sup> Kondisi molekuler ini juga menjadi dasar keterbatasan respons HA pada kelompok urea, karena perbaikan hidrasi superfisial tidak selalu diikuti pemulihan matriks ekstraseluler.

Perbandingan antar kelompok yang mengalami induksi xerosis menunjukkan bahwa keterbatasan efek molekuler urea juga tercermin pada kadar HA. Pemberian krim urea 5% (K3) tidak menghasilkan perbedaan kadar HA yang signifikan dibanding kelompok kontrol negatif (K2), dengan nilai  $p=0,999$ . Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh mekanisme kerja urea yang bersifat humektan dan perbaikan barrier, sehingga efeknya lebih dominan pada hidrasi stratum corneum daripada sintesis HA di dermis atau lapisan basal epidermis.<sup>111,121</sup>

Selain itu, durasi dan frekuensi aplikasi krim urea yang terbatas mungkin belum cukup untuk memicu perubahan biosintesis HA secara signifikan. Kondisi kulit xerosis yang menimbulkan stres oksidatif dan inflamasi ringan hingga sedang juga dapat menekan produksi HA, sehingga meskipun barrier kulit diperbaiki dan hidrasi permukaan meningkat, kadar HA jaringan tetap rendah. Temuan ini sejalan dengan laporan sebelumnya yang menunjukkan bahwa urea 5–10% efektif memperbaiki hidrasi superfisial dan fungsi *barrier*, tetapi tidak selalu menghasilkan perubahan bermakna pada parameter molekuler HA.<sup>122,123</sup>

Pemberian krim ekstrak kombucha pada konsentrasi 10% (K4) dan 20% (K5) menunjukkan kecenderungan pemulihan kadar AQP3 pada tikus dengan model *xerosis-like*, sedangkan kelompok 20% juga mengalami peningkatan, namun nilainya sedikit lebih rendah dibanding 10%. Pola ini mencerminkan fenomena dosis-optimal, di mana respons biologis terhadap

senyawa bioaktif mengikuti prinsip hormesis, sehingga peningkatan konsentrasi tidak selalu menghasilkan efek yang lebih besar.<sup>112,113</sup>

Pemulihan AQP3 kemungkinan dipengaruhi oleh kandungan bioaktif hasil fermentasi, termasuk asam organik seperti asam asetat, asam laktat, dan asam glukuronat, serta polifenol dan metabolit antioksidan lain, yang memperbaiki *barrier* kulit, menurunkan stres oksidatif, dan memodulasi inflamasi. Pada konsentrasi 10%, keseimbangan antara efek protektif dan potensi iritasi tercapai sehingga ekspresi AQP3 pulih optimal. Sebaliknya, pada konsentrasi 20%, kadar asam, polifenol, dan etanol yang lebih tinggi dapat menimbulkan stres oksidatif ringan atau iritasi lokal, mengganggu jalur sinyal seluler, dan menekan ekspresi AQP3, sesuai prinsip hormesis.<sup>69,114,115</sup>

Pemberian krim ekstrak kombucha pada konsentrasi 10% (K4) dan 20% (K5) menunjukkan kadar HA yang lebih rendah dibanding kelompok lain. Penurunan ini kemungkinan besar disebabkan oleh kombinasi efek bioaktif ekstrak kombucha yang bekerja terlalu kuat pada konsentrasi tersebut serta potensi efek iritatif ringan akibat kandungan asam organik dan senyawa aktif fermentasi. Secara teoritis, aktivitas penghambatan hialuronidase ini dapat melindungi HA dari degradasi jangka pendek.<sup>24</sup> Namun, pada paparan topikal yang berulang dan dengan konsentrasi tinggi, kombinasi efek bioaktif bersama faktor-faktor lokal di kulit seperti pH, asam organik, iritasi ringan, dan kondisi *barrier* epidermis dapat menimbulkan pergeseran regulasi enzim dan matriks ekstraseluler.<sup>24,32,117</sup> Kondisi ini akhirnya menurunkan sintesis dan *turnover*

HA di jaringan kulit, sehingga kadar HA terukur pada kelompok kombucha 10% dan 20% berada pada level yang lebih rendah dibanding kelompok lain.

Selain itu, aktivitas penghambatan enzim *anti-aging* yang terlalu agresif, termasuk kolagenase, elastase, dan hialuronidase, dapat memicu *remodelling* matriks yang berlebihan, sehingga total HA yang terukur di jaringan justru mengalami penurunan.<sup>116,124,125</sup> Temuan ini menegaskan bahwa, dalam jaringan kulit *in vivo*, keseimbangan HA tidak hanya ditentukan oleh aktivitas enzim, tetapi juga oleh faktor-faktor lokal yang memodulasi sintesis dan degradasi matriks ekstraseluler.

