

**PENGARUH KRIM EKSTRAK KOMBUCHA TERHADAP
KADAR MMP-9 DAN IL-6 PADA TIKUS MODEL
*XEROSIS LIKE***

TESIS

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister (S2)



Magister Ilmu Biomedik

Zhenna Vinezha Linda Drestania

MBK. 2424010533

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

HALAMAN PENGESAHAN

TESIS

PENGARUH KRIM EKSTRAK KOMBUCHA TERHADAP

KADAR MMP-9 DAN IL-6 PADA TIKUS MODEL

XEROSIS LIKE

disusun oleh:

Zhenna Vinezha Linda Drestania

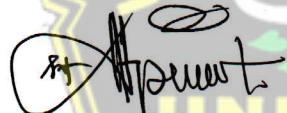
MBK. 2424010533

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 28 Januari 2026
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II



Prof. Dr. Siti Thomas Zulaikhah, SKM.,
M.Kes

Dr. dr. Sri Priyanjini Mulyani, Sp.A

NIK. 210109119

NIK. 210105097

Mengetahui,

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



Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes

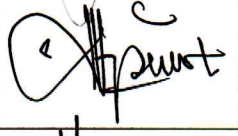
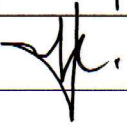
NIK. 210198046

LEMBAR PENGESAHAN DEWAN PENGUJI

Laporan Tesis dengan Judul “PENGARUH KRIM EKSTRAK KOMBUCHA TERHADAP KADAR MMP-9 DAN IL-6 PADA TIKUS MODEL *XEROSIS-LIKE*” ini telah dipertahankan di depan Penguji Sidang Akhir pada:

Hari : Rabu

Tanggal : 28 Januari 2026

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

PERNYATAAN

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

Semarang, Februari 2026

Yang menyatakan,



Zhenna Vinenzha Linda Drestania



RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Zhenna Vinezha Linda Drestania

Tempat tanggal lahir : Malang, 31 Mei 1998

Agama : Islam

Jenis kelamin : Perempuan

Alamat : Desa Margorejo RT 04/RW04, Kecamatan Kerek,
Kabupaten Tuban, Jawa Timur

B. Riwayat Pendidikan

1. TK Dewi Sartika : 2001-2003
2. SD Negeri Margomulyo 2 : 2003-2009
3. SMP Negeri 3 Tuban : 2009-2012
4. SMA Negeri 1 Tuban : 2012-2014
5. S1 Fakultas Kedokteran : 2015-2019
Universitas Muhammadiyah Malang
6. Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran : 2019-2021
Universitas Muhammadiyah Malang
7. S2 Magister Ilmu Biomedis FK Unissula : 2024-sekarang

C. Riwayat Keluarga

Nama Ayah : Basuni, S.Kep., Ners

Nama Ibu : Rr. Dian Agustina Yudhawaty, S.Pd., M.MPd

Nama Anak : Lanambara Dhanoedja Nawasena

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 *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dan *Interleukin-6* (IL-6) Pada Model *Xerosis Like* " ini dengan baik.

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

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

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

5. Dr. dr. Sri Priyantini Mulyani, Sp.A., selaku pembimbing kedua yang telah memberikan banyak masukan, saran, dan waktu dalam proses penyusunan ini.
6. Seluruh Dosen Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang atas ilmu, arahan, dan semangat yang diberikan selama masa perkuliahan.
7. Staf administrasi Program Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang atas bantuan dan dukungan administrasi.
8. 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, 28 Januari 2026

Penulis,

Zhenna Vinenzha Linda Drestani

ABSTRAK

Latar Belakang: *Xerosis* merupakan kondisi kulit kering yang sering disertai gangguan fungsi *barrier* dan inflamasi ringan hingga sedang. Kombucha memiliki kandungan bioaktif seperti polifenol dan antioksidan yang potensial meningkatkan hidrasi kulit dan respons inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh krim ekstrak kombucha terhadap kadar MMP-9 dan IL-6 pada tikus model *xerosis-like*.

Metode: Penelitian eksperimental in vivo dengan rancangan *post-test only control group design*. 30 ekor tikus jantan Wistar dibagi menjadi lima kelompok: kontrol sehat, kontrol negatif, kontrol positif (krim urea 5%), serta krim ekstrak kombucha 10% dan 20%. *Xerosis* diinduksi dengan aplikasi larutan SLS 5% selama 9 hari. Perlakuan topikal diberikan dua kali sehari selama 7 hari. Kadar MMP-9 dan IL-6 pada jaringan kulit diukur menggunakan metode ELISA. Data dianalisis dengan *Shapiro–Wilk*, *Levene*, *Kruskal–Wallis*, dan *Mann–Whitney*.

Hasil: Rerata MMP-9 tertinggi terdapat pada K5 (krim kombucha 20%, $4,39 \pm 0,22$ ng/mL) dan terendah pada K2 (kontrol negatif, $4,03 \pm 0,31$ ng/mL), tanpa perbedaan signifikan ($p > 0,05$), menunjukkan krim kombucha tidak memengaruhi MMP-9 setelah 7 hari. Kadar IL-6 paling tinggi pada K2 (kontrol negatif, $12,91 \pm 0,63$ ng/L) dan terendah pada K1 (kontrol sehat, $11,88 \pm 0,22$ ng/L). Kelompok kombucha (K4 dan K5) berbeda signifikan dibanding kontrol sehat ($p < 0,05$), namun tidak berbeda signifikan dibanding kontrol negatif.

Kesimpulan: Pemberian ekstrak kombucha konsentrasi 10% dan 20% tidak berpengaruh pada kadar MMP-9 tetapi berpengaruh pada kadar IL-6. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan kadar IL-6 antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada tikus model *xerosis-like*.

Kata Kunci: kombucha, MMP-9, IL-6, *xerosis-like*, krim topikal.

ABSTRACT

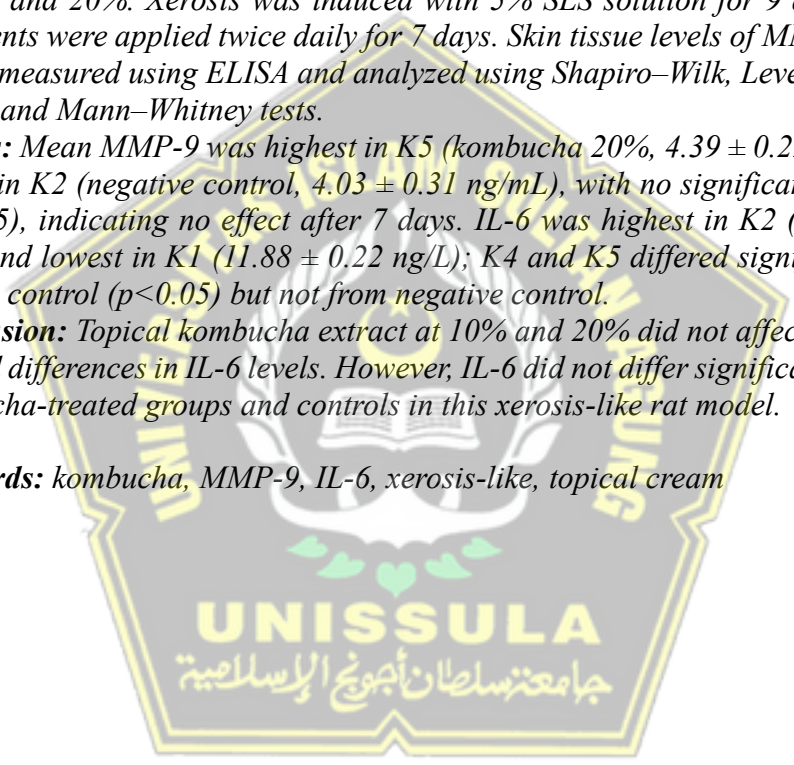
Background: Xerosis is a dry skin condition often associated with impaired barrier function and mild to moderate inflammation. Kombucha contains bioactive compounds such as polyphenols and antioxidants, which may improve skin hydration and modulate inflammatory responses. This study aimed to evaluate the effect of kombucha extract cream on MMP-9 and IL-6 levels in a xerosis-like rat model.

Methods: An in vivo experimental study with a post-test only control group design was conducted on 30 male Wistar rats, divided into five groups: healthy control, negative control, positive control (5% urea cream), and kombucha extract creams at 10% and 20%. Xerosis was induced with 5% SLS solution for 9 days. Topical treatments were applied twice daily for 7 days. Skin tissue levels of MMP-9 and IL-6 were measured using ELISA and analyzed using Shapiro–Wilk, Levene, Kruskal–Wallis, and Mann–Whitney tests.

Results: Mean MMP-9 was highest in K5 (kombucha 20%, 4.39 ± 0.22 ng/mL) and lowest in K2 (negative control, 4.03 ± 0.31 ng/mL), with no significant differences ($p > 0.05$), indicating no effect after 7 days. IL-6 was highest in K2 (12.91 ± 0.63 ng/L) and lowest in K1 (11.88 ± 0.22 ng/L); K4 and K5 differed significantly from healthy control ($p < 0.05$) but not from negative control.

Conclusion: Topical kombucha extract at 10% and 20% did not affect MMP-9 but showed differences in IL-6 levels. However, IL-6 did not differ significantly between kombucha-treated groups and controls in this xerosis-like rat model.

Keywords: kombucha, MMP-9, IL-6, xerosis-like, topical cream



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
RIWAYAT HIDUP	iii
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK.....	viii
<i>ABSTRACT</i>	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR SINGKATAN	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Originalitas Penelitian.....	5
1.5. Manfaat Penelitian	8
1.5.1. Manfaat Teoritis	8
1.5.2. Manfaat Praktis	8
BAB II.....	9
TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. <i>Matrix Metalloproteinase</i> (MMP).....	9
2.1.1. Definisi MMP	9
2.1.2. Klasifikasi <i>Matrix Metalloproteinase-9</i> (MMP).....	11
2.1.3. Struktur, Fungsi, dan Regulasi MMP-9	11
2.1.4. Faktor-faktor yang Mempengaruhi MMP-9	15
2.2. Interleukin 6 (IL-6)	17
2.2.1. Peran <i>Interleukin-6</i> (IL-6)	18

2.2.2.	Mekanisme kerja molekuler <i>Interleukin-6</i>	19
2.2.3.	Faktor-faktor yang Mempengaruhi IL-6	23
2.3.	Kombucha	25
2.3.1.	Definisi dan Epidemiolog	25
2.3.2.	Komposisi Mikroba & Senyawa Bioaktif.....	27
2.3.3.	Proses Fermentasi & Faktor yang Mempengaruhi.....	29
2.3.4.	Aplikasi Kulit/Kosmetika & Bahan Turunan.....	29
2.3.5.	Pengaruh Kombucha terhadap Regulasi MMP-9 dan IL-6.....	30
2.4.	Xerosis cutis	31
2.4.1.	Definisi dan Epidemiologi	31
2.4.2.	Patofisiologi dan Faktor Pemicu	32
2.4.3.	Terapi Umum	33
2.4.4.	Inovasi Terapi Topikal	33
BAB III		35
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS		35
3.1.	Kerangka Teori.....	35
3.2.	Kerangka Konsep	39
3.3.	Hipotesis Penelitian.....	39
BAB IV		40
METODE PENELITIAN		40
4.1.	Rancangan Penelitian	40
4.2.	Populasi dan Sampel	41
4.2.1.	Populasi dan Sampel	41
4.2.2.	Besar Sampel.....	42
4.2.3.	Cara Pengambilan Sampel Penelitian	43
4.2.4.	Kriteria Inklusi	43
4.2.5.	Kriteria Eksklusi.....	43
4.2.6.	Drop Out	43
4.3.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	44
4.3.1.	Variabel Prakondisi	44
4.3.2.	Variabel Bebas	44
4.3.3.	Variabel Terikat	44
4.3.4.	Definisi Operasional.....	44
4.4.	Alat dan Bahan Penelitian	46

4.5.	Prosedur Penelitian.....	47
4.5.1	Cara Pembuatan Ekstrak Kombucha.....	47
4.5.2.	Cara Pembuatan Basis Krim	49
4.5.3.	Cara Pembuatan Krim Ekstrak Kombucha Konsentrasi 10% dan 20% 49	
4.5.4.	Penetapan Konsentrasi	51
4.5.5.	Pembagian Kelompok	52
4.5.6.	Induksi Xerosis pada Tikus Wistar	52
4.5.7	Penelitian Pendahuluan	53
4.5.8	Pengukuran Kadar MMP-9 dan IL-6	57
4.6	Alur Penelitian	59
4.7	Tempat dan Waktu Penelitian	60
4.8	Analisis Data	60
BAB V	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	61
5.1	Hasil Penelitian	61
5.1.1	Gambaran Makroskopis <i>Xerosis-Like</i> pada Model Hewan.....	62
5.1.2	Hasil Analisis Kadar MMP-9.....	66
5.1.3	Hasil Analisis Kadar IL-6	68
5.2	Pembahasan.....	71
BAB VI	KESIMPULAN DAN SARAN	78
6.1	Kesimpulan	78
6.2	Saran.....	78
DAFTAR PUSTAKA		80
LAMPIRAN		99

DAFTAR SINGKATAN

AGE-	: <i>Advanced Glycation End-products – Receptor for Advanced</i>
RAGE	<i>Glycation End-products</i>
AP-1	: <i>Activator Protein-1</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
CoA	: <i>Certificate of Analysis</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EGCG	: <i>Epigallocatechin Gallate</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
GC	: <i>Gas Chromatography</i>
HE	: <i>Hematoxylin and Eosin</i>
HIF-1 α	: <i>Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha</i>
HPLC	: <i>High-Performance Liquid Chromatography</i>
IBL	: <i>Integrated Biomedical Laboratory</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1 Beta</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
JAK-STAT	: <i>Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal Kinase</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinases</i>
MMP-2	: <i>Matrix Metalloproteinase-2</i>
MMP-9	: <i>Matrix Metalloproteinase-9</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa-B</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffered Saline</i>
RSCM	: <i>Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SCOBY	: <i>Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast</i>
SLS	: <i>Sodium Lauryl Sulfate</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TEA	: <i>Triethanolamine</i>
TEWL	: <i>Transepidermal Water Loss</i>

TLR : *Toll-Like Receptor*
TNF- α : *Tumor Necrosis Factor Alpha*
VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*
WHO : *World Health Organization*



DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian.....	5
Tabel 4.1 Formulasi Krim Ekstrak Kombucha	50
Tabel 4.2 Hasil Pemeriksaan Histopatologi	54
Tabel 5.1 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar MMP-9 dan Uji <i>Kruskal-Wallis</i>	66
Tabel 5.2 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar IL-6 dan Uji <i>Kruskal-Wallis</i>	68
Tabel 5.3 Hasil Uji <i>Post Hoc Mann-Whitney</i> setelah Perlakuan terhadap rata-rata kadar IL-6.....	70

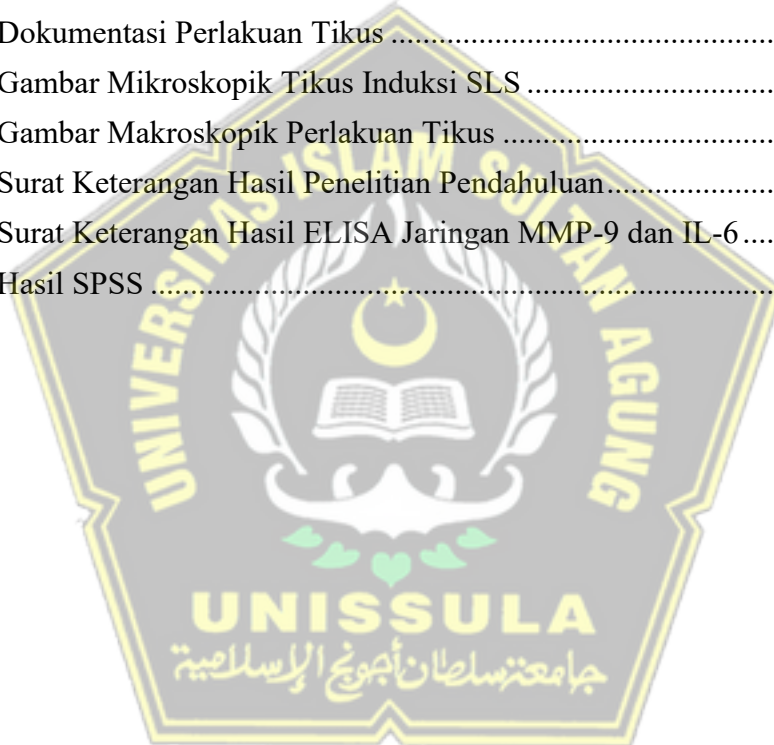


DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Fungsi Seluler MMP selama perkembangan dan fisiologis normal..	10
Gambar 2.2 Struktur MMP-9 (Gelatinase B).....	13
Gambar 2.3 Reseptor IL-6.....	21
Gambar 2.4 Mekanisme IL-6 dalam Peradangan dan Perbaikan Jaringan	22
Gambar 2.5 Mekanisme Kerja IL-6	23
Gambar 2.6 Kombucha	26
Gambar 3.1 Kerangka Teori.....	38
Gambar 3.2 Kerangka Konsep	39
Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian	40
Gambar 4.2 Hasil pengamatan mikroskopis jaringan kulit dengan pewarnaan Hematoksin–Eosin (HE) pada perbesaran 100×. (I) Kelompok sehat, epitel squamous berlapis normal tanpa ekskoriiasi dan tanpa infiltrasi sel radang. (II) Kelompok perlakuan 7 hari, epitel squamous berlapis dengan ekskoriiasi dan infiltrasi sel radang sedang. (III) Kelompok perlakuan 14 hari, epitel squamous berlapis dengan ekskoriiasi dan infiltrasi sel radang ringan. (IV) Kelompok perlakuan 14 hari dengan provokasi SLS 0,5%, epitel squamous berlapis dengan ekskoriiasi serta infiltrasi sel radang ringan–sedang.....	56
Gambar 4.4 Alur Penelitian.....	59
Gambar 5.1 Hasil Validasi Xerosis <i>Like</i> Makroskopis Hari ke-0 (H0) dan Hari ke-9 (H9) pada Model Xerosis Antar Kelompok Penelitian. (K1: Tikus sehat, K2: Kontrol negatif, K3: Kontrol positif, K4: Krim ekstrak kombucha 10%, K5: Krim ekstrak kombucha 20%).....	634
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%).	66
Gambar 5.3 Rata-rata Kadar MMP-9.....	667
Gambar 5.4 Rata-rata Kadar IL-6	69

DAFTAR LAMPIRAN

1. Ethical Clearance	99
2. Surat Keterangan Hewan.....	100
3. Surat Hewan Coba.....	101
4. CoA dan MSDS Ekstrak Kombucha.....	102
5. CoA dan MSDS SLS.....	110
6. Alat dan Bahan yang Digunakan untuk Perlakuan Tikus	129
7. Dokumentasi Perlakuan Tikus	130
8. Gambar Mikroskopik Tikus Induksi SLS	131
9. Gambar Makroskopik Perlakuan Tikus	136
10. Surat Keterangan Hasil Penelitian Pendahuluan.....	141
11. Surat Keterangan Hasil ELISA Jaringan MMP-9 dan IL-6.....	142
12. Hasil SPSS	143



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Xerosis cutis adalah kondisi kulit kering akibat berkurangnya kadar lipid pelindung dan kelembapan di epidermis.¹ Kehilangan lapisan lipid pada stratum korneum membuat kulit kehilangan kelembapan alaminya sehingga tampak kering, kasar, dan mudah pecah-pecah. Kulit yang kering ini menjadi lebih rentan terhadap iritasi, menimbulkan rasa gatal (pruritus) dan mengaktifkan respon peradangan lokal. Kekeringan epidermis yang parah kemudian memicu pelepasan mediator inflamasi, misalnya, gangguan penghalang kulit telah terbukti meningkatkan ekspresi IL-6 oleh keratinosit.² Keratinosit juga mensekresikan MMP-9 yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler serta memperparah peradangan kulit.³ Kadar IL-6 dan MMP-9 yang meningkat tersebut selanjutnya memperburuk kerusakan penghalang kulit dan menghambat regenerasi epidermis. Penanganan yang paling umum adalah penggunaan pelembap, yang berfungsi meningkatkan hidrasi, membuat tekstur kulit lebih lembut, serta mengurangi kekeringan. Produk sintetis tidak lepas dari keterbatasan. Risiko iritasi dan alergi dapat muncul pada sebagian individu, bahkan sebuah studi menunjukkan bahwa berbagai bahan dalam pelembap memiliki potensi menyebabkan dermatitis kontak iritan maupun alergik. Ini menandakan bahwa tidak semua formula sintetis cocok untuk semua pengguna.⁴ Kondisi ini menegaskan perlunya

alternatif berbasis bahan alami yang lebih aman sekaligus memiliki potensi antiinflamasi dan regeneratif.

Penelitian mengenai prevalensi kulit kering menunjukkan variasi global yang signifikan, dengan angka kejadian yang diperkirakan berkisar antara 29% hingga 85%.⁵ Beberapa studi mengidentifikasi prevalensi *xerosis cutis* mencapai 53%, dengan distribusi yang hampir merata antara pria dan wanita.⁶ Kondisi *xerosis cutis* ditandai dengan terganggunya fungsi pelindung epidermis sehingga terjadi peningkatan *transepidermal water loss* (TEWL) dan pruritus intens yang dapat mengganggu kualitas tidur serta aktivitas harian, bila tidak ditangani, *xerosis cutis* dapat berkembang menjadi pengelupasan, terbentuknya fissura, dermatitis, serta meningkatkan risiko superinfeksi.⁷ Hiperkeratosis akibat garukan berulang memperparah disfungsi sawar kulit dan memperlambat penyembuhan.⁸ Kekeringan dan kerusakan penghalang epidermis memicu aktivasi mediator inflamasi, termasuk peningkatan ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 oleh keratinosit dan peningkatan aktivitas enzim proteolitik gelatinase (MMP-9) yang berkontribusi pada degradasi matriks ekstraseluler dan kerusakan lebih lanjut pada barrier kulit, fenomena yang selanjutnya menghambat proses regenerasi epidermis dan perbaikan luka.^{9 10} MMP-9 dan IL-6 secara langsung mencerminkan kerusakan matriks ekstraseluler dan peradangan lokal, serta secara spesifik menunjukkan degradasi kolagen dan elastin sekaligus gangguan integritas barrier epidermis pada kulit xerosis. Intervensi topikal yang bersifat fisiologis diperlukan dengan fokus pemulihan lapisan lipid dan kontrol inflamasi lokal, termasuk menekan

jalur yang memediasi IL-6 dan aktivitas MMP-9 untuk mencegah komplikasi dan memulihkan integritas barier kulit.