Secara statistik, kadar AQP3 antar kelompok tidak berbeda bermakna. Namun, pola kenaikan AQP3 pada kelompok krim kombucha menunjukkan tren pemulihan biologis, sejalan dengan laporan bahwa ferment kombucha dapat meningkatkan hidrasi, menurunkan TEWL, dan mendukung viabilitas serta regenerasi sel kulit.<sup>29,32,33,116</sup> Temuan ini mengindikasikan potensi ekstrak kombucha sebagai terapi adjuvan untuk mendukung fungsi barrier, yang kemungkinan lebih optimal dengan durasi pemberian lebih panjang dan dikombinasikan dengan pendekatan hidrasi lain.<sup>32,117</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan dalam interpretasi hasil. Pertama, penggunaan krim ekstrak kombucha pada konsentrasi yang relatif tinggi berpotensi menimbulkan efek iritatif ringan pada aplikasi topikal berulang. Kedua, frekuensi aplikasi krim yang digunakan masih terbatas, sehingga efek jangka panjang terhadap kadar AQP3 dan kadar HA belum dapat dievaluasi secara menyeluruh. Ketiga, parameter hidrasi kulit

lain yang berperan dalam homeostasis air dan *barrier* epidermis, seperti filaggrin, ceramide, atau glikosaminoglikan belum diukur, sehingga gambaran lengkap perubahan matriks ekstraseluler masih perlu dilengkapi. Keterbatasan-keterbatasan ini menunjukkan perlunya penelitian lanjutan dengan kontrol fermentasi yang lebih jelas, variasi dosis krim, dan pengukuran parameter *barrier* tambahan.



## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1 Kesimpulan

1. Pemberian krim ekstrak kombucha 10% dan 20% tidak terbukti berpengaruh terhadap kadar AQP-3 tetapi berpengaruh terhadap kadar HA pada tikus model *xerosis-like*.
2. Pemberian krim ekstrak kombucha 10% dan 20% tidak berpengaruh terhadap kadar AQP-3 pada tikus model *xerosis-like*.
3. Pemberian krim ekstrak kombucha 10% dan 20% berpengaruh terhadap kadar HA pada tikus model *xerosis-like*.
4. Terdapat perbedaan yang signifikan kadar HA antara kelompok tikus model *xerosis-like* (K2) dengan kelompok perlakuan krim ekstrak kombucha 10% (K4) dan kelompok perlakuan krim ekstrak kombucha 20% (K5).

#### 6.2 Saran

1. Penelitian selanjutnya disarankan mengevaluasi penggunaan krim ekstrak kombucha pada konsentrasi yang lebih rendah atau dengan optimasi rentang konsentrasi untuk meminimalkan potensi iritasi dan memperoleh efek optimal terhadap ekspresi AQP3 dan kadar HA.
2. Menambah frekuensi pemberian krim ekstrak kombucha dalam sehari untuk mengevaluasi efek jangka panjang terhadap kadar AQP3 dan kadar HA.

3. Penelitian lanjutan disarankan mengukur parameter inflamasi dan degradasi matriks, seperti IL-6, TNF- $\alpha$ , dan aktivitas hyaluronidase, sebagai pelengkap evaluasi homeostasis air dan kondisi epidermis.



## 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 1;64(S1):5–12.
2. Gade A, Matin T, Rubenstein R. Xeroderma [Internet]. StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565884/>
3. Hara-Chikuma M, Verkman AS. Aquaporin-3 functions as a glycerol transporter in mammalian skin. *Biol Cell*. 2005 Jul;97(7):479–86.
4. Wijayadi LY. Aktivasi Ekspresi Protein Dan Gen Aquaporin 3 (Aqp3) Sebagai Target Pengobatan Hidrasi Kulit. *Jurnal Muara Medika dan Psikologi Klinis*. 2021 May 29;1(1):89.
5. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. Vol. 4, *Dermato-Endocrinology*. Landes Bioscience; 2012.
6. Nabila I, Srihartati E. Proceeding Series Peran Hyaluronic Acid Untuk Skin Rejuvenation.
7. Held E, È Laug Sveinsdo è TTIR S, Agner T, Held E. Effect of Long-term Use of Moisturizer on Skin Hydration, Barrier Function and Susceptibility to Irritants.
8. The prevalence and interventions of xerosis cutis among older adults: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr Nurs (Minneapolis)* [Internet]. 2023 Sep;54:219–28. Available from: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197457223002422?ref=pdf\\_download&fr=RR-2&rr=856746c9fab36ce5](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197457223002422?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=856746c9fab36ce5)
9. Skayem C, Bouaziz JD, Taieb C, Demessant-Flavigny AL, Le Floch C, Seite S, et al. Impact of xerosis cutis, with or without skin disease, on health-related quality of life: A prospective study. Vol. 38, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. John Wiley and Sons Inc; 2024. p. e476–7.
10. Hemodialisis D, Di R, Wahidin RS, Dan S, Jejaringnya RS, Akhir K. Perbandingan Efektivitas Urea Cream 20% Dengan Ekstrak Madu 30% Dalam Menurunkan Tingkat Kekeringan Kulit Pada Penderita Penyakit Ginjal Kronik.
11. Mawardi P, Oktavriana T, Murastami A, Murasmita A, Pradestine S, Putri OE, et al. Profile of Skin Diseases in The Elderly at Nursing House Surakarta. *HEME : Health and Medical Journal*.