Kombucha adalah minuman fermentasi yang dibuat dari teh menggunakan kultur simbiotik bakteri dan ragi (*Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast* atau SCOBY). Proses fermentasi ini menghasilkan berbagai senyawa bioaktif, seperti asam organik, polifenol, dan eksopolisakarida, yang diketahui memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, serta antibakteri. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kombucha dapat menghambat fungsi tertentu dari sel kanker melalui penekanan IL-8, VEGF, COX-2, HIF-1 α , MMP-2, dan MMP-9, yang mengarah pada apoptosis.¹¹ Ekstrak kombucha diketahui mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi menghambat ekspresi IL-6 dan MMP-9, yang berperan dalam proses inflamasi dan degradasi matriks ekstraseluler.¹¹ MMP-9 adalah enzim proteolitik yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler, khususnya kolagen tipe IV, yang penting untuk struktur dan fungsi kulit. Peningkatan kadar MMP-9 sering dikaitkan dengan kondisi inflamasi dan kerusakan jaringan, yang dapat memperburuk kondisi kulit kering dan mempercepat penuaan kulit.¹¹ IL-6 adalah sitokin proinflamasi yang berperan dalam respons imun dan inflamasi, serta dapat merangsang produksi MMP-9. Penelitian menunjukkan bahwa IL-6 dapat menginduksi ekspresi MMP-9 pada makrofag melalui mekanisme yang melibatkan jalur MAPK(erk1/2) dan JAK-STAT,¹² meskipun demikian, penelitian yang mengevaluasi efek topikal krim kombucha terhadap kadar MMP-9 dan IL-6 pada model *xerosis cutis* masih sangat terbatas.

Sejumlah penelitian telah membuktikan potensi kombucha dalam mendukung kesehatan kulit melalui kandungan probiotik dan antioksidannya. Dosis 10% dan 20% ekstrak Kombucha digunakan berdasarkan pertimbangan bahwa konsentrasi ini memiliki potensi yang optimal dalam mengurangi peradangan dan memperbaiki fungsi sawar kulit. Pemilihan durasi dan dosis ini menawarkan pendekatan baru untuk mengeksplorasi efek Kombucha dalam terapi topikal untuk kondisi xerosis, yang belum banyak dieksplorasi dalam penelitian sebelumnya.¹³ Namun, kajian yang secara khusus meneliti efek krim ekstrak kombucha terhadap kadar *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) dan *interleukin-6* (IL-6) pada kondisi *xerosis cutis* masih sangat terbatas. Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi sejauh mana aplikasi topikal krim ekstrak kombucha dapat memengaruhi kadar MMP-9 dan IL-6 pada model kulit *xerosis cutis*, serta implikasinya terhadap perbaikan hidrasi kulit dan fungsi penghalang kulit.

1.2. Rumusan Masalah

Adakah pengaruh pemberian krim ekstrak kombucha terhadap kadar Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) dan Interleukin-6 (IL-6) 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 *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dan *Interleukin-6* (IL-6) pada tikus model *xerosis like*

1.3.2. Tujuan Khusus

Penelitian ini bertujuan khusus antara lain :

1. Menganalisis pengaruh krim ekstrak kombucha terhadap kadar *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) pada tikus model *xerosis like*
2. Menganalisis pengaruh krim ekstrak kombucha terhadap kadar *Interleukin-6* (IL-6) pada tikus model *xerosis like*
3. Menganalisis perbedaan kadar MMP-9 dan IL-6 antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada kulit tikus model *xerosis like*.

1.4. Originalitas Penelitian

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian

No	Peneliti	Judul	Metode	Hasil
1.	Hiramoto <i>et al.</i> , 2023. ¹⁴	<i>AGE/Macrophage/TNF-α Pathway in Diabetic Mice.</i>	In vivo (tikus diabetik KK-Ay)	Proses AGE–RAGE memacu makrofag dan TNF- α → kolagen ↓ → xerosis memburuk seiring penuaan dan diabetes.
2	Hsieh <i>et al.</i> , 2021. ¹⁵	<i>Efficacy of the Kombucha Beverage Derived from Green, Black, and Pu'er Teas on Chemical Profile and Antioxidant Activity</i>	In vitro (analisis kimia & antioksidan pada sampel kombucha)	Hasil menunjukkan bahwa jenis teh mempengaruhi potensi antioksidan dan profil kimia. Fermentasi meningkatkan kandungan polifenol, melambat seiring waktu.

3	Semenčić <i>Spectrofluorimetric Analysis of Riboflavin Content during Kombucha Fermentation</i> <i>et al.</i> , 2024. ¹⁶	In vitro (analisis spektrofotometri selama fermentasi)	Hasil menunjukkan bahwa Kandungan riboflavin dalam kombucha selama 10 hari fermentasi berkisar antara $7,6 \times 10^{-8}$ hingga $3,3 \times 10^{-7}$ mol dm^{-3} , yang lebih rendah dibandingkan klaim umum bahwa kombucha kaya akan vitamin B2.
4	Ziemlewska <i>Apiaceae Bioferments Obtained by Fermentation with Kombucha as an Important Source of Active Substances for Skin Care</i> <i>et al.</i> , 2025. ¹⁷	In vitro (analisis sitokin pada bioferment)	Fermentasi kombucha efektif menurunkan kadar IL-1 β dan IL-6 (sitokin pro-inflamasi). Lebih jauh, fermentasi kombucha pada akar seledri dan wortel (fermentasi 10 d dan 20 d) meningkatkan aktivitas IL-10 (sitokin anti-inflamasi) hingga sekitar 2,37–2,38 kali level kontrol. Hasil ini menunjukkan kombucha ferments berpotensi menguatkan respons anti-inflamasi kulit melalui induksi IL-10.
5	Ziemlewska <i>Assessment of Cosmetic and Dermatological Properties and Safety of Use of Model Skin Tonics with Kombucha-Fermented Red Berry Extracts</i> <i>et al.</i> , 2022. ¹⁸	In vitro + uji kosmetik pada manusia (uji klinis non-invasif)	Fermentasi kombucha meningkatkan kandungan polifenol, aktivitas antioksidan, dan menurunkan transepidermal water loss (TEWL).
6	Sales <i>Intracellular Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects and Bioactive Profiles of Coffee Cascara and Black Tea Kombucha Beverage</i> <i>et al.</i> , 2023. ¹⁹	In vitro (uji sel HK-2 dan RAW 264.7)	- Semua sampel menurunkan ROS intracellular rata rata 41% dan uric acid 10–55% in HK 2 - Menekan NO 81–90% pada RAW 264.7 - Fermentasi meningkatkan total chlorogenic acids hingga +98% (cascara) dan +30% (black tea)

7	Jakubcz <i>Kombucha as a yk et al., Potential Active 2024.</i> ²⁰	<i>Ingredient in Cosmetics: An Ex Vivo Skin Permeation Study.</i>	Ex vivo (permeasi kulit menggunakan Franz diffusion cell)	Kombucha menunjukkan aktivitas antioksidan tinggi dan penetrasi senyawa bioaktif seperti asam galat dan kafein ke dalam kulit.
8	Febia Sari et al., 2022. ²¹	<i>Formulasi krim minyak alpukat (Avocado oil) dan efektivitasnya terhadap xerosis pada tumit kaki..</i>	Uji klinis pada manusia (topikal, non-invasif)	Krim homogen dan stabil; tidak menimbulkan iritasi; krim 20% memberikan perbaikan xerosis paling baik di antara formula; sediaan komersial (mengandung humektan) lebih efektif secara klinis.
9	Rajaei et al., 2022 ¹³	<i>Clinical and histopathological effects of ointment prepared from kombucha floating cellulose layer on wound healing and the activity of matrix metalloproteinase 1 in diabetic rats</i>	In vivo (tikus diabetes, penyembuhan luka)	Salep dengan konsentrasi 10% dan 20% diterapkan secara topikal pada luka selama 14 hari. Hasil histopatologis menunjukkan peningkatan migrasi fibroblas, penurunan inflamasi, dan peningkatan ekspresi MMP-1, yang berkontribusi pada proses penyembuhan luka. Studi ini memberikan bukti bahwa aplikasi topikal Kombucha dapat mempercepat penyembuhan luka pada model tikus dalam periode 14 hari.

Berdasarkan Tabel 1.1, berbagai studi melaporkan potensi kombucha sebagai antioksidan dan antiinflamasi, namun sebagian besar dilakukan in vitro, ex vivo, atau melalui konsumsi oral sehingga belum mengevaluasi aplikasi topikal pada kulit xerosis dan pengaruhnya terhadap biomarker seperti MMP-9 dan IL-6. Penelitian terdahulu menemukan temuan tentang jalur AGE–RAGE, komposisi bioaktif, penurunan sitokin, penurunan TEWL, dan permeasi kulit, tetapi belum menguji krim kombucha topikal terhadap biomarker inflamasi atau degradasi

matriks. Penelitian ini original karena melakukan uji *in vivo* krim ekstrak kombucha topikal pada model xerosis-like dan mengukur MMP-9 serta IL-6, sehingga memberi bukti baru untuk pengembangan terapi topikal alami berbasis fermentasi.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis yang terdapat dari penelitian ini adalah adanya informasi mengenai pengaruh pemberian krim ekstrak kombucha (*Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast*) terhadap kadar Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) dan Interleukin-6 (IL-6) pada tikus model xerosis *like*.

1.5.2. Manfaat Praktis

1. Formulasi krim berbahan dasar ekstrak Kombucha menawarkan pilihan perawatan kulit yang bersifat alami, terjangkau, dan ramah lingkungan, sekaligus membuka peluang pengembangan usaha lokal dalam pengolahan bahan herbal serta produksi kosmetik berbasis fermentasi.
2. Krim yang mengandung ekstrak Kombucha dapat digunakan sebagai produk perawatan kulit yang berperan dalam menunjang proses regenerasi jaringan dan mengatasi kerusakan kulit pada kondisi xerosis.
3. Produk ini juga berpotensi direkomendasikan sebagai terapi topikal untuk memperbaiki kondisi kulit xerosis, mempercepat proses penyembuhan, serta meredakan gejala kerusakan seperti kemerahan dan iritasi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Matrix Metalloproteinase* (MMP)

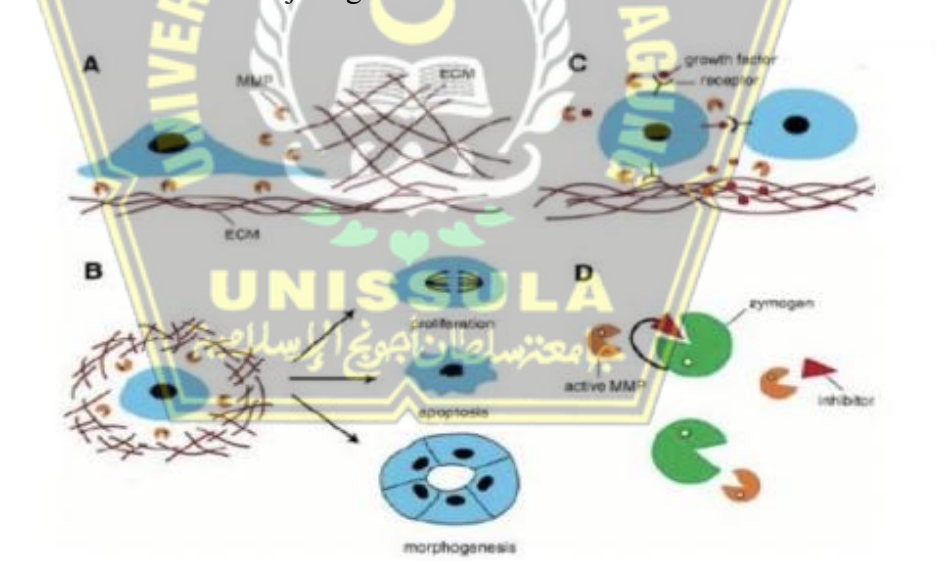
2.1.1. Definisi MMP

Matrix Metalloproteinase (MMP) merupakan sekelompok enzim yang berperan dalam menguraikan berbagai komponen matriks ekstraseluler, seperti kolagen, elastin, fibronectin, laminin, dan proteoglikan. Ketidakseimbangan dalam proses remodeling matriks ekstraseluler dapat memicu pertumbuhan serta penyebaran sel, yang berkontribusi terhadap perkembangan jaringan.²² Aktivitas katalitik MMP bergantung pada keberadaan ion Zn^{2+} dan Ca^{2+} sebagai kofaktor di dalam situs katalitik enzim. Zn^{2+} berperan utama, sehingga MMP dikategorikan sebagai endopeptidase yang bergantung pada seng dan terikat membran. Secara fisiologis, MMP berkontribusi dalam berbagai proses, termasuk regenerasi, remodeling jaringan, embriogenesis, angiogenesis, serta penyembuhan luka.²³

Peningkatan ekspresi dan aktivasi MMP dipicu oleh pembentukan ROS, yang kemudian mengatur ekspresi MMP, termasuk MMP-1, MMP-3, MMP-9, dan MMP-13, melalui interaksi dengan faktor transkripsi AP-1. Selain itu, sitokin proinflamasi turut memperkuat regulasi MMP, yang berujung pada penurunan elastin serta kolagen dalam dermis. Peningkatan aktivitas MMP ini menyebabkan degradasi matriks ekstraseluler (ECM),

berkurangnya produksi kolagen, serta penurunan biosintesis prokolagen, sehingga berkontribusi terhadap kerusakan jaringan kulit.²⁴

Gambar 2.1 memperlihatkan bagaimana MMP berperan dalam dinamika matriks ekstraseluler (ECM) dan proses seluler yang menyertainya. Melalui aktivitasnya, MMP membantu mengatur pembentukan ulang ECM, memediasi komunikasi antar sel melalui pemrosesan faktor pertumbuhan, serta mempengaruhi respons sel seperti proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis. Mekanisme aktivasi dan pengendalian enzimatis yang digambarkan menekankan pentingnya keseimbangan aktivitas MMP untuk mempertahankan kondisi fisiologis normal dan stabilitas jaringan.



Gambar 2.1 Fungsi Seluler MMP selama perkembangan dan fisiologis normal²⁵

Dalam keadaan fisiologis, ECM berfungsi secara optimal ketika terdapat keseimbangan antara tingginya sintesis kolagen dan rendahnya aktivitas MMP, sehingga menjaga stabilitas jaringan serta mendukung

proses regenerasi. Namun, paparan akut *Reactive Oxygen Species* (ROS) dapat mengaktifkan MMP, yang kemudian merusak struktur ECM dengan memecah komponennya. Kondisi ini menyebabkan berkurangnya sintesis kolagen dan menurunnya kemampuan ECM dalam memperbaiki jaringan. Jika paparan ROS terjadi secara kronis, degradasi ECM semakin parah, ditandai dengan penurunan produksi kolagen (*hypocollagenesis*) dan peningkatan aktivitas MMP. Akibatnya, fungsi ECM terganggu, yang dapat menghambat regenerasi jaringan dan memperburuk inflamasi.²⁶

2.1.2. Klasifikasi *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP)

Hingga saat ini, keluarga MMP mencakup lebih dari 20 anggota yang diklasifikasikan berdasarkan struktur molekulnya. Secara umum, MMP dapat dikelompokkan ke dalam lima subkategori utama berdasarkan spesifisitas terhadap substratnya, yaitu:²⁷

1. Collagenase (MMP-1, 8 dan 13)
2. Gelatinase (MMP-2 dan -9)
3. Stromelysin (MMP-3, 10, 11 dan 19)
4. Matrilysin (MMP-7, 12, 18)
5. MMP yang terikat pada membran, dikenal sebagai *membrane-bound* MMP (MT-MMP-1 dan -4).

2.1.3. Struktur, Fungsi, dan Regulasi MMP-9

Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), atau dikenal sebagai gelatinase B, adalah enzim dari keluarga matriks metalloproteinase yang berperan penting dalam pemecahan matriks ekstraseluler (ECM). MMP-9 terutama

mendegradasi kolagen tipe IV, komponen utama membran basal, serta elastin. Aktivitas enzim ini berkontribusi dalam berbagai proses fisiologis dan patologis, seperti perombakan jaringan, penyembuhan luka, dan respons inflamasi. Peningkatan ekspresi MMP-9 sering kali dipicu oleh stres oksidatif dan proses inflamasi, terutama melalui aktivasi jalur sinyal inflamasi seperti *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) dan *Nuclear Factor Kappa B* (NF- κ B). Aktivasi jalur ini memperkuat ekspresi MMP-9, yang selanjutnya memicu degradasi protein struktural di kulit. Akibatnya, elastisitas dan integritas jaringan menurun, memperlambat proses regenerasi serta berkontribusi terhadap kerusakan kulit.²⁸

Sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi, seperti leptin dan adiponektin, berperan dalam mengatur aktivitas MMP yang berhubungan dengan proses inflamasi dan remodeling jaringan. Leptin diketahui merangsang ekspresi MMP-2, MMP-9, dan *Tissue Inhibitor of Metalloproteinases* (TIMP)-1 pada sel manusia, yang dapat meningkatkan degradasi matriks ekstraseluler (ECM) dan memperburuk inflamasi. Sebaliknya, adiponektin memiliki efek protektif dengan meningkatkan ekspresi TIMP secara selektif, yang membantu menghambat aktivitas MMP dan menjaga integritas ECM. Ketidakseimbangan antara sitokin ini dapat memengaruhi proses inflamasi dan *remodeling* jaringan, di mana peningkatan MMP-9 berkontribusi terhadap degradasi kolagen dan elastin, sehingga mengganggu struktur jaringan. Regulasi MMP oleh sitokin ini

menegaskan bahwa faktor inflamasi memiliki peran penting dalam dinamika ECM dan keseimbangan jaringan kulit.²⁹

Struktur domain MMP-9 yang terdiri atas signal peptide, pro-domain, pusat katalitik yang bergantung pada ion Zn^{2+} , serta domain hemopexin dan *fibronectin repeat*, yang berperan dalam pengenalan substrat, terlihat pada Gambar 2.2. Susunan struktural ini memungkinkan MMP-9 berinteraksi dengan komponen ECM seperti kolagen tipe IV dan elastin, sehingga mendukung fungsi utamanya dalam proses degradasi matriks dan remodeling jaringan.



MMP-9 berperan penting dalam degradasi matriks ekstraseluler, khususnya kolagen dan elastin. Aktivitas MMP-9 meningkat pada kondisi stres oksidatif dan peradangan kulit, termasuk pada xerosis, yang berkontribusi terhadap kerusakan barrier epidermis. Selain berperan dalam degradasi matriks, MMP-9 juga memengaruhi kekuatan tight junction, yaitu struktur protein yang menjaga kohesi antar sel keratinosit di lapisan epidermis, sehingga regulasi MMP-9 penting untuk mempertahankan integritas barrier kulit. Peningkatan aktivitas MMP-9 dapat melemahkan

tight junction, meningkatkan permeabilitas epidermis, dan memicu kehilangan air trans-epidermal yang berlebihan.³¹

Selain MMP-9, protein struktural seperti filaggrin, loricrin, dan involucrin memainkan peran penting dalam proliferasi stratum korneum dan pemeliharaan sawar kulit. Filaggrin berfungsi dalam agregasi filamen keratin sehingga membentuk lapisan pelindung yang kompak, loricrin berperan dalam pembentukan *cornified envelope*, dan involucrin berfungsi sebagai protein *cross-linking* yang memperkuat barrier epidermis. Penurunan ekspresi protein-protein ini berkaitan dengan gangguan fungsi pelindung kulit, meningkatkan kerentanan terhadap iritan, alergen, dan kehilangan kelembapan.^{32,33}

Interaksi antara MMP-9 dan protein sawar kulit menunjukkan hubungan langsung antara degradasi matriks ekstraseluler, kerusakan *tight junction*, dan gangguan proliferasi stratum korneum. Studi yang menekankan biomarker MMP-9 dan hubungannya dengan filaggrin, loricrin, dan involucrin memberikan pemahaman yang lebih spesifik mengenai mekanisme kerusakan barrier pada xerosis dan menyoroti target potensial untuk intervensi topikal, seperti penggunaan krim yang mengandung senyawa anti-inflamasi dan antioksidan untuk menekan aktivitas MMP-9 sekaligus mendukung ekspresi protein sawar kulit.^{31,34}

Pendekatan ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang lebih banyak menilai biomarker inflamasi umum seperti TNF- α , karena menekankan aspek struktural dan fungsional barrier epidermis secara

langsung. Dengan fokus pada MMP-9 dan protein sawar kulit, penelitian memberikan penilaian yang lebih komprehensif terhadap integritas barrier, regulasi proliferasi stratum korneum, dan perlindungan kulit terhadap xerosis.

2.1.4. Faktor-faktor yang Mempengaruhi MMP-9

Kadar *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dalam tubuh dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik yang berasal dari lingkungan mikro seperti peradangan maupun faktor internal seperti stres oksidatif, hormon, dan faktor genetik. Kadar MMP-9 sering kali digunakan sebagai biomarker dalam berbagai kondisi patologis, termasuk penyakit inflamasi, kanker, dan gangguan kardiovaskular. Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar MMP-9 dapat dibagi menjadi beberapa kategori utama: pengaruh genetik, pengaruh lingkungan (termasuk faktor inflamasi dan stres oksidatif), serta regulasi hormonal.

1. Inflamasi dan Sitokin Proinflamasi

Kadar MMP-9 sangat dipengaruhi oleh kondisi inflamasi. Sitokin proinflamasi, seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, dapat meningkatkan produksi dan sekresi MMP-9 dari berbagai jenis sel, termasuk sel-sel imun dan endotelial. Misalnya, TNF- α diketahui dapat merangsang ekspresi MMP-9 dalam sel monosit dan makrofag, yang berperan dalam remodeling jaringan selama peradangan dan kerusakan jaringan.³⁵

2. Stres Oksidatif

Stres oksidatif adalah kondisi di mana produksi ROS meningkat dan melampaui kemampuan sistem antioksidan untuk menetralkannya. Peningkatan ROS berkontribusi pada peningkatan kadar MMP-9. Pada pasien dengan diabetes melitus, stres oksidatif yang tinggi akibat hiperglikemia kronis dapat merangsang produksi MMP-9, yang kemudian berperan dalam kerusakan pembuluh darah dan perkembangan komplikasi vaskular.³⁶

3. Faktor Hormon

Hormon juga memainkan peran penting dalam regulasi kadar MMP-9. Sebagai contoh, pada wanita, kadar MMP-9 dapat dipengaruhi oleh fluktuasi hormon selama siklus menstruasi, serta perubahan hormonal selama kehamilan. Hormon prolaktin, yang terlibat dalam proses menyusui, juga telah dikaitkan dengan peningkatan kadar MMP-9 dalam serum. Selain itu, hormon estrogen yang berfungsi sebagai regulator homeostasis pembuluh darah, dapat memodulasi aktivitas MMP-9 pada wanita yang memasuki menopause, berpotensi meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular.^{37,38}

4. Polimorfisme Genetik

Beberapa studi menunjukkan bahwa variasi dalam gen pengkode MMP-9, terutama pada wilayah promotor gen, dapat mempengaruhi kadar MMP-9 dalam tubuh. Polimorfisme -1562 C/T pada promotor MMP-9 telah dikaitkan dengan peningkatan kadar MMP-9 pada individu dengan risiko tinggi terkena penyakit jantung dan gangguan hipertensi. Variasi genetik

lain juga dapat mempengaruhi pengaturan transkripsi MMP-9, memengaruhi kadar enzim ini dalam berbagai kondisi patofisiologis.³⁹

5. Kondisi Penyakit

Kadar MMP-9 juga dipengaruhi oleh kondisi penyakit tertentu, seperti kanker, penyakit inflamasi kronis (misalnya, rheumatoid arthritis), dan penyakit neurodegeneratif. Pada kanker, kadar MMP-9 yang tinggi berhubungan dengan proses metastasis, di mana MMP-9 membantu menghancurkan matriks ekstraseluler, memungkinkan sel tumor untuk berpindah ke lokasi yang lebih jauh. Pada rheumatoid arthritis, kadar MMP-9 meningkat sebagai respons terhadap peradangan sendi, berkontribusi pada kerusakan kartilago dan jaringan tulang.⁴⁰⁻⁴²

2.2. Interleukin 6 (IL-6)

Interleukin-6 (IL-6) merupakan salah satu sitokin proinflamasi yang berperan penting dalam proses peradangan, sehingga dapat digunakan sebagai indikator untuk menilai tingkat inflamasi. Sitokin ini beredar dalam bentuk *multiple glycosylated* dengan ukuran 21–28 kDa. Peningkatan kadar IL-6 di kulit dapat memengaruhi fungsi normal sel dan memperburuk respons inflamasi. Kondisi ini berkontribusi pada peradangan yang lebih parah, termasuk kerusakan jaringan akibat aktivasi mediator inflamasi lainnya. Peningkatan IL-6 sering dikaitkan dengan disfungsi jaringan yang dapat memperlambat proses penyembuhan serta memperburuk kondisi inflamasi secara keseluruhan.⁴³

IL-6 adalah sitokin proinflamasi yang kuat, diproduksi oleh berbagai jenis sel, termasuk makrofag teraktivasi, sel T, sel endotel, dan sel otot polos,

untuk merangsang respons imun selama proses inflamasi. Sitokin ini bekerja bersama IL-1 dan TNF- α sebagai bagian dari kelompok sitokin proinflamasi, yang dikeluarkan secara terkoordinasi oleh monosit aktif di area peradangan, sehingga memperburuk kerusakan jaringan dan inflamasi lokal. Selain itu, IL-6 memengaruhi berbagai mekanisme seluler, termasuk aktivitas endotelium dan respons metabolik, yang dapat memperlambat proses penyembuhan jaringan. Peningkatan kadar IL-6 sering dikaitkan dengan tingkat kerusakan jaringan yang lebih parah akibat aktivitas inflamasi yang berlebihan.⁴⁴

Kadar IL-6 dalam serum yang normal berada di bawah 4 pg/ml, sedangkan nilai yang mencapai atau melebihi 4 pg/ml menunjukkan peningkatan, yang mengindikasikan adanya proses inflamasi.⁴⁵ Kenaikan kadar IL-6 dapat menimbulkan efek negatif, seperti peningkatan suhu tubuh, dan dalam jangka panjang berkontribusi pada kerusakan jaringan akibat inflamasi kronis. Seiring bertambahnya usia, kadar IL-6 dalam serum cenderung meningkat. Pada individu berusia 65–74 tahun, rata-rata kadar IL-6 pada pria mencapai 1,4 pg/ml, sedangkan pada wanita sekitar 1,1 pg/ml. Sementara itu, pada usia di atas 85 tahun, kadar rata-rata IL-6 meningkat menjadi 3,5 pg/ml pada pria dan 2,1 pg/ml pada wanita. Peningkatan IL-6 yang berhubungan dengan penuaan ini disebabkan oleh meningkatnya produksi IL-6 akibat tingginya kadar radikal bebas oksigen.⁴⁶

2.2.1. Peran *Interleukin-6* (IL-6)

Limfosit T helper terbagi menjadi dua kategori utama, yaitu Th1 dan Th2, yang memiliki fungsi serta jenis sitokin yang berbeda. Th1

berperan dalam mengaktifkan sistem imun seluler dan respons imun nonspesifik dengan menghasilkan sitokin proinflamasi, seperti interferon- γ (IFN- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α), tumor necrosis factor- β (TNF- β), serta interleukin-1, interleukin-6, interleukin-8, dan interleukin-12. Sebaliknya, Th2 bertanggung jawab dalam aktivasi sistem imun humoral dengan memproduksi sitokin antiinflamasi, seperti interleukin-4 dan interleukin-10.⁴⁷

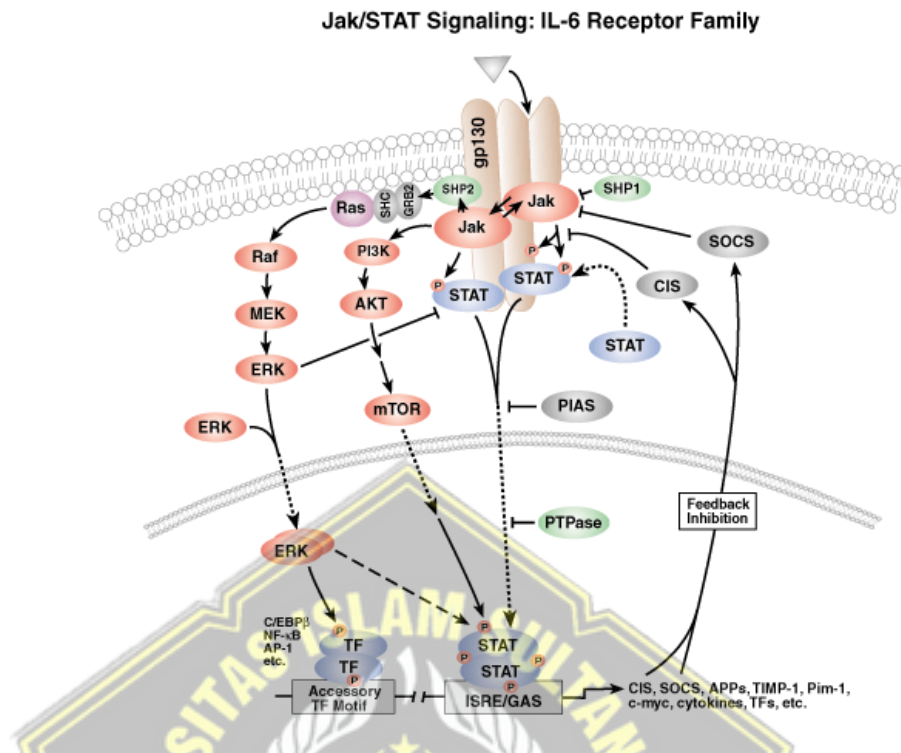
IL-6 memiliki fungsi sebagai mediator proinflamasi dan antiinflamasi yang disekresikan oleh sel T dan makrofag. Sitokin ini berperan dalam merangsang respons imun terhadap patogen melalui interaksi antara *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs) dengan *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) dan *Toll-Like Receptors* (TLRs). Selain itu, IL-6 memicu hepatosit untuk memproduksi acute phase protein (APP) serta merangsang diferensiasi progenitor di sumsum tulang menjadi neutrofil, yang berperan dalam proses inflamasi. IL-6 juga mendukung pertumbuhan dan diferensiasi sel B menjadi sel mast, yang berperan dalam produksi antibodi untuk melawan infeksi. Peningkatan kadar IL-6 dapat berkontribusi terhadap inflamasi kronis, yang berdampak pada kerusakan jaringan dan gangguan proses regenerasi.⁴⁸

2.2.2. Mekanisme kerja molekuler *Interleukin-6*

Interleukin-6 (IL-6) memiliki berat molekul antara 21–28 kDa, yang dipengaruhi oleh proses glikosilasi dan fosforilasi, yang

menentukan aktivitas biologis serta distribusinya di berbagai jaringan. Peptida IL-6 terdiri dari 212 asam amino dan dikodekan oleh gen pada kromosom 7p21, dengan struktur yang mencakup 5 ekson dan 4 intron. IL-6 disekresikan sebagai protein heterogen dengan berat molekul antara 19–70 kDa, dengan isoform dominan berkisar antara 23–30 kDa. Selain itu, IL-6 dapat berikatan dengan protein pembawa, seperti albumin dan soluble interleukin-6 receptor, untuk memediasi respons inflamasi lokal yang berperan dalam regulasi sistem imun dan keseimbangan jaringan.⁴⁹

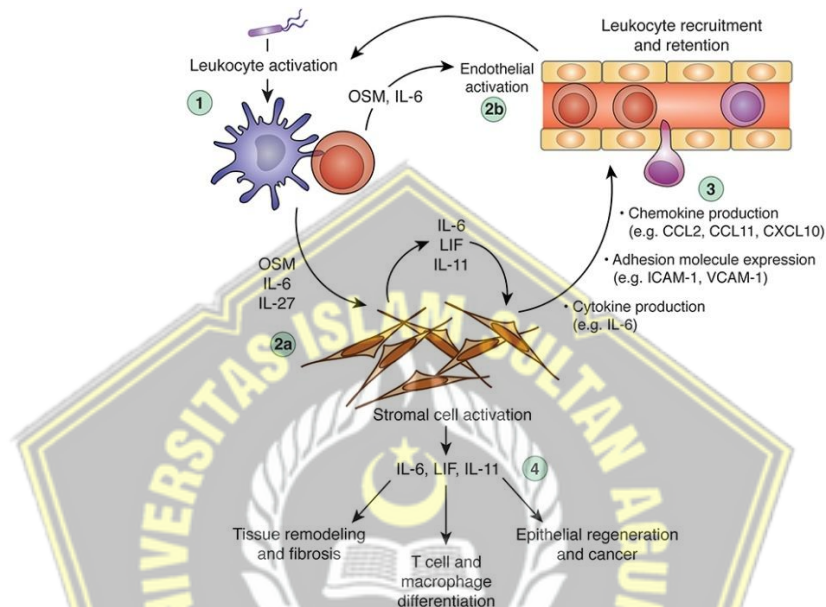
Keluarga sitokin IL-6, seperti IL-6, IL-11, IL-27, LIF, dan lainnya, mengaktifkan sinyal melalui reseptor yang melibatkan gp130. IL-6 dan IL-11 memerlukan IL-6R dan IL-11R, sementara sitokin lain menggunakan reseptor tambahan seperti IL-27RA atau LIFR. Aktivasi ini mengarah pada aktivasi JAK, yang kemudian memicu berbagai jalur sinyal seperti STAT3, STAT1, MAPK, dan PI3K/Akt. IL-31 adalah pengecualian, menggunakan OSMR dan IL-31R tanpa melibatkan gp130.⁵⁰ Aktivasi jalur JAK/STAT oleh IL-6 melalui kompleks reseptor IL-6R dan gp130 terlihat pada Gambar 2.3. Mekanisme ini menggambarkan bagaimana pengikatan IL-6 memicu fosforilasi JAK, yang selanjutnya mengaktifkan STAT dan mengarahkan transkripsi berbagai gen yang terlibat dalam respons inflamasi, proliferasi, serta regulasi imunitas.



Gambar 2.3 Reseptor IL-6⁵⁰

Sel stroma memiliki peran yang sangat penting dalam biologi sitokin keluarga IL-6, baik dalam kondisi sehat maupun patologis. Sel stroma tidak hanya berfungsi sebagai produsen sitokin, tetapi juga sebagai reseptor yang merespons sitokin keluarga IL-6, seperti OSM, IL-6, dan IL-27, yang dihasilkan oleh sel-sel leukosit. Kemampuan sel stroma untuk memproduksi sitokin ini memungkinkan mereka untuk mempengaruhi perilaku sel leukosit dan modulasi respon imun. Misalnya, sel stroma dapat memproduksi IL-6, IL-11, atau LIF, yang kemudian berperan dalam memodulasi jalur sinyal di sel imun, termasuk pemilihan jenis respons T sel dan pembentukan jaringan yang lebih baik dalam proses perbaikan jaringan. Koordinasi peran IL-6 pada aktivasi leukosit, perekrutan sel imun, aktivasi sel stromal, dan proses remodeling jaringan

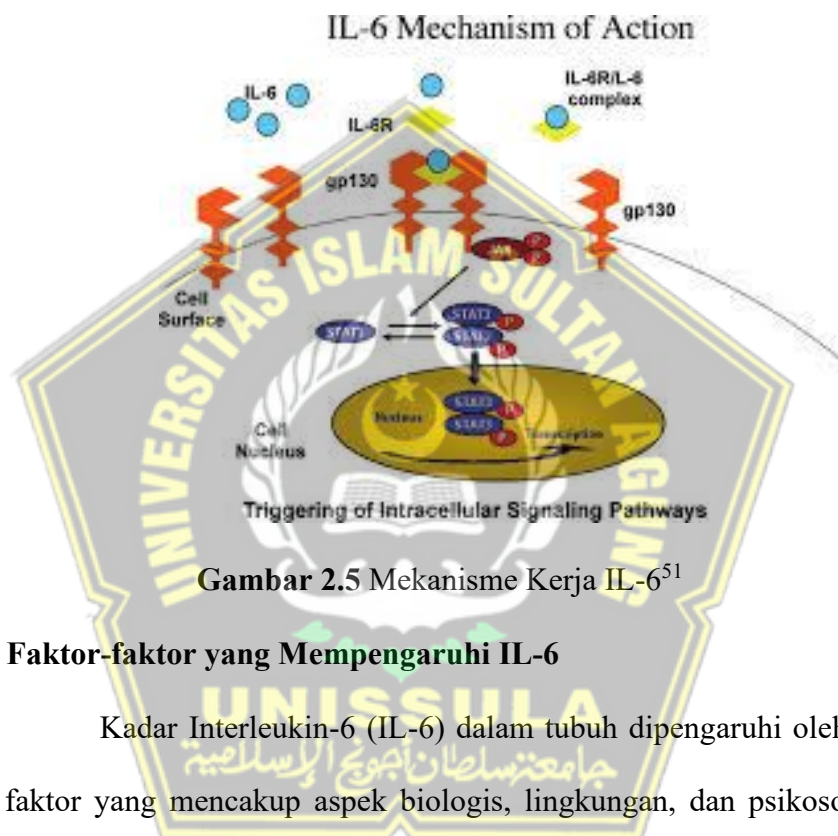
terlihat pada Gambar 2.4. Visualisasi ini menegaskan sifat pleiotropik IL-6 dalam menghubungkan respons inflamasi akut dengan fase perbaikan jaringan, termasuk produksi kemokin, diferensiasi sel imun, dan stimulasi regenerasi epitel.



Gambar 2.4 Mekanisme IL-6 dalam Peradangan dan Perbaikan Jaringan⁵⁰

Interleukin-6 (IL-6) memiliki dua molekul transmembran, yaitu interleukin-6 receptor (IL-6R) dan signal transducing subunit. Perannya yang pleiotropik sebagai agen proinflamasi dan antiinflamasi bergantung pada interaksi dengan IL-6R. Dalam kondisi normal, IL-6 diekspresikan dalam jumlah kecil, tetapi produksinya dapat meningkat secara signifikan selama respons inflamasi. Fungsi proinflamasi IL-6 berperan penting dalam peradangan kronis, dengan peningkatan kadarnya sering ditemukan pada proses inflamasi aktif. Peningkatan IL-6 ini dapat berkontribusi terhadap kerusakan jaringan serta memperburuk proses inflamasi di berbagai sistem tubuh.⁴⁹ Proses pembentukan kompleks IL-

6/IL-6R/gp130 dan aktivasi transduksi sinyal intraseluler terlihat pada Gambar 2.5. Ilustrasi ini menunjukkan bagaimana aktivasi STAT memicu ekspresi gen target di inti sel, sehingga menjelaskan dasar molekuler dari efek IL-6 pada regulasi inflamasi, pertumbuhan sel, dan homeostasis jaringan.



Gambar 2.5 Mekanisme Kerja IL-6⁵¹

2.2.3. Faktor-faktor yang Mempengaruhi IL-6

Kadar Interleukin-6 (IL-6) dalam tubuh dipengaruhi oleh berbagai faktor yang mencakup aspek biologis, lingkungan, dan psikososial. IL-6 adalah sitokin multifungsi yang berperan dalam respons imun, inflamasi, dan metabolisme. Peningkatan kadar IL-6 dapat menjadi indikator adanya peradangan akut atau kronis, serta berhubungan dengan berbagai kondisi patologis.

1. Faktor Genetik dan Epigenetik

Variasi genetik pada promotor gen IL-6 dapat mempengaruhi tingkat ekspresi dan sekresi IL-6. Polimorfisme seperti -174 G/C telah dikaitkan

dengan perbedaan kadar IL-6 dalam populasi. Selain itu, mekanisme epigenetik, seperti metilasi DNA, dapat mengatur ekspresi gen IL-6. Misalnya, IL-6 dapat menginduksi metilasi pada promotor gen *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), yang berkontribusi pada patogenesis depresi melalui penurunan ekspresi BDNF.⁵²⁻⁵⁴

2. Faktor Inflamasi dan Stres Oksidatif

Kondisi inflamasi akut maupun kronis memicu peningkatan produksi IL-6 sebagai bagian respon fase akut dan regulasi imunitas, dan produksi IL-6 yang berlebihan berperan penting pada berbagai penyakit inflamasi akut dan kronis.⁵⁵ Selain itu, stres oksidatif yang terjadi akibat hiperglikemia pada diabetes melitus juga dapat merangsang produksi IL-6, yang berkontribusi pada kerusakan vaskular dan perkembangan komplikasi.⁵⁶

3. Faktor Psikososial dan Stres Mental

Stres psikososial, seperti kecemasan dan depresi, dapat meningkatkan kadar IL-6. Penelitian menunjukkan bahwa individu dengan gejala kecemasan dan depresi memiliki kadar IL-6 yang lebih tinggi dibandingkan dengan individu yang tidak mengalami gejala tersebut. Hal ini menunjukkan adanya hubungan antara kondisi mental dan respons imun tubuh.⁵⁷

4. Faktor Hormonal dan Metabolik

Hormon juga memainkan peran dalam regulasi IL-6. Estrogen, misalnya, dapat memodulasi aktivitas IL-6 pada wanita, berpotensi

mempengaruhi risiko penyakit kardiovaskular. Selain itu, IL-6 diproduksi oleh jaringan adiposa dan berperan dalam metabolisme energi. Peningkatan jaringan adiposa, seperti pada obesitas, dapat meningkatkan kadar IL-6, yang berkontribusi pada peradangan sistemik dan resistensi insulin.⁵⁸

5. Interaksi Mikrobiota dan Sistem Imun

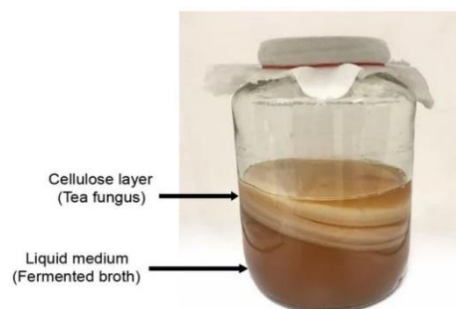
Mikrobiota usus memiliki peran penting dalam modulasi sistem imun dan produksi sitokin. Disbiosis mikrobiota dapat mempengaruhi permeabilitas usus dan aktivasi sistem imun, yang pada gilirannya dapat meningkatkan produksi IL-6. Penelitian menunjukkan bahwa perubahan komposisi mikrobiota dapat berhubungan dengan peningkatan kadar IL-6 dan perkembangan penyakit inflamasi.⁵⁹

2.3. Kombucha

2.3.1. Definisi dan Epidemiolog

Kombucha adalah minuman fungsional hasil fermentasi teh bergula oleh SCOBY (*Symbiotic Culture of Bacteria and Yeasts*). Fermentasi menghasilkan beragam metabolit terutama asam organik, polifenol, vitamin, dan komponen bioaktif yang memberi karakteristik rasa asam, sedikit berkarbonasi, serta potensi fungsi kesehatan. Ulasan mutakhir menegaskan bahwa komunitas mikroba kunci terdiri atas bakteri asam asetat dan ragi, kadang disertai bakteri asam laktat, dengan spektrum metabolit yang dipengaruhi substrat, waktu, dan suhu fermentasi.^{60,61}