12. Selvaraj S, Gurumurthy K. An overview of probiotic health booster-kombucha tea. Vol. 15, *Chinese Herbal Medicines*. Elsevier B.V.; 2023. p. 27–32.
13. de Oliveira PV, da Silva Júnior AH, de Oliveira CRS, Assumpção CF, Ogeda CH. Kombucha benefits, risks and regulatory frameworks: A review. Vol. 2, *Food Chemistry Advances*. Elsevier Ltd; 2023.
14. Sim P, Strudwick XL, Song YM, Cowin AJ, Garg S. Influence of Acidic pH on Wound Healing In Vivo: A Novel Perspective for Wound Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 1;23(21).
15. Alkan G, Konar Erol NM, Yıkmış S, Er H, Öğüt S, Yinanç A. Kombucha's functional features and fermentation dynamics: a bibliometric assessment in sustainable food production. Vol. 9, *Frontiers in Sustainable Food Systems*. Frontiers Media SA; 2025.
16. Flint E, Ahmad N, Rowland K, Hildebolt C, Raskin D. Topical Probiotics Reduce Atopic Dermatitis Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Cureus*. 2024 Sep 23;
17. Woo YR, Kim HS. Interaction between the microbiota and the skin barrier in aging skin: a comprehensive review. Vol. 15, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media SA; 2024.
18. Fraiz GM, Bonifácio DB, de Paulo RS, Teixeira CM, Martino HSD, Barros FAR de, et al. Benefits of Kombucha Consumption: A Systematic Review of Clinical Trials Focused on Microbiota and Metabolic Health. Vol. 11, *Fermentation*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025.
19. Jakubczyk K, Nowak A, Muzykiewicz-Szymańska A, Kucharski Ł, Szymczykowska K, Janda-Milczarek K. Kombucha as a Potential Active Ingredient in Cosmetics—An Ex Vivo Skin Permeation Study. *Molecules*. 2024 Mar 1;29(5).
20. Ha NG, Kim SL, Lee SH, Lee WJ. A novel hydrogel-based moisturizing cream composed of hyaluronic acid for patients with xerosis: An intraindividual comparative analysis. *Skin Research and Technology*. 2023 Nov 1;29(11).
21. Butarbutar MET, Chaerunisaa AY. Peran Pelembab dalam Mengatasi Kondisi Kulit Kering. *Majalah Farmasetika*. 2020 Oct 21;6(1).
22. Bianti M. CONTINUING MEDICAL EDUCATION Akreditasi PB IDI-2 SKP Kulit Kering pada Usia Lanjut [Internet]. Vol. 43. Available from: <http://www.rejuvenateyurskin.co.uk>
23. Nizioł-Łukaszewska Z, Ziemełwska A, Zagórska-Dziok M, Mokrzyńska A, Wójciak M, Sowa I. Apiaceae Bioferments Obtained by Fermentation