Teh kombucha merupakan minuman hasil fermentasi teh yang melibatkan mikroorganisme dari kelompok bakteri dan ragi.⁶¹ Kombucha adalah minuman fungsional yang dihasilkan melalui fermentasi larutan teh dan gula, dengan aroma serta rasa khas yang perpaduan antara asam dan manis. Minuman ini mengandung berbagai vitamin, mineral, asam organik, serta alkohol yang bermanfaat bagi kesehatan tubuh.⁶² Starter kultur kombucha dikenal sebagai "jamur kombu" atau "jamur dipo", dan dalam istilah internasional disebut SCOBY (*Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast*). SCOBY terdiri dari bakteri dan ragi, dengan kelompok bakteri yang meliputi *Acetobacter xylinum*, *Acetobacter aceti*, *Acetobacter pasteurianus*, serta *Glucono oxydans*.⁶³ Kelompok ragi dalam kombucha mencakup *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces ludwigii*, *Saccharomyces bisporus*, *Zygosaccharomyces sp.*, dan *Torulopsis sp.*⁶⁴ Secara fisik, kombucha dilapisi oleh selaput berlendir serta koloni kombucha berperan dalam proses fermentasi memiliki bentuk menyerupai lembaran gelatin (gel) berwarna putih dengan ketebalan sekitar 0,3–1,2 cm.⁶⁵



Gambar 2.6 Kombucha⁶⁶

Kadar total fenolik dalam Kombucha bervariasi tergantung pada jenis teh dan durasi fermentasi. Kombucha yang difermentasi dari teh hitam umumnya mengandung kadar total fenolik sekitar 1,09 mg GAE/mL, sementara dari teh hijau sekitar 0,70 mg GAE/mL.⁶⁷ Senyawa fenolik ini, termasuk polifenol dan katekin, memberikan aktivitas antioksidan yang signifikan pada Kombucha. Mengenai uji mikrobiologi, jumlah mikroba dalam Kombucha dapat bervariasi, dengan jumlah total sel ragi yang ditemukan pada kombucha yang difermentasi selama 15 hari mencapai sekitar 9,10 hingga 9,38 log CFU/mL, sementara bakteri asam asetat sekitar 6,50 hingga 7,06 log CFU/mL.⁶⁸ Mikroba ini berperan penting dalam proses fermentasi dan memberikan manfaat probiotik bagi pencernaan. Untuk uji logam berat, Kombucha mampu mengikat logam berat seperti timbal (Pb), kadmium (Cd), dan merkuri (Hg) selama fermentasi. Namun, kadar logam berat yang aman untuk konsumsi harus mematuhi batas yang ditetapkan oleh badan pengawas kesehatan. Sebagai contoh, batas aman untuk timbal adalah $\leq 3,0$ mg/kg, kadmium $\leq 1,0$ mg/kg, dan merkuri $\leq 0,10$ mg/kg, yang harus dipastikan melalui pengujian untuk menjaga kualitas dan keamanan produk yang diproduksi.⁶⁹

2.3.2. Komposisi Mikroba & Senyawa Bioaktif

Komposisi kandungan Kombucha dapat bervariasi tergantung pada waktu fermentasi, bahan baku (teh dan gula), serta jenis SCOBY yang digunakan. Kandungannya sebagian besar terdiri dari air (95-98%),

dengan karbohidrat (gula) yang berkurang selama fermentasi menjadi sekitar 1-5%. Proses fermentasi menghasilkan asam organik seperti asam asetat (0.5-2%) dan asam laktat (0.2-0.4%), serta sejumlah kecil alkohol (0.5-2%). Selain itu, Kombucha mengandung vitamin B dan C, mineral seperti kalsium, kalium, dan magnesium, serta senyawa bioaktif seperti polifenol dari teh yang digunakan. Meskipun rendah kalori (sekitar 30-50 kalori per 240 ml), komposisinya tetap bervariasi tergantung pada jenis teh, gula, dan lama fermentasi yang digunakan.⁷⁰

Secara mikrobiologis, SCOBY mengandung *Komagataeibacter/Acetobacter* (penghasil asam asetat & selulosa bakteri) dan ragi seperti *Saccharomyces*, *Brettanomyces*, *Schizosaccharomyces* yang memfermentasi sukrosa menjadi etanol dan CO₂. Etanol kemudian dioksidasi menjadi asam asetat oleh bakteri. Studi metagenomik dan survei konsorsium global melaporkan bahwa meskipun komposisi mikrobiota dapat bergeser berdasarkan batch dan asal kultur, terdapat "core microbiota" yang relatif konsisten di berbagai kultur Kombucha.^{71,72}

Senyawa yang lazim teridentifikasi meliputi asam organik (asetat, glukonat, glukuronat), DSL (D-saccharic acid-1,4-lactone), polifenol teh (flavonoid/teaflavin/EGCG), vitamin, dan mineral. Bauran metabolit inilah yang dikaitkan dengan aktivitas antioksidan, antimikroba, dan potensi modulasi metabolik, yang merupakan dasar dari manfaat kesehatan yang sering diasosiasikan dengan konsumsi Kombucha.^{73,74}

2.3.3. Proses Fermentasi & Faktor yang Mempengaruhi

Fermentasi kombucha berlangsung dalam rentang pH yang turun progresif (umumnya berakhir sekitar pH 3–4), dipengaruhi suhu, lama fermentasi, jenis teh, dan kadar gula. Studi eksperimental terbaru menunjukkan fermentasi cenderung berhenti saat pH mencapai 3–4, terlepas dari jenis gula/teh, sedangkan optimasi pada teh tertentu menemukan kondisi optimum sekitar 12 hari, 26 °C, dan 60 g/L gula untuk hasil biomassa/metabolit tertentu.⁷⁵

Selama fermentasi, terjadi dinamika komunitas: ragi memecah sukrosa → etanol, lalu bakteri asam asetat mengoksidasi etanol → asam asetat & selulosa bakteri (membentuk pelikel/SCOBY). Studi metagenomik menunjukkan dominansi *Komagataeibacter* berkorelasi dengan pH akhir lebih rendah dan profil asam yang khas.⁷¹

2.3.4. Aplikasi Kulit/Kosmetika & Bahan Turunan

Kombucha dan ekstraknya semakin diujikan sebagai bahan aktif kosmetik/topikal. Studi *ex vivo* (2024) menunjukkan beberapa asam fenolat (galat, klorogenat, dsb.) dan kafein dari kombucha mampu berpenetrasi dan terakumulasi di kulit dalam 24 jam, mendukung klaim antioksidan/anti-aging pada formulasi topikal berbasis fermentasi teh. Selain itu, fermentasi bahan tanaman (misalnya Aloe vera) dengan “*tea fungus*” dilaporkan meningkatkan kandungan/aktivitas fitokimia yang relevan untuk aplikasi kulit.^{20,76}

Di sisi lain, selulosa bakteri kombucha (KBC) hasil samping berupa pelikel menjadi biopolimer menjanjikan (film/gel) untuk aplikasi biomedis dan sediaan topikal (misalnya pembalut luka, sistem penghantaran). Review 2024–2025 menyoroti sifat mekanik/biokompatibilitas KBC yang unggul dibanding selulosa tumbuhan, dan pengembangan komposit (misalnya Au-CBC) untuk wound healing berkelanjutan.^{77,78}

2.3.5. Pengaruh Kombucha terhadap Regulasi MMP-9 dan IL-6

Kombucha, minuman fermentasi yang kaya akan probiotik dan senyawa bioaktif, telah menunjukkan potensi dalam mengatur regulasi MMP-9 dan IL-6, dua molekul kunci yang terlibat dalam respons inflamasi dan peradangan. Penelitian menunjukkan bahwa Kombucha, melalui kandungan antioksidan, asam organik, dan probiotik, dapat menurunkan aktivitas MMP-9 dan IL-6, mengindikasikan efek antiinflamasi dan protektif. Senyawa bioaktif dalam Kombucha, seperti polifenol, katekin, dan EGCG (*Epigallocatechin gallate*), telah terbukti mampu mengurangi stres oksidatif, yang menjadi pemicu utama dari peningkatan MMP-9 dan IL-6. Polifenol dan katekin, terutama yang berasal dari teh yang digunakan untuk membuat Kombucha, juga diketahui mengatur jalur pensinyalan inflamasi seperti NFκB dan MAPK, yang berperan dalam pengaturan ekspresi MMP-9 dan IL-6.⁷⁹

Selain itu, Kombucha mengandung asam asetat, yang memiliki sifat anti-inflamasi dan antioksidan. Asam asetat dapat menurunkan

aktivasi jalur sinyal inflamasi dan menurunkan ekspresi MMP-9 dan IL-6. Penurunan kadar IL-6 ini sangat penting karena IL-6 berperan dalam memperburuk inflamasi sistemik, dan pengaturannya dapat membantu mengurangi kerusakan jaringan yang disebabkan oleh peradangan kronis. Melalui mekanisme tersebut, Kombucha dapat berperan sebagai intervensi yang efektif dalam mengurangi peradangan dan memperbaiki keseimbangan inflamasi dalam tubuh, yang tercermin melalui pengurangan MMP-9 dan IL-6.⁸⁰

2.4.Xerosis cutis

2.4.1. Definisi dan Epidemiologi

Xerosis cutis adalah kondisi kulit kering akibat penurunan kandungan air dan lipid di stratum korneum. Secara klinis, kulit tampak kasar, bersisik, dan disertai rasa gatal. Kondisi ini termasuk keluhan dermatologis yang paling sering ditemukan, khususnya pada populasi lansia. Xerosis dianggap sebagai manifestasi multifaktorial yang dapat dipicu oleh penuaan, paparan lingkungan kering, kebiasaan mandi yang berlebihan, serta penggunaan sabun atau deterjen dengan pH tinggi. Dampaknya tidak hanya berupa gangguan kenyamanan, tetapi juga risiko infeksi sekunder dan penurunan kualitas hidup pasien.⁶

Prevalensi xerosis dilaporkan tinggi secara global. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa sekitar 53–60% lansia mengalami xerosis dengan derajat bervariasi. Di Eropa Barat, prevalensinya bahkan mencapai 30–60% pada kelompok usia lanjut. Selain faktor usia, risiko xerosis juga

meningkat pada pasien dengan riwayat atopi, penggunaan obat-obatan tertentu (seperti diuretik atau kemoterapi), serta individu dengan kebiasaan merokok. Hal ini menunjukkan bahwa xerosis tidak hanya dipengaruhi faktor lingkungan, tetapi juga status kesehatan sistemik pasien.^{81,82}

2.4.2. Patofisiologi dan Faktor Pemicu

Secara patofisiologi, xerosis terjadi akibat gangguan fungsi barier kulit. Stratum korneum kehilangan kemampuan menahan air karena penurunan kadar lipid, ceramide, dan Natural Moisturizing Factor (NMF). Kondisi ini menyebabkan peningkatan transepidermal water loss (TEWL) dan memperburuk hidrasi kulit. Faktor penuaan juga berkontribusi melalui penurunan produksi sebum, berkurangnya regenerasi sel epidermis, dan perubahan pH kulit. Akibatnya, lansia lebih rentan terhadap xerosis yang menetap.⁸³

Selain faktor internal, terdapat faktor eksternal yang memperparah xerosis, antara lain paparan udara dingin atau kering, penggunaan air panas saat mandi, serta penggunaan sabun atau deterjen dengan surfaktan kuat. Faktor-faktor ini mengganggu integritas lipid kulit sehingga barier epidermis semakin lemah. Kombinasi antara perubahan fisiologis akibat penuaan dan faktor lingkungan membuat xerosis seringkali bersifat kronis dan sulit diatasi tanpa intervensi topikal yang tepat.^{83,84}

2.4.3. Terapi Umum

Pendekatan utama dalam tata laksana xerosis adalah penggunaan emolien yang mengandung humektan (seperti gliserol dan urea), oklusif (seperti petrolatum), dan lipid restoratif. Emolien bekerja dengan mengikat air pada lapisan stratum korneum serta membentuk lapisan pelindung yang menurunkan TEWL. Terapi ini efektif memperbaiki hidrasi kulit, mengurangi kekasaran, serta meredakan gejala gatal yang sering menyertai xerosis.^{85,86}

Formulasi yang diperkaya dengan ceramide semakin banyak digunakan karena terbukti mampu memperbaiki fungsi barier kulit. Studi terbaru menunjukkan bahwa penggunaan regimen perawatan kulit berbasis ceramide dapat menurunkan gejala xerosis sekaligus meningkatkan kualitas hidup pasien dengan dermatitis atopik dan psoriasis. Hal ini menegaskan pentingnya pelembap yang tidak hanya berfungsi melembapkan secara sementara, tetapi juga memperbaiki struktur lipid epidermis.⁸⁷

2.4.4. Inovasi Terapi Topikal

Selain emolien konvensional, penelitian terkini menunjukkan potensi bahan botani sebagai terapi tambahan untuk xerosis. Krim atau losion dengan ekstrak tanaman tertentu dapat memberikan efek humektan sekaligus antioksidan. Misalnya, ekstrak kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) terbukti meningkatkan hidrasi kulit pada lansia dengan xerosis. Uji klinis menunjukkan bahwa setelah 4 minggu aplikasi,

terdapat peningkatan kelembapan kulit secara signifikan serta penurunan skor xerosis dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁸⁸

Penggunaan bahan alami dianggap menjanjikan karena relatif aman, mudah diperoleh, dan memiliki aktivitas biologis ganda. Selain memperbaiki hidrasi kulit, ekstrak botani seringkali mengandung senyawa antioksidan yang mampu menekan inflamasi ringan akibat xerosis. Oleh karena itu, integrasi bahan botani ke dalam formulasi pelembap modern berpotensi menjadi alternatif terapi yang lebih komprehensif bagi pasien dengan xerosis kronis.⁸⁸



BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori

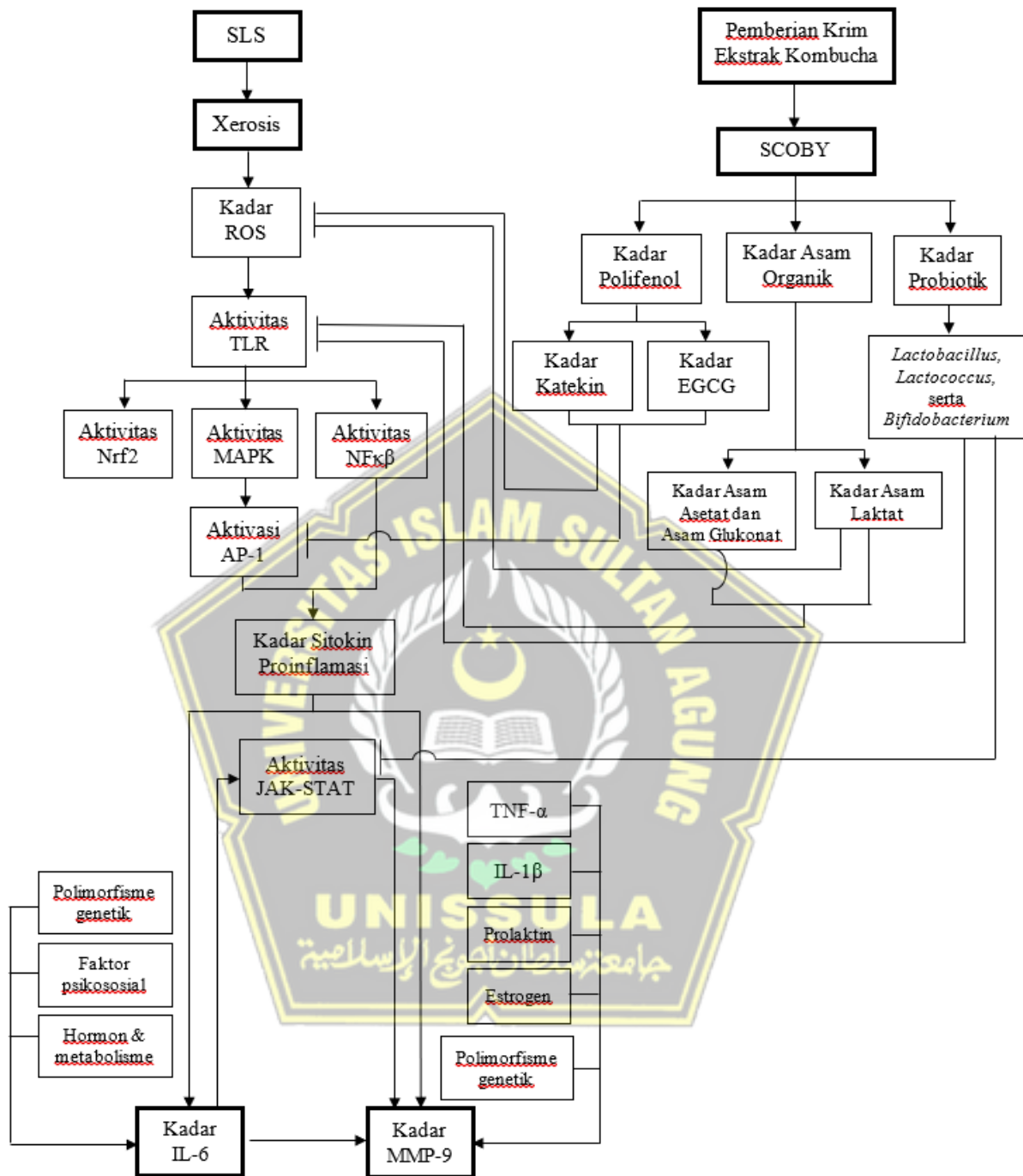
SLS, yang sering digunakan dalam produk kosmetik dan pembersih, telah diketahui dapat menyebabkan kerusakan pada kulit, yang dikenal sebagai xerosis, dan memicu peningkatan kadar ROS (*Reactive Oxygen Species*). Peningkatan ROS ini merupakan indikator utama stres oksidatif, yang dapat merusak struktur seluler dan menyebabkan peradangan kronis.⁸⁹ Aktivasi ROS selanjutnya mengarah pada aktivasi berbagai jalur sinyal yang terlibat dalam respon imun dan inflamasi, seperti jalur TLR (*Toll-Like Receptor*), MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinases*), dan NFκB. Peningkatan ROS dalam tubuh mengakibatkan Nrf2 aktif dan memicu transkripsi gen yang terkait dengan pertahanan antioksidan, termasuk gen-gen yang menghasilkan enzim detoksifikasi. Jalur MAPK, menghubungkan sinyal dari luar sel ke dalam inti, yang berperan dalam pengaturan proses seluler seperti peradangan dan stres. Aktivasi JNK dan p38 MAPK memicu fosforilasi dan aktivasi AP-1 (*Activator Protein-1*), sebuah faktor transkripsi yang terdiri dari protein seperti c-Jun dan c-Fos. AP-1 yang aktif kemudian berikatan dengan elemen respons di DNA untuk mengatur ekspresi gen yang terlibat dalam peradangan, proliferasi, dan kematian sel.⁹⁰ Aktivasi AP-1 berfungsi untuk mengatur ekspresi gen inflamasi seperti IL-6 dan MMP-9, yang berperan dalam respons tubuh terhadap stres oksidatif dan peradangan.⁹¹

Kombucha, minuman fermentasi yang kaya akan probiotik serta senyawa bioaktif seperti polifenol, katekin, dan EGCG (*Epigallocatechin gallate*), berpotensi mengurangi stres oksidatif dan inflamasi. Senyawa antioksidan dalam Kombucha dapat menetralkan ROS, sedangkan katekin dan EGCG diketahui dapat menurunkan aktivitas NF κ B dan MAPK, serta memodulasi ekspresi gen-gen inflamasi. Selain itu, Kombucha mengandung asam organik yang terbentuk selama proses fermentasi, dengan asam asetat sebagai salah satu asam utama. Asam asetat, yang dihasilkan oleh bakteri asam asetat, memiliki sifat anti-inflamasi dan antioksidan, membantu mengurangi stres oksidatif serta inflamasi dalam tubuh dengan menetralkan radikal bebas yang dapat merusak sel. Asam glukonat, yang juga terbentuk melalui aktivitas bakteri dalam fermentasi, dapat mengikat logam berat dan bertindak sebagai agen detoksifikasi, mengurangi efek buruk logam berat dan menurunkan peradangan akibat stres oksidatif. Asam laktat, yang dihasilkan oleh bakteri probiotik dalam Kombucha, berperan dalam menjaga keseimbangan mikrobiota usus dan mendukung fungsi pencernaan yang sehat, berkontribusi pada pertumbuhan mikroba baik yang penting untuk kesehatan pencernaan.

Kombucha juga mengandung SCOBY (*Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast*), yang meningkatkan populasi mikroba baik dalam saluran pencernaan, seperti *Lactobacillus*, *Lactococcus*, dan *Bifidobacterium*. Mikroba-mikroba ini memainkan peran penting dalam menjaga keseimbangan mikrobiota usus yang sehat, yang berhubungan langsung dengan penurunan peradangan dan peningkatan fungsi sistem kekebalan tubuh.⁷⁹ Kombucha berpengaruh pada pengurangan kadar sitokin inflamasi seperti IL-6 dan MMP-9, keduanya terlibat dalam proses

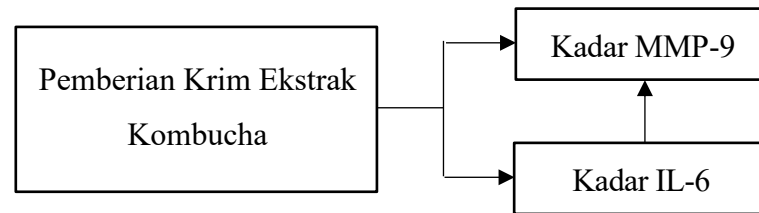
peradangan. IL-6 adalah sitokin pro-inflamasi yang meningkat dalam kondisi stres oksidatif, sedangkan MMP-9 berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler dan memfasilitasi kerusakan jaringan. Penurunan aktivitas IL-6 dan MMP-9 dapat menjadi indikator keberhasilan intervensi dengan Kombucha dalam mengurangi peradangan serta memperbaiki kerusakan jaringan yang disebabkan oleh stres oksidatif. Hal ini dicapai melalui pengaturan jalur sinyal inflamasi seperti JAK-STAT, yang memainkan peran penting dalam pengaturan respons inflamasi.⁸⁰

Kadar MMP-9 dan IL-6 dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik genetik, hormonal, inflamasi, maupun lingkungan. MMP-9, yang terlibat dalam proses peradangan dan kerusakan jaringan, dipengaruhi oleh sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, serta stres oksidatif, terutama pada kondisi seperti diabetes dan kanker.^{35,36} Hormon seperti estrogen dan prolaktin juga mempengaruhi kadar MMP-9, sementara polimorfisme genetik dapat meningkatkan ekspresi MMP-9, terutama pada individu dengan risiko penyakit kardiovaskular.³⁷⁻³⁹ Di sisi lain, IL-6, yang berperan dalam respons imun dan inflamasi, dipengaruhi oleh faktor genetik seperti polimorfisme -174 G/C, stres oksidatif, inflamasi, faktor psikososial, serta hormon dan metabolisme, dengan peningkatan kadar IL-6 terkait dengan kondisi seperti obesitas, depresi, dan penyakit inflamasi.⁵²⁻⁵⁸ Interaksi dengan mikrobiota usus juga berkontribusi pada peningkatan kadar IL-6 dan peradangan.⁵⁹



Gambar 3.1 Kerangka Teori

3.2. Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka Konsep

3.3. Hipotesis Penelitian

Pemberian krim ekstrak Kombucha dapat berpengaruh terhadap kadar MMP-9 dan IL-6 pada tikus model xerosis *like*.

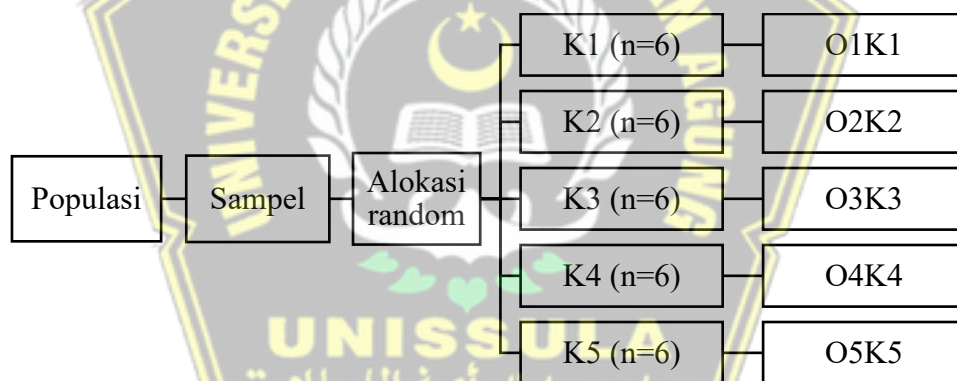


BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan Penelitian

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



Gambar 4.1 Skema 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 basis krim + urea.

4. K4 (Perlakuan pertama): Tikus yang diinduksi xerosis *like* dan diberikan basis krim + ekstrak kombucha dengan konsentrasi 10%.
 5. K5 (Perlakuan kedua): Tikus yang diinduksi xerosis *like* dan diberikan basis krim + ekstrak kombucha dengan konsentrasi 20%.
- O1K1: Observasi kadar MMP-9 dan IL6 pada kelompok 1
 - O2K2: Observasi kadar MMP-9 dan IL6 pada kelompok 2
 - O3K3: Observasi kadar MMP-9 dan IL6 pada kelompok 3
 - O4K4: Observasi kadar MMP-9 dan IL6 pada kelompok 4
 - O5K5: Observasi kadar MMP-9 dan IL6 pada kelompok 5

4.2. Populasi dan Sampel

4.2.1. Populasi dan Sampel

Populasi dan sampel yang digunakan Tikus Jantan Galur Wistar berusia 8–12 minggu yang diperoleh dari *Animal House Integrated Biomedical Laboratory* (IBL) Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Agung Semarang. Tikus dewasa muda (8–12 minggu) lazim dipakai karena dianggap paling stabil secara fisiologis. Pada rentang ini, pertumbuhan hewan sudah tidak terlalu fluktuatif sehingga variabilitas data dapat ditekan. Beberapa telaah tentang desain percobaan hewan juga menyebutkan kelompok umur ini sebagai “usia dewasa operasional” untuk uji coba dengan tikus.⁸⁸

Tikus jantan dipilih dalam penelitian untuk mengurangi variasi biologis karena pengaruh hormon, di mana estrogen berperan

dalam peningkatan ceramide epidermal dan androgen memengaruhi produksi sebum. Penggunaan tikus Wistar juga didasari reputasinya sebagai strain standar dalam penelitian biomedis karena sifatnya yang jinak, mudah ditangani, murah, dan menghasilkan data yang dapat direplikasi. Selain itu, struktur kulit Wistar yang menyerupai manusia, meski lebih tipis, membuatnya menjadi model representatif untuk penelitian peradangan dan fungsi sawar kulit.⁸⁸

4.2.2. Besar Sampel

Jumlah sampel dalam penelitian ini berdasarkan standar WHO, dengan minimal 5 ekor per kelompok ditambah 10% cadangan (1 ekor). Jumlah sampel ini sesuai dengan perhitungan menggunakan rumus Federer's formula sebagai berikut,

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

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

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

$$4n-4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

Di mana n menunjukkan jumlah tikus per kelompok, dan t adalah jumlah kelompok uji (misalnya, kontrol dan perlakuan). Jika terdapat 5 kelompok, maka minimal 5 tikus per kelompok diperlukan, dengan total sampel sebanyak 25 tikus. Sampel ditambah 1 untuk mengantisipasi dropout sehingga total tikus adalah 6 ekor tiap

kelompok dengan total 30 ekor.⁹² Sampel dipilih secara acak menggunakan metode *simple random sampling*, kemudian dibagi menjadi 5 kelompok, yang terdiri dari 3 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan.

4.2.3. Cara Pengambilan Sampel Penelitian

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

4.2.4. Kriteria Inklusi

- a. Tikus dalam keadaan sehat, aktif bergerak, serta memiliki pola makan dan minum yang normal.
- b. Tidak menunjukkan kelainan morfologi saat diamati secara makroskopis.
- c. Memiliki bobot badan 180–220 gram.

4.2.5. Kriteria Eksklusi

- a. Tikus yang tidak menunjukkan tanda-tanda xerosis selama proses validasi.

4.2.6. Drop Out

- a. Tikus yang mati selama pelaksanaan penelitian.
- b. Tikus yang mengalami gangguan kesehatan atau penyakit selama masa perlakuan.

4.3. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1. Variabel Prakondisi

Model tikus xerosis like pada penelitian ini menggunakan tikus jantan galur Wistar yang diinduksi dengan larutan Sodium Lauryl Sulfate (SLS) 5% topikal secara berulang pada kulit punggung selama 9 hari untuk menimbulkan kondisi kulit kering menyerupai xerosis pada manusia. Induksi ini memicu peningkatan TEWL, penurunan kelembapan, kulit bersisik, dan keretakan epidermis. Validasi histopatologi menunjukkan gambaran hiperkeratosis, retakan epidermis, penurunan granula keratohialin, serta infiltrasi sel inflamasi ringan pada dermis. Standarisasi usia (8–12 minggu), berat badan (180–220 g), kondisi pemeliharaan, serta aklimatisasi minimal tujuh hari dilakukan untuk meminimalkan variasi biologis dan memastikan konsistensi hasil.

4.3.2. Variabel Bebas

Konsentrasi krim ekstrak kombucha (SCOBY).

4.3.3. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar MMP-9 dan kadar IL-6.

4.3.4. Definisi Operasional

1. Pemberian Krim Ekstrak Kombucha

Sediaan krim yang digunakan merupakan campuran basis krim dengan ekstrak kombucha bubuk 10% dan 20%, yang dibeli dari Provital Group dalam bentuk ekstrak *powder*. Mutu ekstrak diverifikasi dengan *Certificate of Analysis* (CoA) yang memuat informasi lengkap seperti nomor batch, tanggal produksi, kedaluwarsa, serta parameter mutu seperti kadar total fenolik, uji mikrobiologi, dan uji logam berat. Ekstrak kombucha kemudian dibuat dalam sediaan krim dengan konsentrasi 10% dan 20%. Kombucha teh hijau dibuat dari hasil fermentasi teh hijau menggunakan SCOBY. Komposisi kombucha teh hijau terdiri dari asam amino, probiotik, zat antioksidan, dan antiinflamasi. Krim tersebut kemudian dioleskan pada area lesi xerosis tikus jantan Wistar mulai hari ke-10 setelah induksi xerosis *like*, dengan frekuensi dua kali sehari pada pagi dan sore hari sebanyak 0,3 mL selama 7 hari berturut-turut.

Skala: Ordinal

2. Kadar *Matrix Metalloproteinase-9*

Kadar MMP-9 diperiksa dari diperiksa dari sampel jaringan kulit pada hari ke-23 menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).

Unit: ng/mL

Skala: Rasio

3. Kadar *Interleukin-6*

Kadar IL-6 diukur menggunakan teknik *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA), dengan sampel diambil dari jaringan kulit di area lesi pada hari ke-23.

Unit: ng/mL

Skala: Rasio

4.4. Alat dan Bahan Penelitian

4.4.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi:

1. Pot 5 mL
2. 6 mm biopsy punch
3. Mikropipet
4. Tip mikropipet 1000 μ L
5. Vial tube 1,5 mL
6. ELISA reader
7. Timbangan analitik
8. Laminar airflow
9. Mikroskop cahaya
10. Inkubator

4.4.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi:

1. Ekstrak Kombucha
2. Asam stearat

3. Triethanolamine (TEA)
4. Gliserin
5. Boraks
6. Aquades
7. Urea
8. *Phosphate Buffered Saline* (PBS) 20%
9. *ELISA analysis kit*
10. Aquades
11. Ketamin
12. *Xylazine*
13. Etanol
14. Pakan tikus standar
15. *Chloroform*
16. Larutan SLS (*Sodium Lauryl Sulfate* 5%)
17. Buffer RNA later

4.5. Prosedur Penelitian

4.5.1 Cara Pembuatan Ekstrak Kombucha

Ekstrak kombucha dalam penelitian ini merupakan produk dalam bentuk serbuk yang diperoleh dari Provital Group. Ekstrak tersebut diproduksi menggunakan teh hijau (*Camellia sinensis*) sebagai bahan baku utama. Proses produksi diawali dengan ekstraksi teh hijau menggunakan air panas untuk memperoleh senyawa aktif

yang larut dalam air. Selanjutnya, larutan hasil ekstraksi ditambahkan gula dan kultur kombucha (SCOBY), kemudian difermentasi pada kondisi suhu yang terkontrol untuk mendukung aktivitas mikroorganisme serta pembentukan metabolit bioaktif.

Setelah proses fermentasi selesai, campuran fermentasi disaring untuk memisahkan fase cair dari sisa padatan. Filtrat yang diperoleh kemudian diproses melalui pemekatan dengan sistem vakum untuk menurunkan kadar air tanpa menyebabkan degradasi senyawa aktif. Konsentrat hasil pemekatan selanjutnya dikeringkan menggunakan metode *spray drying* hingga diperoleh ekstrak kombucha dalam bentuk serbuk.

Alasan pemilihan metode *spray drying* dalam penelitian ini adalah karena metode tersebut mampu menghasilkan ekstrak yang stabil, homogen, dan mudah diaplikasikan dalam formulasi sediaan topikal. Selain itu, proses pengeringan berlangsung dalam waktu singkat dengan paparan panas yang relatif rendah, sehingga membantu mempertahankan stabilitas senyawa bioaktif kombucha, terutama polifenol dan katekin yang sensitif terhadap suhu tinggi dan proses oksidasi.

Tahap akhir produksi mencakup pengujian mutu, yang meliputi analisis kandungan polifenol atau katekin total, pengukuran tingkat keasaman, pemeriksaan kualitas mikrobiologi (*total plate count*, khamir, dan kapang), serta analisis cemaran logam berat.

Pengujian ini dilakukan untuk memastikan bahwa ekstrak kombucha yang digunakan dalam penelitian memenuhi standar mutu dan keamanan.

4.5.2. Cara Pembuatan Basis Krim

Basis krim disiapkan dengan memanaskan 58 g asam stearat menggunakan water bath hingga seluruh bahan meleleh sempurna. Selanjutnya sebanyak 500 mg boraks ditambahkan ke dalam campuran dan diaduk sampai tercapai kondisi homogen. Selanjutnya, triethanolamine (TEA) sebanyak 6 mL dan gliserin sebanyak 40 mL ditambahkan secara bertahap sambil terus diaduk hingga campuran homogen. Penambahan aquades sebanyak 100 mL dilakukan secara perlahan disertai pengadukan hingga diperoleh massa krim yang homogen dan stabil, dengan bobot akhir kurang lebih 200 g.

4.5.3. Cara Pembuatan Krim Ekstrak Kombucha Konsentrasi 10% dan 20%

Formulasi krim ekstrak kombucha 10% dilakukan dengan menimbang 10 g ekstrak kombucha dan mencampurkannya dengan 90 g basis krim di dalam mortir, diikuti proses homogenisasi hingga diperoleh sediaan krim yang seragam. Sedangkan krim ekstrak kombucha 20% diformulasikan dengan menimbang 20 g ekstrak kombucha dan mencampurkannya dengan 80 g basis krim di dalam mortir, selanjutnya dihomogenkan hingga terbentuk krim yang

homogen. Seluruh sediaan krim diformulasikan hingga mencapai bobot akhir 100 g dan disimpan dalam wadah tertutup rapat hingga digunakan. Komposisi masing-masing formulasi disajikan pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Formulasi Krim Ekstrak Kombucha

Bahan	Fungsi	Basis Krim (± 200 g)	Krim Kombucha 10% (100 g)	Krim Kombucha 20% (100 g)
Ekstrak kombucha	Bahan aktif	–	10 g	20 g
Asam stearat	Agen pembentuk krim	58 g	26,1 g	23,2 g
Triethanolamine (TEA)	Emulgator	6 mL	2,7 mL	2,4 mL
Gliserin	Humektan	40 mL	18 mL	16 mL
Boraks	Penstabil emulsi	500 mg	225 mg	200 mg
Aquades	Pelarut	100 mL	45 mL	40 mL
Bobot akhir		± 200 g	100 g	100 g

Krim urea 5% dibuat dengan menimbang 5 g urea untuk setiap batch sediaan dengan bobot akhir 100 g. Urea terlebih dahulu dilarutkan dalam sebagian fase air atau humektan untuk memastikan kelarutan yang optimal serta mencegah terjadinya pengkristalan. Secara terpisah, basis krim tipe *oil-in-water* (O/W) disiapkan, kemudian larutan urea ditambahkan secara bertahap sambil dilakukan pengadukan hingga terbentuk sediaan krim yang homogen.

Setelah homogenitas tercapai, krim dipindahkan ke dalam wadah yang bersih dan steril, kemudian diberi label sesuai dengan

kebutuhan penelitian. Sediaan krim yang dihasilkan memiliki konsistensi lembut, pH yang sesuai dengan rentang pH kulit, serta berfungsi sebagai pelembap dengan kemampuan meningkatkan hidrasi kulit.

4.5.4. Penetapan Konsentrasi

Pemilihan konsentrasi krim ekstrak kombucha dalam penelitian ini mengacu pada hasil studi literatur dan uji pendahuluan. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak kombucha dengan konsentrasi 5% dan 10% memiliki efektivitas dalam meningkatkan hidrasi kulit, mengurangi peradangan, serta mendukung proses regenerasi jaringan kulit.^{93,94} Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan krim ekstrak kombucha dengan konsentrasi 10% dan 20%, yang diaplikasikan secara topikal sebanyak 0,1 mL per tikus per hari selama 14 hari berturut-turut. Penggunaan durasi 14 hari untuk aplikasi topikal Kombucha pada model xerosis didasarkan pada hasil penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa periode ini cukup untuk mengamati perubahan signifikan dalam proses penyembuhan atau perbaikan kulit pada hewan percobaan. Selain itu, 14 hari merupakan periode yang memadai untuk mengukur perubahan pada parameter biologis seperti kadar sitokin inflamasi dan ekspresi protein terkait, yang berperan dalam proses perbaikan jaringan kulit.¹³

4.5.5. 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 basis krim + urea.
4. Kelompok IV: Tikus diinduksi xerosis *like* dan diberikan basis krim + ekstrak kombucha 10% secara topikal.
5. Kelompok V: Tikus diinduksi xerosis *like* dan diberikan basis krim + ekstrak kombucha 20% secara topikal.

4.5.6. Induksi Xerosis pada Tikus Wistar

Induksi xerosis dilakukan dengan menggunakan larutan SLS (*Sodium Lauryl Sulfate* 5%) yang diaplikasikan pada area punggung tikus untuk memicu terjadinya dehidrasi kulit dan kondisi xerosis *like*.

Pemilihan punggung tikus sebagai lokasi uji didasarkan pada pertimbangan praktis: area ini cukup luas, mudah diamati, minim gangguan akibat grooming, dan secara historis sering dipakai pada penelitian dermatologi. Dengan begitu, pengukuran klinis maupun analisis histologis dapat distandardisasi lebih baik.⁸⁸

Konsentrasi 5% dianggap standar karena efektif mengganggu fungsi sawar tanpa menimbulkan kerusakan permanen, meski dosis lebih rendah (sekitar 2%) saja sudah mampu memicu iritasi ringan bila diaplikasikan dengan penutupan oklusif. Pemberian larutan SLS dapat dilakukan dengan membasahi kasa atau patch yang ditempelkan di punggung tikus, sering kali ditutup semipermeabel untuk memaksimalkan penetrasi. Tanda-tanda kulit kering umumnya mulai muncul pada hari ketiga perlakuan dan mencapai puncaknya pada hari kelima. Rangkaian aplikasi harian 4–6 jam selama 5–7 hari terbukti cukup untuk menghasilkan gambaran xerosis konsisten tanpa ulserasi.⁸⁸

Larutan SLS yang telah disiapkan diterapkan secara topikal pada area kulit yang telah dicukur. Prosedur ini dilakukan 1x setiap hari selama 9 hari untuk memastikan terbentuknya kondisi xerosis pada kulit tikus yang menyerupai gejala kulit kering dan retak pada manusia.

4.5.7 Penelitian Pendahuluan

Penelitian pendahuluan dilakukan untuk menilai keberhasilan induksi model kulit *xerosis-like* pada 7 tikus melalui pemeriksaan histopatologi dan derajat xerosis. Kelompok Kontrol Sehat (KI) berfungsi sebagai acuan kulit normal. Kelompok Perlakuan 7 Hari (KII) terdiri dari KII.1 dengan basis krim dan KII.2 dengan krim ekstrak Kombucha 10% setelah induksi SLS 5% selama 9 hari. Kelompok

Perlakuan 14 Hari (KIII) meliputi KIII.1 dengan basis krim dan KIII.2 dengan krim ekstrak Kombucha 10% setelah induksi SLS 5%. Kelompok Perlakuan 14 Hari dengan Provokasi SLS 0,5% (KIV) terdiri dari KIV.1 dengan basis krim dan KIV.2 dengan krim ekstrak Kombucha 10%. Induksi *xerosis-like* ditandai deskuamasi, penurunan kepadatan sel epidermal, dan infiltrasi sel inflamasi ringan, sedangkan pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop digital, xerosimeter, dan analisis histopatologi. Data histopatologi rinci dari seluruh kelompok dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2 Hasil Pemeriksaan Histopatologi

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

Keterangan kriteria persebaran sel inflamasi:

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

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

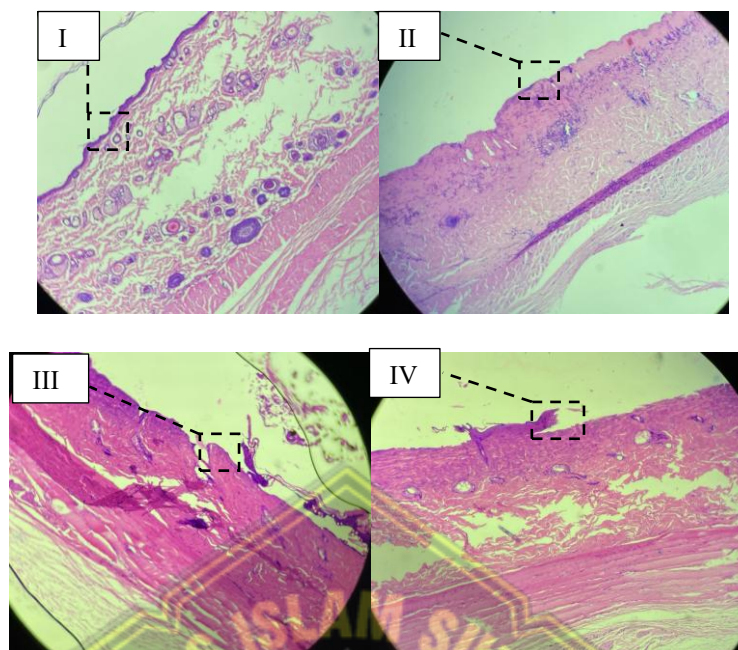
+3 : lebih dari 1 sampai 100 sel per lapang pandang, rapat

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

Sebanyak 7 sampel jaringan kulit tikus dianalisis melalui histopatologi. Pada pemeriksaan awal (28 November 2025), kulit kelompok I.1 normal dengan sel inflamasi rendah; kelompok II.1 (SLS

5% + basis krim 7 hari) mengalami deskuamasi dengan sel sedang–rapat; kelompok II.2 (SLS 5% + ekstrak Kombucha 10%) menunjukkan deskuamasi ringan dan sel rendah. Pada H+14 (6 Desember 2025), kelompok 3.1 (SLS + basis krim 14 hari) memperlihatkan deskuamasi lebih luas dengan sel rendah; kelompok 3.2 dan 4.1 (provokasi SLS 0,5%) deskuamasi positif dengan sel rendah; kelompok 4.2 hanya sel inflamasi rendah tanpa deskuamasi.