- with Kombucha as an Important Source of Active Substances for Skin Care. *Molecules*. 2025 Feb 20;30(5):983.
24. Ziemlewska A, Nizioł-Łukaszewska Z, Zagórska-Dziok M, Mokrzyńska A, Krupski W, Wójciak M, et al. Anti-Aging, Anti-Inflammatory, and Cytoprotective Properties of Lactobacillus- and Kombucha-Fermented *C. pepo* L. Peel and Pulp Extracts with Prototype Skin Toner Development. *Molecules*. 2025 Oct 1;30(20).
  25. Ziemlewska A, Zagórska-Dziok M, Nowak A, Muzykiewicz-Szymańska A, Wójciak M, Sowa I, et al. Enhancing the Cosmetic Potential of Aloe Vera Gel by Kombucha-Mediated Fermentation: Phytochemical Analysis and Evaluation of Antioxidant, Anti-Aging and Moisturizing Properties. *Molecules*. 2025 Aug 1;30(15).
  26. Lacerda UV, da Costa CVP, Cardoso RR, D'Almeida CT dos S, do Carmo MAV, Lima A dos S, et al. Antioxidant, Antiproliferative, Antibacterial, and Antimalarial Effects of Phenolic-Rich Green Tea Kombucha Beverages. 2024 Dec 30;11(1):7.
  27. Galla R, Mulè S, Ferrari S, Molinari C, Uberti F. Non-Animal Hyaluronic Acid and Probiotics Enhance Skin Health via the Gut–Skin Axis: An In Vitro Study on Bioavailability and Cellular Impact. *Int J Mol Sci*. 2025 Jan 22;26(3):897.
  28. Chandra L, Prameswari R, Arundani P, Purbowo Sintoro H. The Effectiveness of Kombucha Coffee (*Coffea canephora*) Extract Antioxidant Moisturizer on UV-B Induced Skin Epidermal Thickness. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2025 Jul 31;37(2):125–9.
  29. Ziemlewska A, Zagórska-Dziok M, Mokrzyńska A, Nizioł-Łukaszewska Z, Szczepanek D, Sowa I, et al. Comparison of Anti-Inflammatory and Antibacterial Properties of *Raphanus sativus* L. Leaf and Root Kombucha-Fermented Extracts. *Int J Mol Sci*. 2024 Jun 1;25(11).
  30. Stanek-Wandzel N, Zarębska M, Wasilewski T, Hordyjewicz-Baran Z, Zajszyły-Turko E, Tomaka M, et al. Kombucha fermentation as a modern way of processing vineyard by-products into cosmetic raw materials. *Int J Cosmet Sci*. 2023 Dec 14;45(6):834–50.
  31. Teixeira Oliveira J, Machado da Costa F, Gonçalves da Silva T, Dotto Simões G, dos Santos Pereira E, Quevedo da Costa P, et al. Green tea and kombucha characterization: Phenolic composition, antioxidant capacity and enzymatic inhibition potential. *Food Chem*. 2023 May;408:135206.
  32. Ziemlewska A, Nizioł-Łukaszewska Z, Zagórska-Dziok M, Bujak T, Wójciak M, Sowa I. Evaluation of Cosmetic and Dermatological Properties of Kombucha-Fermented Berry Leaf Extracts Considered to Be By-Products. *Molecules*. 2022 Apr 1;27(7).

33. Ziemiańska A, Nizioł-Łukaszewska Z, Zagórska-Dziok M, Wójciak M, Szczepanek D, Sowa I. Assessment of Cosmetic and Dermatological Properties and Safety of Use of Model Skin Tonics with Kombucha-Fermented Red Berry Extracts. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 1;23(23).
34. Day RE, Kitchen P, Owen DS, Bland C, Marshall L, Conner AC, et al. Human aquaporins: Regulators of transcellular water flow. Vol. 1840, *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects.* Elsevier; 2014. p. 1492–506.
35. Verkman AS. Aquaporins. Vol. 23, *Current Biology.* Cell Press; 2013.
36. 6.-976-981-Kurniadi.
37. Zannetti A, Benga G, Brunetti A, Napolitano F, Avallone L, Pelagalli A. Role of aquaporins in the physiological functions of mesenchymal stem cells. Vol. 9, *Cells.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2020.
38. Chen T, Wei X, Chen Z, Morin D, Alvarez SV, Yoon Y, et al. Designing energy-efficient separation membranes: Knowledge from nature for a sustainable future. Vol. 2, *Advanced Membranes.* KeAi Communications Co.; 2022.
39. Hara-Chikuma M, Verkman AS. Roles of aquaporin-3 in the epidermis. Vol. 128, *Journal of Investigative Dermatology.* Nature Publishing Group; 2008. p. 2145–51.
40. Hara M, Ma T, Verkman AS. Selectively reduced glycerol in skin of aquaporin-3-deficient mice may account for impaired skin hydration, elasticity, and barrier recovery. *Journal of Biological Chemistry.* 2002 Nov 29;277(48):46616–21.
41. Qin H, Zheng X, Zhong X, Shetty AK, Elias PM, Bollag WB. Aquaporin-3 in keratinocytes and skin: Its role and interaction with phospholipase D2. Vol. 508, *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2011. p. 138–43.
42. 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. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI; 2022.
43. Ikarashi N, Kon R, Nagoya C, Ishikura A, Sugiyama Y, Takahashi J, et al. Effect of astaxanthin on the expression and activity of aquaporin-3 in skin in an in-vitro study. *Life.* 2020 Sep 1;10(9):1–8.
44. Bollag WB, Aitkens L, White J, Kelly X, Hyndman A. Aquaporin-3 in the epidermis: more than skin deep. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2020;318:1144–53. Available from: [www.ajpcell.org](http://www.ajpcell.org)
45. da Silva I V., Mlinarić M, Lourenço AR, Pérez-García O, Čipak Gašparović A, Soveral G. Peroxiporins and Oxidative Stress: Promising

Targets to Tackle Inflammation and Cancer. Vol. 25, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.