Hasil ini menegaskan model xerosis-like berhasil dan valid untuk penelitian lanjutan. Kelompok kontrol mempertahankan struktur kulit normal, sedangkan SLS 5% menimbulkan deskuamasi bervariasi sesuai lama perlakuan dan jenis krim. Krim ekstrak Kombucha 10% cenderung menurunkan infiltrasi sel inflamasi dan menjaga arsitektur epidermis mendekati normal, menunjukkan efek perlindungan dan perbaikan kulit. Temuan ini menjadi dasar analisis morfologi lebih rinci dengan pewarnaan *Hematoxylin–Eosin* (HE).



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

Pengamatan jaringan epidermis tikus dengan pewarnaan HE pada perbesaran 100× memperlihatkan variasi nyata pada struktur kulit dan infiltrasi sel inflamasi antar kelompok. Pada kelompok kontrol sehat (Gambar 4.2 I), memperlihatkan epidermis utuh tanpa infiltrasi sel radang, sedangkan kelompok 7 hari pasca-induksi SLS (Gambar 4.2 II) menunjukkan ekskoriiasi jelas dengan infiltrasi sedang (++). Kelompok yang diberi krim ekstrak Kombucha 10% selama 14 hari pasca-induksi SLS (Gambar 4.2 III) masih menampilkan ekskoriiasi, namun infiltrasi sel radang berkurang menjadi ringan (+),

menunjukkan kemampuan Kombucha dalam memperbaiki jaringan epidermis dan mengurangi peradangan meski durasi perlakuan lebih panjang. Pada kelompok yang menjalani provokasi tambahan SLS 0,5% selama 14 hari (Gambar 4.2 IV), ekskoriasi tetap terlihat tetapi jumlah sel radang hanya sedikit (+), menandakan efek protektif krim Kombucha terhadap iritasi tambahan sekaligus mendukung pemulihan struktur epidermis.

Temuan ini menunjukkan bahwa SLS berhasil memicu deskuamasi dan infiltrasi sel radang pada epidermis tikus, sementara krim Kombucha 10% mampu mengurangi peradangan dan memperbaiki morfologi kulit. Hasil tersebut menegaskan validitas model *xerosis-like* pada kulit tikus sebagai model untuk penelitian lebih lanjut mengenai perlindungan dan perbaikan barrier kulit.

4.5.8 Pengukuran Kadar MMP-9 dan IL-6

Pengukuran kadar Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) dan Interleukin-6 (IL-6) dilakukan menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) setelah periode perlakuan selesai pada hari ke-23. Sampel jaringan kulit dari area lesi xerosis dihomogenkan, dan supernatan yang diperoleh dianalisis untuk mengukur kadar MMP-9 dan IL-6.

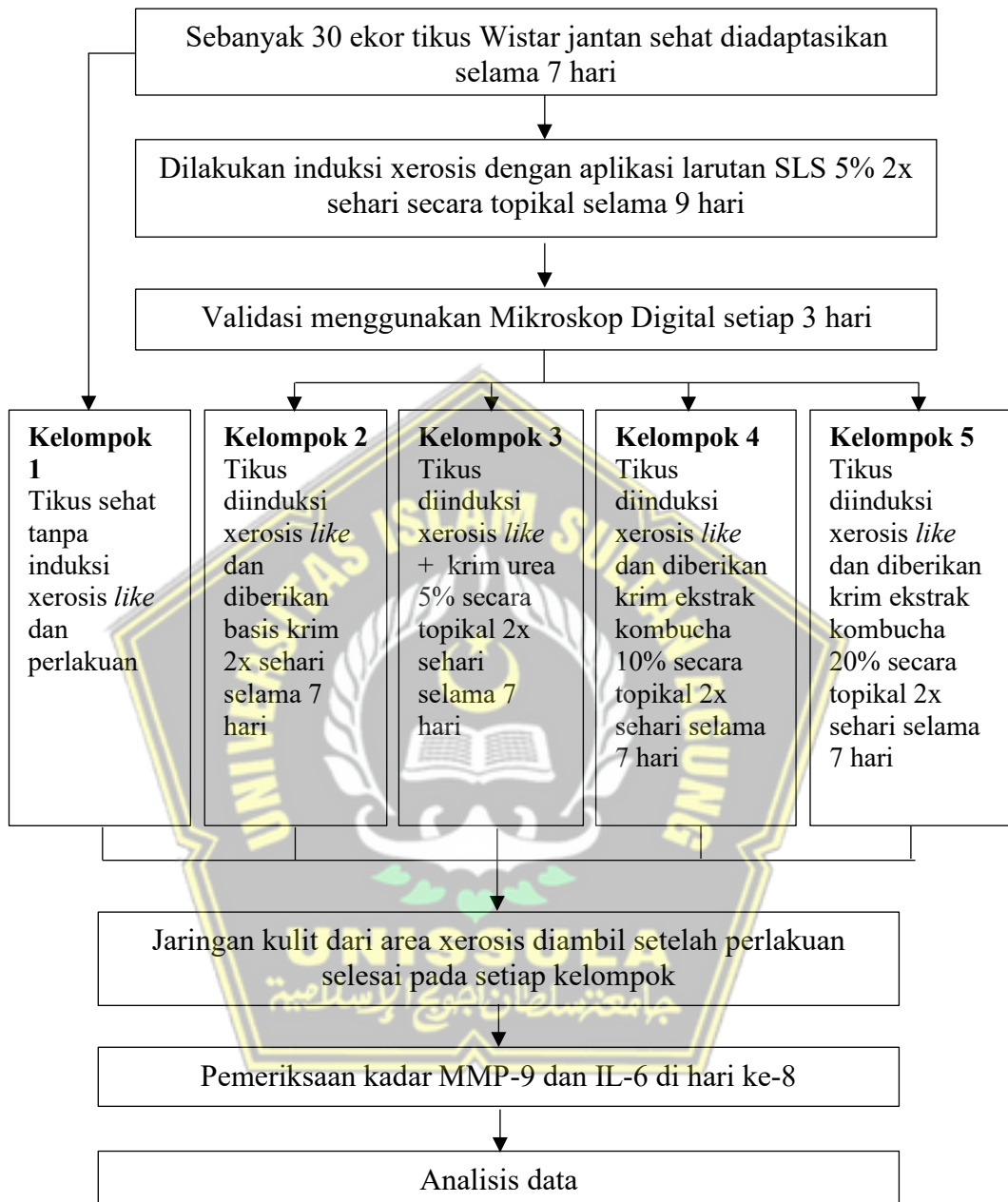
Persiapan reagen standar dilakukan dengan menyiapkan larutan standar 500 μL pada konsentrasi 80 nmol/mL, yang kemudian diencerkan bertingkat ke dalam tabung berlabel Std 5

hingga Std 0 dengan tambahan 120 μL Standard Diluent pada masing-masing tabung, diikuti homogenisasi. Wash buffer 25 $\times$ diencerkan menjadi 1 $\times$ menggunakan aquabides pada hari pengukuran sampel.

Setelah persiapan reagen, 50 μL larutan standar dimasukkan ke well masing-masing kecuali Biotinylated Antibody, sedangkan sampel sebanyak 40 μL ditambahkan ke well sampel, kemudian ditambahkan 10 μL Anti-MDA dan 50 μL Streptavidin-HRP ke well sampel dan well standar (kecuali blank). Cairan di setiap well dihomogenkan, plate ditutup dengan sealer, dan inkubasi dilakukan pada suhu 37°C selama 1 jam. Setelah inkubasi, cairan dibuang dan setiap well dicuci lima kali menggunakan *Wash Buffer* 1 $\times$ sebanyak 300 μL per well dengan perendaman 1–2 menit per cuci, kemudian plate dikeringkan selama 2–3 menit.

Selanjutnya, 50 μL Solution A dan 50 μL Solution B ditambahkan ke masing-masing well, lalu inkubasi dilakukan pada suhu 37°C selama 10 menit dalam kondisi gelap. Setelah itu, 50 μL Stop Solution ditambahkan ke setiap well dan absorbansi dibaca menggunakan microplate ELISA reader pada panjang gelombang 450 nm. Hasil pengukuran kemudian dianalisis dengan membuat kurva standar menggunakan *software Excel (Curve Fitting)* untuk menentukan konsentrasi sampel.

4.6 Alur Penelitian



Gambar 4.3 Alur Penelitian

4.7 Tempat dan Waktu Penelitian

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

4.8 Analisis Data

Data kadar MMP-9 dan IL-6 pada jaringan kulit tikus diuji secara deskriptif terlebih dahulu, kemudian dianalisis menggunakan metode statistik non-parametrik karena sebagian data tidak berdistribusi normal. Normalitas data diperiksa menggunakan uji *Shapiro–Wilk*, sedangkan homogenitas varians diuji dengan *Levene's test*.

Perbandingan seluruh kelompok dilakukan menggunakan *Kruskal–Wallis test*. Jika ditemukan perbedaan yang signifikan, analisis dilanjutkan dengan uji *post hoc Mann–Whitney* secara berpasangan untuk mengidentifikasi kelompok yang berbeda. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. Hasil disajikan dalam bentuk rata-rata $\pm$ standar deviasi (mean $\pm$ SD) untuk mempermudah interpretasi perbedaan antar kelompok perlakuan. Pengolahan data dilakukan menggunakan *SPSS for Windows*.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian

Sebanyak 30 ekor tikus Wistar jantan sehat digunakan dalam penelitian eksperimental ini dan dibagi kedalam lima kelompok, yaitu kontrol sehat, kontrol negatif, kontrol positif (krim urea 5%), serta kelompok krim ekstrak kombucha 10% dan 20%. Seluruh tikus menjalani masa adaptasi selama 7 hari di laboratorium. Penelitian ini berlangsung selama 23 hari dan bertujuan untuk menganalisis pengaruh krim ekstrak kombucha terhadap kadar MMP-9 dan IL-6 pada model *xerosis-like*.

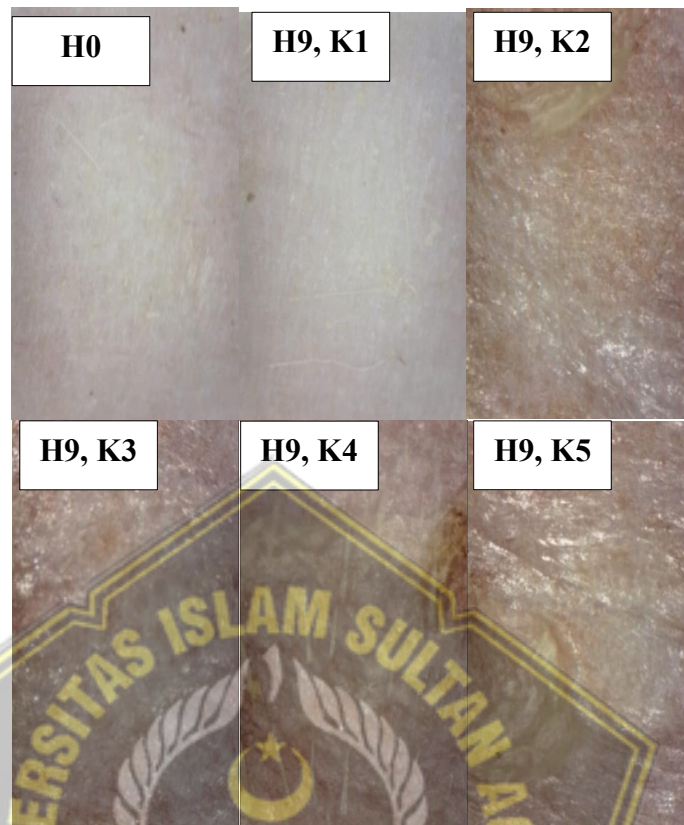
Setelah masa adaptasi, kondisi xerosis diinduksi dengan aplikasi topikal larutan *sodium lauryl sulfate* (SLS) 5% sebanyak dua kali sehari selama 9 hari. Evaluasi keberhasilan induksi dilakukan setiap tiga hari menggunakan mikroskop digital untuk memastikan terjadinya perubahan morfologi kulit sebelum pemberian perlakuan topikal.

Pemberian sediaan secara topikal dilakukan setelah induksi xerosis. Krim diaplikasikan pada area kulit xerosis sebanyak dua kali sehari selama 7 hari berturut-turut. Pengambilan jaringan kulit dilakukan pada hari ke-8 untuk analisis kadar MMP-9 dan IL-6 setelah hewan uji dianestesi sesuai dengan prosedur etika penelitian hewan. Selanjutnya, jaringan kulit diproses dan dianalisis menggunakan ELISA.

5.1.1 Gambaran Makroskopis *Xerosis-Like* pada Model Hewan

Validasi model *xerosis-like* dilakukan melalui penilaian makroskopis permukaan kulit punggung tikus dengan mikroskop digital. Pemeriksaan ini memastikan induksi surfaktan (SLS 5%) menimbulkan perubahan kulit konsisten dengan *xerosis* sebelum perlakuan berikutnya. Parameter yang dicatat termasuk adanya sisik, kulit terasa kering dan kasar, retakan hingga pecah-pecah, serta kemerahan di beberapa area. Dokumentasi pada hari ke-0 (H0) dijadikan acuan sebelum induksi, sedangkan H9 menggambarkan kondisi setelah periode induksi. Dokumentasi permukaan kulit dilakukan menggunakan mikroskop digital, seperti terlihat pada Gambar 5.1, sehingga diperoleh citra yang cukup representatif untuk menilai kondisi kulit pada model penelitian.

Pada hari pertama (hari ke-0), semua kelompok menunjukkan permukaan kulit punggung yang relatif seragam dan halus. Tidak terlihat adanya pengelupasan, retakan, atau kemerahan pada kulit. Oleh karena itu, kondisi kulit pada hari ke-0 dapat dijadikan acuan visual sebagai baseline sebelum terjadinya perubahan akibat induksi.



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

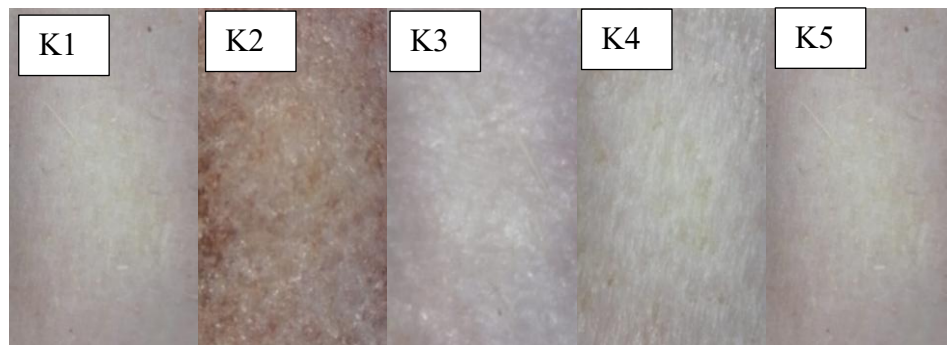
Pada hari ke-9 (H9), permukaan kulit kelompok K1, yang terdiri dari tikus sehat tanpa induksi, tetap menunjukkan karakter yang menyerupai kondisi awal. Kulit pada kelompok ini tampak rata dan halus, tidak terdapat skuama maupun sisik, sehingga secara visual mendekati kulit normal memberikan gambaran stabilitas kondisi kulit sehat selama periode observasi.

Kelompok yang mengalami induksi SLS 5% (K2, K3, K4, dan K5) menampilkan perubahan permukaan kulit yang konsisten dengan karakteristik *xerosis-like*. Skuama putih keabu-abuan terlihat lebih jelas

dan menyebar di beberapa area, sementara permukaan kulit tampak kering, kasar, dan tidak rata. Retakan halus hingga pecah-pecah muncul di beberapa titik, dan beberapa bagian kulit mengalami perubahan warna menjadi kemerahan, menandakan respon inflamasi ringan akibat paparan surfaktan. Perubahan ini memberikan indikasi visual yang jelas bahwa induksi berhasil menimbulkan kondisi *xerosis* pada model hewan.

Perbandingan dokumentasi antara H0 dan H9 menunjukkan adanya transformasi permukaan kulit menuju pola *xerosis-like* pada kelompok yang diinduksi, sedangkan kulit kelompok K1 tetap relatif stabil. Hasil ini menegaskan efektivitas SLS 5% dalam menghasilkan model *xerosis-like*, sekaligus mendukung validitas model untuk evaluasi perlakuan topikal pada penelitian lanjutan, dengan indikasi yang jelas terhadap perubahan morfologi dan tekstur kulit.

Kondisi permukaan kulit setelah pemberian perlakuan topikal pada model *xerosis like* digambarkan dengan melakukan evaluasi makroskopik pada hari ke-7 (H7) (Gambar 5.2). Dokumentasi visual ini digunakan sebagai pelengkap hasil laboratorik, sehingga perubahan klinis yang tampak pada permukaan kulit dapat dibaca secara koheren bersama dengan perubahan biomarker.



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%).

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

5.1.2 Hasil Analisis Kadar MMP-9

Pemeriksaan kadar MMP-9 dilakukan untuk menilai tingkat kerusakan struktur dan *remodeling* jaringan kulit pada model *xerosis-like*. Ringkasan hasil analisis deskriptif dan uji statistik kadar MMP-9 pada masing-masing kelompok perlakuan disajikan dalam Tabel 5.2.

Tabel 5.1 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar MMP-9 dan Uji *Kruskal-Wallis*

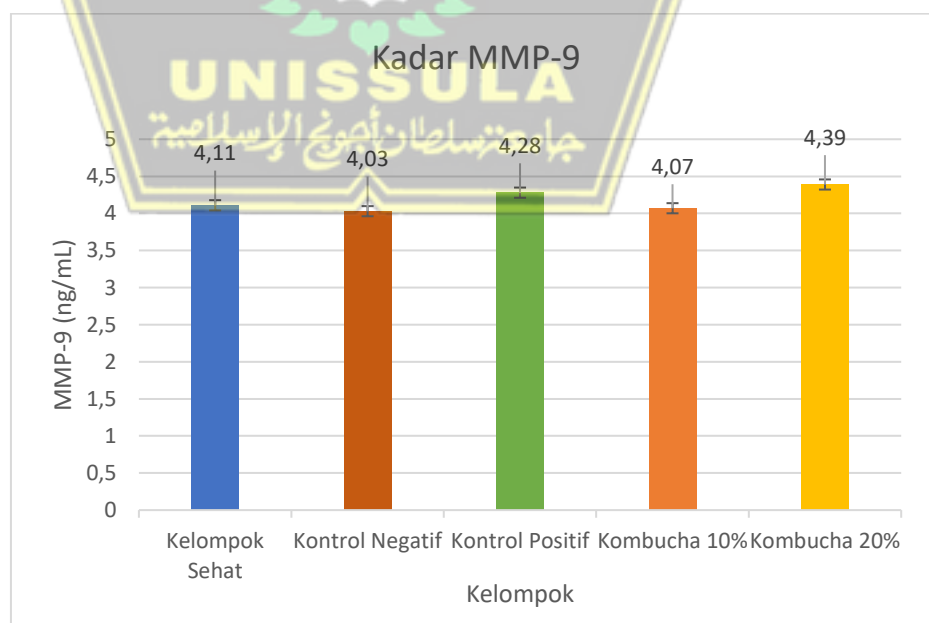
Kelompok	Tikus Sehat (K1)	Kontrol Negatif (K2)	Kontrol Positif (K3)	Kombucha 10% (K4)	Kombucha 20% (K5)	<i>P value</i>
Kadar MMP-9 (ng/mL)						
<i>Mean</i>	4,11	4,03	4,28	4,07	4,39	
<i>SD</i>	0,31	0,31	0,25	0,09	0,22	
<i>Shapiro-Wilk</i>	0,960	0,176	0,522	0,007	0,984	
<i>Levene Test</i>						0,132
<i>Kruskal-Wallis</i>						0,145

Keterangan:

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

Levene Test = Data homogen ($p > 0,005$)

Kruskal-Wallis = Tidak terdapat perbedaan signifikan seluruh kelompok ($p > 0,005$)



Gambar 5.3 Rata-rata Kadar MMP-9

Berdasarkan Tabel 5.1 dan Gambar 5.3 hasil analisis deskriptif menunjukkan bahwa rata-rata kadar MMP-9 pada kelompok tikus sehat (K1) sebesar $4,11 \pm 0,31$ ng/mL. Kelompok kontrol negatif (K2) memiliki rata-rata kadar MMP-9 sebesar $4,03 \pm 0,31$ ng/mL, sedangkan kelompok kontrol positif yang diberi krim urea 5% (K3) menunjukkan nilai rata-rata sebesar $4,28 \pm 0,25$ ng/mL. Pada kelompok perlakuan krim ekstrak kombucha konsentrasi 10% (K4), kadar MMP-9 rata-rata sebesar $4,07 \pm 0,09$ ng/mL, sementara pada kelompok krim ekstrak kombucha 20% (K5) menunjukkan rata-rata kadar MMP-9 tertinggi, yaitu sebesar $4,39 \pm 0,22$ ng/mL.

Hasil uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa sebagian besar kelompok memiliki distribusi data normal ($p > 0,05$), kecuali pada kelompok krim ekstrak kombucha 10% (K4) yang menunjukkan distribusi tidak normal ($p = 0,007$). Namun demikian, hasil uji *Levene* menunjukkan nilai p sebesar 0,132, yang menandakan bahwa varians data kadar MMP-9 seluruh kelompok bersifat homogen.

Perbandingan kadar MMP-9 seluruh kelompok perlakuan dianalisis menggunakan uji *Kruskal-Wallis* karena asumsi distribusi normal tidak sepenuhnya terpenuhi. Hasil analisis menunjukkan nilai p sebesar 0,145, yang mengindikasikan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada kadar MMP-9 seluruh kelompok perlakuan ($p > 0,05$).

5.1.3 Hasil Analisis Kadar IL-6

Kadar IL-6 dianalisis sebagai parameter derajat inflamasi kulit untuk menilai potensi efek antiinflamasi dari krim ekstrak kombucha pada model *xerosis-like*. Hasil analisis deskriptif serta uji *Kruskal-Wallis* terhadap kadar IL-6 ditampilkan pada Tabel 5.2.

Tabel 5.2 Uji Deskriptif Rata-rata Kadar IL-6 dan Uji *Kruskal-Wallis*

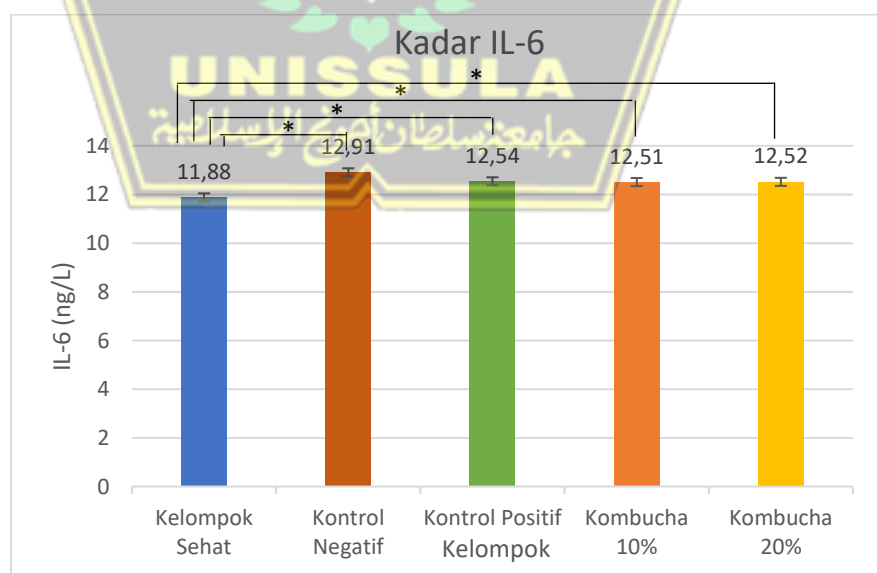
Kelompok	Tikus Sehat (K1)	Kontrol Negatif (K2)	Kontrol Positif (K3)	Kombucha 10% (K4)	Kombucha 20% (K5)	<i>P</i> value
Kadar IL-6 (ng/L)						
<i>Mean</i>	11,88	12,91	12,54	12,51	12,52	
<i>SD</i>	0,22	0,63	0,32	0,63	0,44	
<i>Shapiro-Wilk</i>	0,258	0,815	0,107	<0,001	0,106	
<i>Levene Test</i>						0,377
<i>Kruskal-Wallis</i>						0,009

Keterangan:

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

Levene Test = Data homogen ($p > 0,005$)

Kruskal-Wallis = Terdapat perbedaan signifikan seluruh kelompok ($p < 0,005$)



Gambar 5.4 Rata-rata Kadar IL-6

Berdasarkan Tabel 5.2 dan Gambar 5.4, hasil analisis deskriptif menunjukkan bahwa rata-rata kadar IL-6 pada kelompok tikus sehat (K1) sebesar $11,88 \pm 0,22$ ng/L. Pada kelompok kontrol negatif (K2), kadar IL-6 meningkat menjadi $12,91 \pm 0,63$ ng/L, sedangkan pada kelompok kontrol positif yang diberi krim urea 5% (K3) diperoleh rata-rata kadar IL-6 sebesar $12,54 \pm 0,32$ ng/L. Kelompok perlakuan krim ekstrak kombucha konsentrasi 10% (K4) dan 20% (K5) masing-masing menunjukkan rata-rata kadar IL-6 sebesar $12,51 \pm 0,63$ ng/L dan $12,52 \pm 0,44$ ng/L.

Hasil uji *Shapiro–Wilk* menunjukkan bahwa sebagian besar kelompok memiliki distribusi data normal ($p > 0,05$), kecuali pada kelompok kombucha 10% (K4) yang menunjukkan distribusi tidak normal ($p < 0,001$). Namun, berdasarkan uji *Levene*, data kadar IL-6 seluruh kelompok dinyatakan homogen dengan nilai p sebesar 0,377.

Analisis perbedaan kadar IL-6 seluruh kelompok dilakukan menggunakan uji *Kruskal–Wallis*. Hasil analisis menunjukkan nilai p sebesar 0,009, yang menandakan adanya perbedaan bermakna secara statistik pada kadar IL-6 seluruh kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Temuan ini menunjukkan bahwa pemberian perlakuan memberikan pengaruh terhadap kadar IL-6 pada model kulit *xerosis-like*. Identifikasi pasangan kelompok yang memiliki perbedaan bermakna pada kadar IL-6 dilakukan melalui analisis *Post Hoc* menggunakan uji *Mann–Whitney*.

Tabel 5.3 Hasil Uji *Post Hoc Mann-Whitney* setelah Perlakuan terhadap rata-rata kadar IL-6

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5
K1	-	0,005*	0,004*	0,005*	0,037*
K2		-	0,229	0,173	0,261
K3			-	0,688	0,810
K4				-	0,377
K5					-

Keterangan: *Bermakna $p < 0,05$

Berdasarkan hasil uji Post Hoc Mann–Whitney pada Tabel 5.3, terdapat perbedaan bermakna kadar IL-6 antara kelompok tikus sehat (K1) dengan seluruh kelompok lain, yaitu kontrol negatif (K2), kontrol positif (K3), krim ekstrak kombucha 10% (K4), dan krim ekstrak kombucha 20% (K5) ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa kondisi *xerosis-like* dengan atau tanpa perlakuan menyebabkan peningkatan kadar IL-6 dibandingkan kulit normal.

Namun, pada perbandingan antara kelompok kontrol negatif (K2) dengan kelompok krim ekstrak kombucha 10% (K4) dan 20% (K5), tidak ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian krim ekstrak kombucha, baik pada konsentrasi 10% maupun 20%, tidak menghasilkan perbedaan kadar IL-6 yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif.

Selain itu, tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif (K2) dengan kontrol positif (K3), serta antar kelompok perlakuan lainnya (K3 dengan K4 dan K5, serta K4 dengan K5) ($p > 0,05$). Temuan ini mengindikasikan bahwa respons inflamasi kulit yang direpresentasikan oleh kadar IL-6 relatif serupa antar

kelompok perlakuan setelah pemberian basis krim, krim urea 5%, maupun krim ekstrak kombucha.

5.2 Pembahasan

Xerosis cutis merupakan kondisi kulit kering yang sering disertai gangguan fungsi barrier dan peningkatan respons inflamasi. Model eksperimental *xerosis-like* digunakan untuk meniru kondisi klinis tersebut secara terkontrol dan *reproducible*. Keberhasilan pembentukan model *xerosis-like* tidak hanya tercermin dari perubahan morfologis jaringan kulit, tetapi juga dari aktivasi jalur inflamasi dan degradasi jaringan yang menyertainya. Pengukuran kadar MMP-9 dan IL-6 dilakukan untuk menilai keterlibatan proses inflamasi serta dinamika *remodeling* jaringan kulit akibat induksi *xerosis* dan intervensi krim ekstrak kombucha.

Secara deskriptif, rata-rata kadar MMP-9 tampak relatif seragam pada seluruh kelompok, dengan nilai terendah pada kelompok kontrol negatif dan nilai tertinggi pada kelompok krim ekstrak kombucha 20% ($4,39 \pm 0,22$ ng/mL). Namun, variasi nilai tersebut masih berada dalam rentang standar deviasi yang sempit, sehingga secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p=0,145$). Peningkatan ini kemungkinan disebabkan oleh variabilitas biologis antar tikus dan respons individual terhadap perlakuan topikal pada model *xerosis-like* yang relatif ringan dan fluktuasi data masih berada dalam kisaran normal. Hal ini mengindikasikan bahwa aktivitas degradasi matriks ekstraseluler yang dimediasi oleh MMP-9 tidak mengalami

perubahan signifikan akibat induksi *xerosis* maupun pemberian perlakuan topikal dalam durasi penelitian ini.

Secara teoritis, kondisi *xerosis-like* yang diinduksi oleh SLS pada kelompok kontrol negatif (K2) diharapkan dapat meningkatkan kadar MMP-9 sebagai respons terhadap kerusakan *barrier* kulit dan proses inflamasi. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa MMP-9 berperan penting dalam patogenesis penyakit kulit inflamasi dan meningkat pada kondisi inflamasi atau kerusakan jaringan yang lebih berat.⁹⁵

Namun, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar MMP-9 pada kelompok kontrol negatif tidak mengalami peningkatan yang signifikan, bahkan cenderung lebih rendah dibandingkan kelompok lain. Temuan ini dapat dijelaskan oleh karakteristik model *xerosis-like* yang digunakan, di mana kerusakan kulit yang terjadi relatif ringan dan lebih dominan pada gangguan fungsi *barrier* serta penurunan hidrasi, tanpa kerusakan jaringan yang luas. Pada kondisi inflamasi ringan, aktivasi MMP-9 dapat menjadi minimal karena enzim ini lebih banyak terlibat dalam remodeling matriks ekstraseluler pada kondisi inflamasi berat atau destruksi jaringan yang signifikan.³⁴

Selain itu, ekspresi MMP-9 dipengaruhi oleh regulasi sitokin dan faktor lingkungan jaringan, sehingga tidak selalu meningkat secara linear pada setiap kondisi inflamasi. Oleh karena itu, tidak ditemukannya peningkatan kadar MMP-9 pada kelompok kontrol negatif dalam penelitian ini menunjukkan bahwa model *xerosis-like* yang digunakan belum cukup kuat

untuk memicu aktivasi MMP-9 secara signifikan, serta mengindikasikan bahwa perubahan patologis yang terjadi lebih dominan pada aspek inflamasi ringan dan disfungsi barrier kulit dibandingkan remodeling matriks ekstraseluler.

Secara biologis, MMP-9 merupakan enzim proteolitik yang berperan dalam proses degradasi kolagen dan *remodeling* matriks ekstraseluler, serta umumnya meningkat pada kondisi inflamasi berat atau kerusakan jaringan yang lebih ekstensif.^{22,96} Pada penelitian ini, model *xerosis-like* yang digunakan ditandai terutama oleh gangguan fungsi *barrier* dan deskuamasi epidermal dengan infiltrasi sel inflamasi ringan hingga sedang. Kondisi tersebut kemungkinan belum cukup kuat untuk memicu peningkatan ekspresi MMP-9 secara signifikan, sehingga kadar MMP-9 tetap relatif stabil antar kelompok.

Selain itu, MMP-9 bukan target utama mekanisme kerja krim ekstrak kombucha pada kulit *xerosis*. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa kombucha terutama memengaruhi aktivitas antioksidan, hidrasi kulit, pH, serta enzim seperti kolagenase dan elastase, sedangkan pengaruh terhadap MMP-9 relatif kecil.^{97,98} Dengan demikian, perubahan kadar MMP-9 akibat pemberian krim ini bisa sangat minimal dan sulit terdeteksi secara statistik. Fenomena ini konsisten dengan pengamatan di bidang lain, di mana perbaikan klinis atau histologis dapat terjadi tanpa perubahan signifikan pada MMP-9, menunjukkan bahwa stabilitas enzim ini bukanlah indikator tunggal keberhasilan terapi.⁹⁹

Tidak ditemukannya perbedaan signifikan kadar MMP-9 juga dapat mengindikasikan bahwa efek utama krim ekstrak kombucha lebih berperan pada perbaikan hidrasi dan regulasi inflamasi ringan,¹⁰⁰ dibandingkan pada mekanisme *remodeling* matriks ekstraseluler yang melibatkan MMP-9.⁹⁶ Temuan ini sejalan dengan karakteristik *xerosis* yang umumnya lebih dominan pada disfungsi *barrier* dan penurunan hidrasi kulit, bukan pada proses destruksi jaringan yang masif.¹⁰¹

Dengan demikian, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada model *xerosis-like* dengan derajat inflamasi ringan hingga sedang, MMP-9 belum menjadi biomarker yang sensitif untuk mendeteksi perubahan akibat pemberian krim ekstrak kombucha. Walaupun kadar MMP-9 tidak mengalami perbedaan signifikan antar kelompok, hal ini tidak menunjukkan bahwa seluruh parameter inflamasi kulit tidak terpengaruh. Untuk mendapatkan gambaran yang lebih komprehensif mengenai respons inflamasi pada model *xerosis-like*, penelitian ini juga mengevaluasi kadar IL-6, sebuah sitokin proinflamasi utama yang lebih sensitif terhadap gangguan fungsi *barrier* dan stres epidermal ringan.¹⁰²

Variasi kadar IL-6 pada kelompok K4 menyebabkan distribusi data tidak normal, sehingga perbedaan seluruh kelompok dianalisis menggunakan uji *Kruskal-Wallis*. Hasil analisis menunjukkan adanya perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan ($p=0,009$), menegaskan bahwa krim ekstrak kombucha memiliki efek modulasi inflamasi, meskipun efeknya relatif

moderat dan lebih spesifik terhadap pengaturan sitokin proinflamasi dibandingkan enzim matriks seperti MMP-9.

Secara deskriptif, kelompok kontrol negatif (K2) memiliki rata-rata kadar IL-6 tertinggi dibanding kelompok lainnya. Kelompok krim ekstrak kombucha 10% (K4) dan 20% (K5) menunjukkan penurunan kadar IL-6 dibandingkan kelompok kontrol positif (K3), meskipun nilainya masih mendekati K3 dan tetap lebih tinggi dibanding kelompok tikus sehat (K1). Temuan ini mengindikasikan bahwa pemberian krim topikal, khususnya krim ekstrak kombucha maupun krim urea, mampu meredam respons inflamasi ringan hingga sedang, kemungkinan melalui mekanisme perbaikan hidrasi epidermis, penguatan *barrier* kulit, dan aktivitas antioksidan yang terkandung dalam ekstrak kombucha.^{103,104}

IL-6 merupakan sitokin proinflamasi utama yang berperan dalam aktivasi respons imun, proses peradangan, dan kerusakan jaringan pada kondisi iritasi kulit.¹⁰⁵ Peningkatan kadar IL-6 pada kelompok kontrol negatif (K2) mencerminkan aktivasi respons inflamasi akibat gangguan *barrier* dan iritasi oleh *sodium lauryl sulfate* (SLS), sehingga menegaskan bahwa induksi *xerosis-like* berhasil memicu respons inflamasi pada kulit.¹⁰⁶ Meskipun penurunan IL-6 terlihat pada kelompok perlakuan, nilai tersebut tetap lebih tinggi dibanding kelompok sehat (K1), menandakan bahwa stres inflamasi tidak sepenuhnya kembali ke tingkat basal, tetapi perlakuan topikal tetap memberikan efek protektif dan modulasi inflamasi.¹⁰⁷

Perbandingan antar kelompok perlakuan menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan pada kadar IL-6, baik antara kontrol negatif dan kontrol positif maupun antara kelompok krim ekstrak kombucha 10% dan 20% ($p>0,05$). Temuan ini mengindikasikan bahwa pemberian krim urea maupun krim ekstrak kombucha selama 7 hari tidak menurunkan respons inflamasi yang sudah terjadi secara bermakna, meskipun keduanya memiliki potensi aktivitas antiinflamasi.^{103,104,108,109}

Secara biologis, peningkatan IL-6 pada model *xerosis-like* dapat dipahami sebagai mekanisme adaptif kulit terhadap gangguan *barrier* dan dehidrasi epidermal, di mana sel keratinosit dan sel imun kulit mengeluarkan sitokin untuk memodulasi peradangan lokal.¹⁰⁷ Jalur antiinflamasi yang dipengaruhi oleh krim kombucha atau krim urea mungkin lebih terlihat pada parameter hidrasi, ekspresi protein *barrier*, atau biomarker lain dibandingkan perubahan IL-6 secara langsung.

Secara keseluruhan, kadar MMP-9 dan IL-6 menunjukkan respons yang berbeda terhadap induksi *xerosis* dan pemberian krim topikal. MMP-9 relatif stabil, sehingga perbedaan yang teramati terutama muncul antara tikus sehat dan tikus yang diinduksi *xerosis*, tanpa adanya efek signifikan dari perlakuan krim urea maupun ekstrak kombucha.^{110,111} Sebaliknya, IL-6 sebagai sitokin proinflamasi meningkat secara signifikan pada semua kelompok yang mengalami induksi *xerosis* dibandingkan tikus sehat, menegaskan bahwa model *xerosis-like* berhasil memicu respons inflamasi ringan hingga sedang.^{107,112}

Penurunan moderat IL-6 pada kelompok yang menerima krim topikal, baik urea maupun ekstrak kombucha, tidak cukup besar untuk menimbulkan perbedaan signifikan antar kelompok yang diinduksi, namun tetap menunjukkan kemampuan krim dalam meredam respons inflamasi ringan. Temuan ini menegaskan bahwa efek utama krim ekstrak kombucha terletak pada modulasi inflamasi ringan dan perbaikan fungsi *barrier*, sementara mekanisme remodeling matriks yang melibatkan MMP-9 relatif tidak terpengaruh.^{98,103}

Beberapa keterbatasan pada penelitian ini perlu diperhatikan untuk interpretasi hasil. Durasi perlakuan topikal yang relatif singkat (7 hari) mungkin membatasi deteksi perubahan biomarker yang memerlukan waktu lebih lama untuk menyesuaikan diri.¹¹³ Ukuran sampel tiap kelompok yang terbatas juga dapat memengaruhi variasi biologis dan sensitivitas analisis, khususnya untuk MMP-9 yang cenderung stabil pada kondisi inflamasi ringan.¹¹⁴ Selain itu, model *xerosis-like* yang digunakan merepresentasikan gangguan fungsi *barrier* dan inflamasi ringan hingga sedang, sehingga hasil temuan mungkin berbeda jika diterapkan pada kondisi xerosis yang lebih berat atau kronis. Keterbatasan ini menjadi pertimbangan penting dalam interpretasi data dan perencanaan penelitian lanjutan dengan durasi perlakuan lebih panjang serta ukuran sampel yang lebih besar.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

1. Pemberian krim ekstrak kombucha tidak memiliki pengaruh bermakna terhadap kadar *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9), namun berpengaruh terhadap kadar *Interleukin-6* (IL-6) pada tikus model *xerosis like*
2. Pemberian krim ekstrak kombucha 10% dan 20% tidak berpengaruh pada kadar MMP-9 pada kulit tikus model *xerosis-like*.
3. Pemberian krim ekstrak kombucha 10% dan 20% berpengaruh terhadap kadar IL-6 pada kulit tikus model *xerosis like*.
4. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara krim ekstrak kombucha 10% dan 20% dengan kelompok kontrol terhadap kadar MMP-9 maupun IL-6 pada tikus model *xerosis like*.

6.2 Saran

1. Melakukan perlakuan topikal dengan durasi lebih panjang untuk menilai efek jangka panjang krim ekstrak kombucha terhadap hidrasi kulit, fungsi *barrier*, dan modulasi inflamasi.
2. Menambah jumlah sampel pada setiap kelompok agar variasi biologis lebih terkontrol dan sensitivitas deteksi perubahan biomarker meningkat.
3. Menggunakan model *xerosis* dengan derajat lebih berat atau kronis agar efektivitas intervensi dapat dievaluasi pada kondisi yang lebih ekstrem.

4. Merencanakan penelitian lanjutan dengan kombinasi durasi perlakuan lebih panjang dan ukuran sampel lebih besar agar hasil lebih representatif.



DAFTAR PUSTAKA

1. Hou X, Wei Z, Zouboulis CC, Ju Q. Aging in the sebaceous gland. *Front Cell Dev Biol. Frontiers Media S.A.* 2022;10. doi:10.3389/fcell.2022.909694
2. Wang XP, Schunck M, Kallen KJ, et al. The interleukin-6 cytokine system regulates epidermal permeability barrier homeostasis. *Journal of Investigative Dermatology.* 2004;123(1):124-131. doi:10.1111/j.0022-202X.2004.22736.x
3. Tandara AA, Mustoe TA. MMP- and TIMP-secretion by human cutaneous keratinocytes and fibroblasts - Impact of coculture and hydration. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery.* 2011;64(1):108-116. doi:10.1016/j.bjps.2010.03.051
4. Butarbutar MET, Chaerunisaa AY. Peran Pelembab dalam Mengatasi Kondisi Kulit Kering. *Majalah Farmasetika.* 2020;6(1). doi:10.24198/mfarmasetika.v6i1.28740
5. Mekić S, Jacobs LC, Gunn DA, et al. Prevalence and determinants for xerosis cutis in the middle-aged and elderly population: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(4):963-969.e2. doi:10.1016/j.jaad.2018.12.038
6. Yao D, Gong X, Ma Y, Gong T, Wang G. The prevalence and interventions of xerosis cutis among older adults: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr Nurs (Minneap).* 2023;54:219-228. doi:https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2023.09.018

7. Patel GA, Ragi G, Lambert WC, Schwartz RA. Skin Disease and Old Age. In: *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. Elsevier Ltd; 2010:801-809. doi:10.1016/B978-1-4160-6231-8.10095-9
8. Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, et al. Diagnosis and treatment of xerosis cutis – a position paper. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2019;17(S7):3-33. doi:10.1111/ddg.13906
9. Hänel KH, Cornelissen C, Lüscher B, Baron JM. Cytokines and the skin barrier. *Int J Mol Sci*. 2013;14(4):6720-6745. doi:10.3390/ijms14046720
10. auf dem Keller U, Sabino F. Matrix metalloproteinases in impaired wound healing. *Metalloproteinases Med*. Published online February 2015:1. doi:10.2147/mmm.s68420
11. Lacerda UV, da Costa CVP, Cardoso RR, et al. Antioxidant, Antiproliferative, Antibacterial, and Antimalarial Effects of Phenolic-Rich Green Tea Kombucha. *Beverages*. 2025;11(1). doi:10.3390/beverages11010007
12. Kothari P, Pestana R, Mesraoua R, et al. IL-6–Mediated Induction of Matrix Metalloproteinase-9 Is Modulated by JAK-Dependent IL-10 Expression in Macrophages. *The Journal of Immunology*. 2014;192(1):349-357. doi:10.4049/jimmunol.1301906
13. Rajaei S, Douadi M, Setorki M, Ahadi AM. Clinical and histopathological effects of ointment prepared from kombucha floating cellulose layer on wound healing and the activity of matrix metalloproteinase 1 in diabetic rats.