46. 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.
47. 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.
48. Li J, Tang H, Hu X, Chen M, Xie H. Aquaporin-3 gene and protein expression in sun-protected human skin decreases with skin ageing. *Australasian Journal of Dermatology*. 2010 Sep;51:106–12.
49. Al-Khateeb R, Olszewska-Czyz I. Biological molecules in dental applications: hyaluronic acid as a companion biomaterial for diverse dental applications. Vol. 6, *Heliyon*. Elsevier Ltd; 2020.
50. Nur Islami N, Rizky M, Adipurna Syamsunarno A, Sahiratmadja E, Islami NN. The Role of Hyaluronic Acid in Skin Treatment during COVID-19 Pandemic. Vol. 11, *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020.
51. Neuman MG, Nanau RM, Oruña-Sanchez L, Coto G. Hyaluronic Acid and Wound Healing [Internet]. Vol. 18, *J Pharm Pharm Sci* (www.cspCanada.org). 2015. Available from: [www.cspCanada.org](http://www.cspCanada.org)
52. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2018 Sep;120:1682–95. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014181301833770X>
53. Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic acid: Molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Front Vet Sci*. 2019;6(JUN).
54. Triastuti N, Srihartati E, Primadina N, Nabila I. Peran Hyaluronic Acid untuk Skin Rejuvenation. *JurnalMU: Jurnal Medis Umum*. 2024 Jun 21;1(2):67–87.
55. Šmejkalová D, Muthný T, Nešporová K, Hermannová M, Achbergerová E, Huerta-Angeles G, et al. Hyaluronan polymeric micelles for topical drug delivery. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2017 Sep;156:86–96. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861716310670>
56. European Pharmacopoeia, 9th Edition 2017, English. 2017.

57. Shang L, Li M, Xu A, Zhuo F. Recent applications and molecular mechanisms of hyaluronic acid in skin aging and wound healing. *Med Nov Technol Devices*. 2024 Sep 1;23.
58. Berdiaki A, Neagu M, Spyridaki I, Kuskov A, Perez S, Nikitovic D. Hyaluronan and Reactive Oxygen Species Signaling—Novel Cues from the Matrix? Vol. 12, *Antioxidants*. MDPI; 2023.
59. Lin X, Moreno IY, Nguyen L, Gesteira TF, Coulson-Thomas VJ. ROS-Mediated Fragmentation Alters the Effects of Hyaluronan on Corneal Epithelial Wound Healing. *Biomolecules*. 2023 Sep 1;13(9).
60. 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 Sep;316.
61. Jin C, Zhao R, Hu W, Wu X, Zhou L, Shan L, et al. Topical hADSCs-HA Gel Promotes Skin Regeneration and Angiogenesis in Pressure Ulcers by Paracrine Activating PPAR $\beta/\delta$  Pathway. *Drug Des Devel Ther*. 2024;18:4799–824.
62. Penggunaan Beberapa Jenis Ekstrak Tanaman Beralkaloid terhadap Produk Teh Kombucha P, Nur YM, Indrayati S, Nurmiati dan, Perintis Padang Stik. The Effect of Using Some Types of Extracts Alkaloid Plant on Product of Kombucha Tea). *Jurnal Biologi Universitas Andalas (J Bio UA)*. 2018;6(1):55–62.
63. Nurikasari M, Puspitasari Y, Palupi R, Siwi Y, Surya S, Kediri M.H. Characterization And Analysis Kombucha Tea Antioxidant Activity Based On Long Fermentation As A Beverage Functional. 2017;2(2). Available from: [www.wikikombucha.com](http://www.wikikombucha.com)
64. Sinamo KN, Ginting S, Pratama S. Effect of sugar concentration and fermentation time on secang kombucha drink. In: *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. Institute of Physics; 2022.
65. Maulina AR, Meisya DY, Jannah M, Irdawati, Armiliandi R, Febriana T, et al. Produksi Teh Kombucha Serta Mengetahui Jumlah dan Karakterisasi Bakterinya. *Prosiding Seminar Nasional Biologi [Internet]*. 2023;3:10–7. Available from: <https://semnas.biologi.fmipa.unp.ac.id/index.php/prosiding/article/view/698>
66. Greenwalt CJ, Steinkraus KH, Ledford RA. Kombucha, the Fermented Tea: Microbiology, Composition, and Claimed Health Effects. Vol. 63, *Journal of Food Protection*. 2000.
67. Aloulou A, Hamden K, Elloumi D, Ali MB, Hargafi K, Jaouadi B, et al. Hypoglycemic and antilipidemic properties of kombucha tea in alloxan-

- induced diabetic rats [Internet]. 2012. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/12/63>
68. Naland H. Kombucha; Teh dengan Seribu Khasiat [Internet]. 2025. Available from: [https://books.google.co.id/books/about/Kombucha\\_Teh\\_dengan\\_Seribu\\_Khasiat.html?id=aCDOCgAAQBAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.co.id/books/about/Kombucha_Teh_dengan_Seribu_Khasiat.html?id=aCDOCgAAQBAJ&redir_esc=y)
  69. Antolak H, Piechota D, Kucharska A. Kombucha tea—A double power of bioactive compounds from tea and symbiotic culture of bacteria and yeasts (SCOBY). Vol. 10, Antioxidants. MDPI; 2021.
  70. Diez-Ozaeta I, Astiazaran OJ. Recent advances in Kombucha tea: Microbial consortium, chemical parameters, health implications and biocellulose production. *Int J Food Microbiol.* 2022 Sep;377:109783.
  71. Jayabalan R, Malbaša R V, Lončar ES, Vitas JS, Sathishkumar M. A Review on Kombucha Tea-Microbiology, Composition, Fermentation, Beneficial Effects, Toxicity, and Tea Fungus. *Compr Rev Food Sci Food Saf* [Internet]. 2014 Sep;13:538–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1541-4337.12073>
  72. Anantachoke N, Duangrat R, Sutthiphatkul T, Ochaikul D, Mangmool S. Kombucha Beverages Produced from Fruits, Vegetables, and Plants: A Review on Their Pharmacological Activities and Health Benefits. Vol. 12, *Foods*. MDPI; 2023.
  73. Villarreal-Soto SA, Beaufort S, Bouajila J, Souchard JP, Taillandier P. Understanding Kombucha Tea Fermentation: A Review. Vol. 83, *Journal of Food Science*. Blackwell Publishing Inc.; 2018. p. 580–8.
  74. Bortolomedi BM, Paglarini CS, Brod FCA. Bioactive compounds in kombucha: A review of substrate effect and fermentation conditions. *Food Chem.* 2022 Sep;385:132719.
  75. Jayabalan R, Waisundara VY. Kombucha as a functional beverage. In: *Functional and Medicinal Beverages: Volume 11: The Science of Beverages*. Elsevier; 2019. p. 413–46.
  76. Fluhr JW, Alexis AF, Andriessen A, Ferero Barrios OL, Bjerring P, Foley P, et al. A global perspective on the treatment and maintenance of mature skin using gentle cleansers and moisturizers. Vol. 63, *International Journal of Dermatology*. John Wiley and Sons Inc; 2024. p. 1676–84.
  77. Amin R, Völzer B, Genedy-Kalyoncu M El, Blume-Peytavi U, Kottner J. The prevalence and severity of dry skin and related skin care in older adult residents in institutional long-term care: A cross-sectional study. *Geriatr Nurs (Minneap).* 2023 Nov 1;54:331–40.

78. Ikarashi N, Kawai H, Shinozaki Y, Tabata K, Yoshida R, Nishinaka Y, et al. Magnesium Compounds Increase Aquaporin-3 in Human Epidermal Keratinocyte HaCaT Cells. *Dermatol Ther.* 2023;2023.
79. Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, Kerscher M, Itschert G, Dippel M, et al. Diagnosis and treatment of xerosis cutis – a position paper. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2019 Nov 18;17(S7):3–33.
80. Krubaa P, Yogitha PS. Albino Wistar Rats: Advantages and Limitations in Biomedical Research. *SBV Journal of Basic Clinical and Applied Health Science* [Internet]. 2024 Sep;7:61–5. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/383931607\\_Albino\\_Wistar\\_Rats\\_Advantages\\_and\\_Limitations\\_in\\_Biomedical\\_Research](https://www.researchgate.net/publication/383931607_Albino_Wistar_Rats_Advantages_and_Limitations_in_Biomedical_Research)
81. Hickman DL, Johnson J, Vemulapalli TH, Crisler JR, Shepherd R. Commonly Used Animal Models. In: *Principles of Animal Research for Graduate and Undergraduate Students.* Elsevier Inc.; 2017. p. 117–75.
82. Johnson M. Laboratory Mice and Rats. *Materials and Methods.* 2012 Sep;2.
83. Niczyporuk M. Rat skin as an experimental model in medicine. *Progress in Health Sciences.* 2018 Dec 31;8(2):223–8.
84. Wei JCJ, Edwards GA, Martin DJ, Huang H, Crichton ML, Kendall MAF. Allometric scaling of skin thickness, elasticity, viscoelasticity to mass for micro-medical device translation: From mice, rats, rabbits, pigs to humans. *Sci Rep.* 2017 Dec 1;7(1).
85. Murakami K, Sawada A, Mori T, Sakuyama S, Tokudome Y. Effect of estrogen/progesterone ratio on the differentiation and the barrier function of epidermal keratinocyte and three-dimensional cultured human epidermis. *Life Sci.* 2022 Mar;293:120356.
86. Del Rosso JQ, Kircik LH, SteinGold L, Thiboutot D. Androgens, Androgen Receptors, and the Skin: From the Laboratory to the Clinic With Emphasis on Clinical and Therapeutic Implications. *Journal of Drugs in Dermatology.* 2020;19(3):30–5.
87. Jackson SJ, Andrews N, Ball D, Bellantuono I, Gray J, Hachoumi L, et al. Does age matter? The impact of rodent age on study outcomes. *Lab Anim.* 2017 Apr 1;51(2):160–9.
88. Ghasemi A, Jeddi S, Kashfi K. THE LABORATORY RAT: AGE AND BODY WEIGHT MATTER. Vol. 20, *EXCLI Journal.* Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors; 2021. p. 1431–45.
89. Guo HF, Ali RM, Hamid RA, Zaini AA, Khaza'ai H. Original Article A new model for studying deep partial-thickness burns in rats [Internet]. Vol. 7, *Int J Burn Trauma.* 2017. Available from: [www.IJBT.org](http://www.IJBT.org)

90. Wells MY, Voute H, Bellingard V, Fisch C, Boulifard V, George C, et al. Histomorphology and vascular lesions in dorsal rat skin used as injection sites for a subcutaneous toxicity study. *Toxicol Pathol.* 2010 Feb;38(2):258–66.
91. Okuda M, Yoshiike T, Ogawa H. Detergent-induced epidermal barrier dysfunction and its prevention. *J Dermatol Sci [Internet].* 2002 Sep;30:173–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12443839/#:~:text=Abstract>
92. Szél E, Polyánka H, Szabó K, Hartmann P, Degovics D, Balázs B, et al. Anti-irritant and anti-inflammatory effects of glycerol and xylitol in sodium lauryl sulphate-induced acute irritation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2015 Sep;29:2333–41.
93. Dhruv D. The Study of Sodium Lauryl Sulfate (SLS) Toxicity. 2023;
94. Laavanya D, Shirkole S, Balasubramanian P. Current challenges, applications and future perspectives of SCOBY cellulose of Kombucha fermentation. *J Clean Prod.* 2021 Sep;295:126454.
95. Suharman N, Harmini S, Amalina AN. Review: Diversifikasi Kombucha Sebagai Minuman Fungsional. *Deleted Journal.* 2024 Sep;23–30.
96. Zouboulis CC, Bettoli V. Management of severe acne. Vol. 172, *British Journal of Dermatology.* 2015. p. 27–36.
97. Ikarashi N, Mizukami N, Pei C, Uchino R, Fujisawa I, Fukuda N, et al. Role of cutaneous aquaporins in the development of xeroderma in type 2 diabetes. *Biomedicines.* 2021 Feb 1;9(2):1–14.
98. Liu SH, Zhang J, Zuo YG. Macrophages in inflammatory skin diseases and skin tumors. Vol. 15, *Frontiers in Immunology.* Frontiers Media SA; 2024.
99. Karimi N, Ahmadi V. Aquaporin Channels in Skin Physiology and Aging Pathophysiology: Investigating Their Role in Skin Function and the Hallmarks of Aging. Vol. 13, *Biology.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
100. Wang Z, Wang Q, Zhong W, Liang F, Guo Y, Wang Y, et al. Moisturizing and Antioxidant Effects of Artemisia argyi Essence Liquid in HaCaT Keratinocytes. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 1;24(7).
101. Chylińska N, Maciejczyk M. Hyaluronic Acid and Skin: Its Role in Aging and Wound-Healing Processes. Vol. 11, *Gels.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025.
102. Fujii MY, Okishima A, Ichihata HS, Oka T. Biocompatible topical delivery system of high-molecular-weight hyaluronan into human stratum corneum using magnesium chloride. *Sci Rep.* 2023 Dec 1;13(1).

103. Okuda M, Yoshiike T, Ogawa H. Detergent-induced epidermal barrier dysfunction and its prevention. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2002 Sep;30:173–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12443839/#:~:text=Abstract>
104. Szél E, Polyánka H, Szabó K, Hartmann P, Degovics D, Balázs B, et al. Anti-irritant and anti-inflammatory effects of glycerol and xylitol in sodium lauryl sulphate-induced acute irritation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015 Sep;29:2333–41.
105. Sari F, Nurhadi Illian D, Sylvia Br. Ginting O. Formulasi Krim Minyak Alpukat (Avocado Oil) Dan Efektivitasnya Terhadap Xerosis Pada Tumor Kaki. *Forte Journal*. 2022 Jul 31;2(2):129–36.
106. Kang BC, Kim YE, Kim YJ, Chang MJ, Choi HD, Li K, et al. Optimizing EEMCO guidance for the assessment of dry skin (xerosis) for pharmacies. *Skin Research and Technology*. 2014 Feb;20(1):87–91.
107. Leoty-Okombi S, Gillaizeau F, Leuillet S, Douillard B, Le Fresne-Languille S, Carton T, et al. Effect of Sodium Lauryl Sulfate (SLS) Applied as a Patch on Human Skin Physiology and Its Microbiota. *Cosmetics*. 2021 Jan 6;8(1):6.
108. 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. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 5;23(7):4020.
109. Ikarashi N, Mizukami N, Pei C, Uchino R, Fujisawa I, Fukuda N, et al. Role of Cutaneous Aquaporins in the Development of Xeroderma in Type 2 Diabetes. *Biomedicines*. 2021 Jan 21;9(2):104.
110. Ikarashi N, Mizukami N, Kon R, Kaneko M, Uchino R, Fujisawa I, et al. Study of the Mechanism Underlying the Onset of Diabetic Xeroderma Focusing on an Aquaporin-3 in a Streptozotocin-Induced Diabetic Mouse Model. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 2;20(15):3782.
111. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Granger C, Trullàs C, Jesús-Silva A, Krutmann J. Urea in Dermatology: A Review of its Emollient, Moisturizing, Keratolytic, Skin Barrier Enhancing and Antimicrobial Properties. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Dec 1;11(6):1905–15.
112. Calabrese EJ, Osakabe N, Di Paola R, Siracusa R, Fusco R, D'Amico R, et al. Hormesis defines the limits of lifespan. *Ageing Res Rev*. 2023 Nov;91:102074.
113. Jodynis-Liebert J, Kujawska M. Biphase Dose-Response Induced by Phytochemicals: Experimental Evidence. *J Clin Med*. 2020 Mar 6;9(3):718.

114. Ahmed RF, Hikal MS, Abou-Taleb KA. Biological, chemical and antioxidant activities of different types Kombucha. *Annals of Agricultural Sciences*. 2020 Jun;65(1):35–41.
115. Gaggia F, Baffoni L, Galiano M, Nielsen DS, Jakobsen RR, Castro-Mejía JL, et al. Kombucha Beverage from Green, Black and Rooibos Teas: A Comparative Study Looking at Microbiology, Chemistry and Antioxidant Activity. *Nutrients*. 2018 Dec 20;11(1):1.
116. Zofia NŁ, Aleksandra Z, Tomasz B, Martyna ZD, Magdalena Z, Zofia HB, et al. Effect of Fermentation Time on Antioxidant and Anti-Ageing Properties of Green Coffee Kombucha Ferments. *Molecules*. 2020 Nov 18;25(22):5394.
117. Ziemlewska A, Nizioł-Łukaszewska Z, Bujak T, Zagórska-Dziok M, Wójciak M, Sowa I. Effect of fermentation time on the content of bioactive compounds with cosmetic and dermatological properties in Kombucha Yerba Mate extracts. *Sci Rep*. 2021 Sep 22;11(1):18792.
118. Chylińska N, Maciejczyk M. Hyaluronic Acid and Skin: Its Role in Aging and Wound-Healing Processes. *Gels*. 2025 Apr 9;11(4):281.
119. Evrard C, Lambert de Rouvroit C, Poumay Y. Epidermal Hyaluronan in Barrier Alteration-Related Disease. *Cells*. 2021 Nov 9;10(11):3096.
120. Berdiaki A, Neagu M, Spyridaki I, Kuskov A, Perez S, Nikitovic D. Hyaluronan and Reactive Oxygen Species Signaling—Novel Cues from the Matrix? *Antioxidants*. 2023 Mar 28;12(4):824.
121. Albanova VI, Kalinina O V., Petrova SYu. The use of urea for skin barrier correction. *Vestn Dermatol Venerol*. 2022 Sep 19;98(4):67–75.
122. Lee Seifert C, Gewiss C, Meineke A, Kerob D, Le Floch C, Augustin M. Effects and Patient Benefits of a 10% Urea-Based Moisturizing Lotion on Xerosis in Aging Skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2025 Nov 13;1–7.
123. Danby SG, Brown K, Higgs-Bayliss T, Chittock J, Albenali L, Cork MJ. The Effect of an Emollient Containing Urea, Ceramide NP, and Lactate on Skin Barrier Structure and Function in Older People with Dry Skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2016;29(3):135–47.
124. Ziemlewska A, Zagórska-Dziok M, Nowak A, Muzykiewicz-Szymańska A, Wójciak M, Sowa I, et al. Enhancing the Cosmetic Potential of Aloe Vera Gel by Kombucha-Mediated Fermentation: Phytochemical Analysis and Evaluation of Antioxidant, Anti-Aging and Moisturizing Properties. *Molecules*. 2025 Jul 30;30(15):3192.
125. Ziemlewska A, Nizioł-Łukaszewska Z, Zagórska-Dziok M, Mokrzyńska A, Krupski W, Wójciak M, et al. Anti-Aging, Anti-Inflammatory, and Cytoprotective Properties of Lactobacillus- and Kombucha-Fermented C.

pepo L. Peel and Pulp Extracts with Prototype Skin Toner Development.  
Molecules. 2025 Oct 14;30(20):4082.