Research Results in Pharmacology. 2022;8(3):9-18.
doi:10.3897/rrpharmacology.8.81288

14. Hiramoto K, Imai M, Tanaka S, Ooi K. Changes in the AGE/Macrophage/TNF- α Pathway Affect Skin Dryness during KK-Ay/Tajcl Mice Aging. 2023;13(6). doi:10.3390/life13061339
15. Hsieh Y, Chiu MC, Chou JY. Efficacy of the Kombucha Beverage Derived from Green, Black, and Pu'er Teas on Chemical Profile and Antioxidant Activity. *J Food Qual.* 2021;2021. doi:10.1155/2021/1735959
16. Čakić Semenčić M, Biedrzycka A, Kiczor A, Beluhan S, Šupljika F. Spectrofluorimetric Analysis of Riboflavin Content during Kombucha Fermentation. *BioTech.* 2024;13(2). doi:10.3390/biotech13020020
17. Nizioł-Łukaszewska Z, Ziemlewska A, Zagórska-Dziok M, Mokrzyńska A, Wójciak M, Sowa I. Apiaceae Bioferments Obtained by Fermentation with Kombucha as an Important Source of Active Substances for Skin Care. *Molecules.* 2025;30(5). doi:10.3390/molecules30050983
18. Ziemlewska 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;23(23). doi:10.3390/ijms232314675
19. Sales AL, Iriondo-DeHond A, DePaula J, et al. Intracellular Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects and Bioactive Profiles of Coffee Cascara and

- Black Tea Kombucha Beverages. *Foods*. 2023;12(9). doi:10.3390/foods12091905
20. Jakubczyk K, Nowak A, Muzykiewicz-Szymańska A, Kucharski Ł, Szymczykowska K, Janda-Milczarek K. Kombucha as a Potential Active Ingredient in Cosmetics—An Ex Vivo Skin Permeation Study. *Molecules*. 2024;29(5). doi:10.3390/molecules29051018
 21. Sari F, Illian DN, Sylvia O, et al. FORMULASI KRIM MINYAK ALPUKAT (Avocado oil) DAN EFEKTIVITASNYA TERHADAP XEROSIS PADA TUMIT KAKI. www.ojs.unhaj.ac.id/index.php/fj
 22. Chang M. Matrix metalloproteinase profiling and their roles in disease. *RSC Adv. Royal Society of Chemistry*. 2023;13(9):6304-6316. doi:10.1039/d2ra07005g
 23. Alnaz ARM, Nasution AH, Abdillah AH. Matriks Metalloproteinase (MMP) sebagai Biomarker Terjadinya Perforasi pada Apendisitis Akut. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*. 2020;8:117-127. doi:10.53366/jimki.v8i2.141
 24. Murlistyarini S, Amalia Dani A. *PERAN MATRIKS METALOPROTEINASE (MMP) PADA PROSES PHOTOAGING*.
 25. Shaikh S, Muteeb G. *Role of Matrix Metalloproteinases in Cancer*. 2013. www.esciencecentral.org/ebooks
 26. Rittie L, Fisher GJ. Natural and Sun-Induced Aging of Human Skin. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5:a015370-a015370. doi:10.1101/cshperspect.a015370

27. Rundhaug JE. *Matrix Metalloproteinases, Angiogenesis, and Cancer*
Commentary Re: A. C. Lockhart et al., Reduction of Wound Angiogenesis in
Patients Treated with BMS-275291, a Broad Spectrum Matrix
Metalloproteinase Inhibitor. Clin. Cancer Res., 9: 00-00, 2003.
[http://aacrjournals.org/clincancerres/article-](http://aacrjournals.org/clincancerres/article-pdf/9/2/551/2086833/df0203000551.pdf)
[pdf/9/2/551/2086833/df0203000551.pdf](http://aacrjournals.org/clincancerres/article-pdf/9/2/551/2086833/df0203000551.pdf)
28. Wang Y, Jiao L, Qiang C, et al. The role of matrix metalloproteinase 9 in
fibrosis diseases and its molecular mechanisms. *Biomedicine and*
Pharmacotherapy. Elsevier Masson s.r.l. 2024;171.
doi:10.1016/j.biopha.2023.116116
29. Hernandez-Anzaldo S, Brglez V, Hemmeryckx B, et al. Novel role for matrix
metalloproteinase 9 in modulation of cholesterol metabolism. *J Am Heart*
Assoc. 2016;5(10). doi:10.1161/JAHA.116.004228
30. Gong Y, Chippada-Venkata UD, Oh WK. Roles of matrix
metalloproteinases and their natural inhibitors in prostate cancer progression.
Cancers (Basel). MDPI AG. 2014;6(3):1298-1327.
doi:10.3390/cancers6031298
31. Wolosowicz M, Prokopiuk S, Kaminski TW. Matrix Metalloproteinase-9
(MMP-9) as a Therapeutic Target: Insights into Molecular Pathways and
Clinical Applications. *Pharmaceutics.* 2025;17(11):1425.
doi:10.3390/pharmaceutics17111425
32. Kim Y, Lim KM. Skin barrier dysfunction and filaggrin. *Arch Pharm Res.*
2021;44(1):36-48. doi:10.1007/s12272-021-01305-x

33. Barthe M, Clerbaux LA, Thénot JP, Braud VM, Osman-Ponchet H. Systematic characterization of the barrier function of diverse ex vivo models of damaged human skin. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11. doi:10.3389/fmed.2024.1481645
34. Czerwińska J, Owczarczyk-Saczonek A. Matrix Metalloproteinases in Inflammatory Dermatoses. *Int J Mol Sci*. 2025;26(21):10319. doi:10.3390/ijms262110319
35. Sakata K, Hamaoka K, Ozawa S, et al. Matrix Metalloproteinase-9 in Vascular Lesions and Endothelial Regulation in Kawasaki Disease. *Circulation Journal*. 2010;74(8):1670-1675. doi:10.1253/circj.CJ-09-0980
36. Gómez-Jiménez V, Burggraaf-Sánchez de las Matas R, Ortega ÁL. Modulation of Oxidative Stress in Diabetic Retinopathy: Therapeutic Role of Natural Polyphenols. *Antioxidants*. 2025;14(7):875. doi:10.3390/antiox14070875
37. Flores-Espinosa P, Olmos-Ortíz A, Granados-Cepeda M, et al. Prolactin Protects the Structural Integrity of Human Fetal Membranes by Downregulating Inflammation-induced Secretion of Matrix Metalloproteinases. *Immunol Invest*. 2022;51(5):1313-1329. doi:10.1080/08820139.2021.1936012
38. Li LH, Shi G, Pan JB, Wang CH, Zhao M, Zhang XP. The expressions of matrix metalloproteinase-9, estrogen receptor, and progesterone receptor in thin endometrial tissue and their significance. *Gynecological Endocrinology*. 2022;38(6):516-522. doi:10.1080/09513590.2022.2053957

39. Li YY, Yang XX, Zhou YH, et al. Matrix metalloproteinase-9 Gene-1562C>T Gene Polymorphism and Coronary Artery Disease in the Chinese Han Population: A Meta-Analysis of 5468 Subjects. *Front Physiol.* 2016;7:212. doi:10.3389/fphys.2016.00212
40. Augoff K, Hryniewicz-Jankowska A, Tabola R, Stach K. MMP9: A Tough Target for Targeted Therapy for Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(7):1847. doi:10.3390/cancers14071847
41. Stojanovic SK, Stamenkovic BN, Cvetkovic JM, Zivkovic VG, Apostolovic MRA. Matrix Metalloproteinase-9 Level in Synovial Fluid—Association with Joint Destruction in Early Rheumatoid Arthritis. *Medicina (B Aires).* 2023;59(1):167. doi:10.3390/medicina59010167
42. Radosinska D, Radosinska J. The Link Between Matrix Metalloproteinases and Alzheimer's Disease Pathophysiology. *Mol Neurobiol.* 2025;62(1):885-899. doi:10.1007/s12035-024-04315-0
43. Yuniarti Jurusan Biologi E, Universitas Negeri Padang Jln Hamka Air Tawar Padang F. PENGARUH LATIHAN SUBMAKSIMAL TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6 PADA SISWA PUSAT PENDIDIKAN LATIHAN PELAJAR SUMATERA BARAT. 2014;VI(2):189-192. <http://www.antara->
44. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association

Task Force on practice guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(18):1929-1949. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.017

45. Oky P, Tania A, Simamora D, et al. *KADAR INTERLEUKIN 6 (IL-6) SEBAGAI INDIKATOR PROGRESIVITAS PENYAKIT REUMATOID ARTHRITIS (RA)*. Vol 3. 2014.
46. Niu W, Liu Y, Qi Y, Wu Z, Zhu D, Jin W. Association of interleukin-6 circulating levels with coronary artery disease: a meta-analysis implementing mendelian randomization approach. *Int J Cardiol.* 2012;157:243-252. doi:10.1016/j.ijcard.2011.12.098
47. Wahyuniati N, Maulana R. *PERAN INTERLEUKIN-10 PADA INFEKSI MALARIA*.
48. Masfufatun M, Tania, Raharjo LH, Baktir A. Kadar IL-6 dan IL-10 Serum pada Tahapan Inflamasi di Rattus norvegicus yang terinfeksi Candida albicans. *Jurnal Kedokteran Brawijaya (e-journal)*. Published online August 2018:19-23. doi:10.21776/ub.jkb.2018.030.01.4
49. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity. Cell Press.* 2019;50(4):1007-1023. doi:10.1016/j.immuni.2019.03.026
50. West NR. Coordination of Immune-Stroma Crosstalk by IL-6 Family Cytokines. *Front Immunol.* 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.01093

51. Ahmed B, Tschen JA, Cohen PR, et al. Cutaneous castleman's disease responds to anti-interleukin-6 treatment. *Mol Cancer Ther.* 2007;6(9):2386-2390. doi:10.1158/1535-7163.MCT-07-0256
52. Zhai K, Yang Y, Gao ZG, Ding J. Interleukin-6-174G>C gene promoter polymorphism and prognosis in patients with cancer. *Oncotarget.* 2017;8(27):44490-44497. doi:10.18632/oncotarget.17771
53. Ryan J, Pilkington L, Neuhaus K, Ritchie K, Ancelin ML, Saffery R. Investigating the epigenetic profile of the inflammatory gene IL-6 in late-life depression. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):354. doi:10.1186/s12888-017-1515-8
54. Porter GA, O'Connor JC. Brain-derived neurotrophic factor and inflammation in depression: Pathogenic partners in crime? *World J Psychiatry.* 2022;12(1):77-97. doi:10.5498/wjp.v12.i1.77
55. Wu L, Zhang Y, Gu L, Wang J, Wei B, Liu Y. Predictive Value of IL-6 and PDGF-AA for 28-Day Mortality Risk in Critical Ill Patients. *Int J Gen Med.* 2025;Volume 18:2477-2486. doi:10.2147/IJGM.S512295
56. Li Y, Liu Y, Liu S, et al. Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):152. doi:10.1038/s41392-023-01400-z
57. Hassamal S. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories. *Front Psychiatry.* 2023;14. doi:10.3389/fpsy.2023.1130989

58. Zhou M, Dai W, Cui Y, Li Y. Estrogen downregulates gp130 expression in HUVECs by regulating ADAM10 and ADAM17 via the estrogen receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;523(3):753-758. doi:10.1016/j.bbrc.2020.01.008
59. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med.* 2024;19(2):275-293. doi:10.1007/s11739-023-03374-w
60. Onsun B, Toprak K, Sanlier N. Kombucha Tea: A Functional Beverage and All its Aspects. *Curr Nutr Rep. Springer.* 2025;14(1). doi:10.1007/s13668-025-00658-9
61. Andrade DKA, Wang B, Lima EMF, et al. Kombucha: An Old Tradition into a New Concept of a Beneficial, Health-Promoting Beverage. *Foods. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).* 2025;14(9). doi:10.3390/foods14091547
62. Simanjuntak RD, Siahaan N. Pengaruh konsentrasi gula dan lama fermentasi terhadap mutu teh kombucha. *Jurnal Ilmiah Pendidikan Tinggi.* 2011;4(2):81-91.
63. Bishop P, Pitts ER, Budner D, Thompson-Witrick KA. Kombucha: Biochemical and microbiological impacts on the chemical and flavor profile. *Food Chemistry Advances. Elsevier Ltd.* 2022;1. doi:10.1016/j.focha.2022.100025

64. Aloulou A, Hamden K, Elloumi D, et al. *Hypoglycemic and Antilipidemic Properties of Kombucha Tea in Alloxan-Induced Diabetic Rats*. 2012. <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/12/63>
65. Naland H. *Kombucha; Teh Dengan Seribu Khasiat*. AgroMedia; 2008.
66. Anantachoke N, Duangrat R, Sutthiphatkul T, Ochaikul D, Mangmool S. Kombucha Beverages Produced from Fruits, Vegetables, and Plants: A Review on Their Pharmacological Activities and Health Benefits. *Foods*. MDPI. 2023;12(9). doi:10.3390/foods12091818
67. Cardoso RR, Neto RO, dos Santos D’Almeida CT, et al. Kombuchas from green and black teas have different phenolic profile, which impacts their antioxidant capacities, antibacterial and antiproliferative activities. *Food Research International*. 2020;128:108782. doi:10.1016/j.foodres.2019.108782
68. Cheepchirasuk N, Kaewkod T, Suriyaprom S, Intachaisri V, Ngamsaard P, Tragoolpua Y. Functional metabolites and inhibitory efficacy of kombucha beverage on pathogenic bacteria, free radicals and inflammation. *Sci Rep*. 2025;15(1):19187. doi:10.1038/s41598-025-03545-z
69. Cheepchirasuk N, Kaewkod T, Suriyaprom S, Intachaisri V, Ngamsaard P, Tragoolpua Y. Functional metabolites and inhibitory efficacy of kombucha beverage on pathogenic bacteria, free radicals and inflammation. *Sci Rep*. 2025;15(1):19187. doi:10.1038/s41598-025-03545-z
70. Antolak H, Piechota D, Kucharska A. Kombucha Tea—A Double Power of Bioactive Compounds from Tea and Symbiotic Culture of Bacteria and

- Yeasts (SCOBY). *Antioxidants*. 2021;10(10):1541.
doi:10.3390/antiox10101541
71. Ohwofasa A, Dhami M, Winefield C, On SLW. Elevated abundance of *Komagataeibacter* results in a lower pH in kombucha production; insights from microbiomic and chemical analyses. *Curr Res Food Sci*. 2024;8. doi:10.1016/j.crfs.2024.100694
 72. Ben Saad E, Friedrich A, Fischer F, Courrot O, Schacherer J, Bleykasten C. Comprehensive survey of kombucha microbial communities of diverse origins and fermentation practices. *FEMS Yeast Res*. 2025;25. doi:10.1093/femsyr/foaf005
 73. Su J, Tan Q, Tang Q, Tong Z, Yang M. Research progress on alternative kombucha substrate transformation and the resulting active components. *Front Microbiol. Frontiers Media SA*. 2023;14. doi:10.3389/fmicb.2023.1254014
 74. Wang B, Rutherford-Markwick K, Zhang XX, Mutukumira AN. Kombucha: Production and Microbiological Research †. *Foods. MDPI*. 2022;11(21). doi:10.3390/foods11213456
 75. Lau YL, Tang PL. Exploring the effects of fermentation time and the addition of paraprobiotic strain K-1 on the physicochemical, chemical, and antioxidant properties of black and green tea kombuchas sweetened with different sugars. *Int J Gastron Food Sci*. 2025;40:101152. doi:10.1016/j.ijgfs.2025.101152

76. Ziemlewska A, Zagórska-Dziok M, Nowak A, 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;30(15):3192. doi:10.3390/molecules30153192
77. Gagliardi TR, de Farias Nascimento A, Valencia GA. Kombucha Bacterial Cellulose: A Promising Biopolymer for Advanced Food and Nonfood Applications. *Foods*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 2025;14(5). doi:10.3390/foods14050738
78. Candra A, Ahmed YW, Kitaw SL, Anley BE, Chen KJ, Tsai HC. A green method for fabrication of a biocompatible gold-decorated-bacterial cellulose nanocomposite in spent coffee grounds kombucha: A sustainable approach for augmented wound healing. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2024;94:105477. doi:10.1016/j.jddst.2024.105477
79. Wang B, Rutherford-Markwick K, Zhang XX, Mutukumira AN. Kombucha: Production and Microbiological Research. *Foods*. 2022;11(21):3456. doi:10.3390/foods11213456
80. Vázquez-Cabral BD, Larrosa-Pérez M, Gallegos-Infante JA, et al. Oak kombucha protects against oxidative stress and inflammatory processes. *Chem Biol Interact*. 2017;272:1-9. doi:10.1016/j.cbi.2017.05.001
81. Fluhr JW, Alexis AF, Andriessen A, et al. A global perspective on the treatment and maintenance of mature skin using gentle cleansers and

- moisturizers. *Int J Dermatol. John Wiley and Sons Inc.* 2024;63(12):1676-1684. doi:10.1111/ijd.17375
82. Paul C, Maumus-Robert S, Mazereeuw-Hautier J, Guyen CN, Saudez X, Schmitt AM. Prevalence and Risk Factors for Xerosis in the Elderly: A Cross-Sectional Epidemiological Study in Primary Care. *Dermatology.* 2011;223:260-265. doi:10.1159/000334631
 83. Del JQ, Kircik L. Skin 101: Understanding the Fundamentals of Skin Barrier Physiology-Why is This Important for Clinicians? *PubMed.* 2025;18:7-15.
 84. Gold M, Andriessen A, Burgess C, et al. Promoting a Healthy Skin Barrier Using Skin Care in People With Mature Skin Xerosis. *Journal of Drugs in Dermatology. Journal of Drugs in Dermatology.* 2024;23(1):1253-1259. doi:10.36849/JDD.7560
 85. 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;64(S1):5-12. doi:10.1111/ijd.17790
 86. Vestergaard C, Torrelo A, Christen-Zaech S. Clinical Benefits of Basic Emollient Therapy for the Management of Patients With Xerosis Cutis. *Int J Dermatol. John Wiley and Sons Inc.* 2025;64(S1):47-52. doi:10.1111/ijd.17792
 87. Abbad-Jaime de Aragon C, Berna-Rico E, Prieto L, Abarquero-Cerezo M, Gonzalez-Cantero Á. Improving the quality of life of patients with inflammatory skin diseases: a multicenter evaluation of a ceramide-containing regimen in patients with atopic dermatitis, psoriasis and xerosis.

- Journal of Dermatological Treatment.* 2025;36(1).
doi:10.1080/09546634.2025.2486702
88. Lestari FD, Waspodo NN, Nurdin AR, Tabri F, Widita W, Zainuddin AA. Improvement in Skin Hydration Status Following 8% Ajwa Date (Phoenix dactylifera L.) Extract Lotion Application: A Clinical Trial on Xerosis Cutis Patients in an Elderly Population. *Turkish Journal of Dermatology.* 2024;18:70-76. doi:10.4274/tjd.galenos.2024.25743
 89. Leoty-Okombi S, Gillaizeau F, Leuillet S, et al. Effect of Sodium Lauryl Sulfate (SLS) Applied as a Patch on Human Skin Physiology and Its Microbiota. *Cosmetics.* 2021;8(1):6. doi:10.3390/cosmetics8010006
 90. Yang CM, Lee IT, Lin CC, Wang CH, Cherng WJ, Hsiao LD. c-Src-dependent MAPKs/AP-1 activation is involved in TNF- α -induced matrix metalloproteinase-9 expression in rat heart-derived H9c2 cells. *Biochem Pharmacol.* 2013;85(8):1115-1123. doi:10.1016/j.bcp.2013.01.013
 91. Kothari P, Pestana R, Mesraoua R, et al. IL-6-Mediated Induction of Matrix Metalloproteinase-9 Is Modulated by JAK-Dependent IL-10 Expression in Macrophages. *The Journal of Immunology.* 2014;192(1):349-357. doi:10.4049/jimmunol.1301906
 92. Ishak S, Chorunissa R, Agystiawan, Purnama Y. *Metodologi Penelitian Kesehatan.* (Bahri S, ed.). Media Sains Indonesia; 2023.
 93. Sari F, Nurhadi Illian D, Sylvia Br. Ginting O. FORMULASI KRIM MINYAK ALPUKAT (Avocado oil) DAN EFEKTIVITASNYA

TERHADAP XEROSIS PADA TUMIT KAKI. *Forte Journal*. 2022;2(2):129-136. doi:10.51771/fj.v2i2.393

94. Chandra L, Prameswari R, Arundani P, Purbowo Sintoro H. The Effectiveness of Kombucha Coffee (*Coffea canephora*) Extract Antioxidant Moisturizer on UV-B Induced Skin Epidermal Thickness. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2025;37(2):125-129. doi:10.20473/bikkk.V37.2.2025.125-129
95. Wang Y, Jiao L, Qiang C, et al. The role of matrix metalloproteinase 9 in fibrosis diseases and its molecular mechanisms. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024;171:116116. doi:10.1016/j.biopha.2023.116116
96. Lee HS, Kim WJ. The Role of Matrix Metalloproteinase in Inflammation with a Focus on Infectious Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10546. doi:10.3390/ijms231810546
97. Ziemlewska A, Nizioł-Łukaszewska Z, Zagórska-Dziok M, Bujak T, Wójciak M, Sowa I. Evaluation of Cosmetic and Dermatological Properties of Kombucha-Fermented Berry Leaf Extracts Considered to Be By-Products. *Molecules*. 2022;27(7). doi:10.3390/molecules27072345
98. 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;11(1):18792. doi:10.1038/s41598-021-98191-6

99. Dolińska E, Skurska A, Dymicka-Piekarska V, Milewski R, Pietruska M. Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) and Interleukin-8 (IL-8) in Gingival Crevicular Fluid after Minimally Invasive Periodontal Surgery with or without Er:YAG and Nd:YAG Laser Application. *Antibiotics*. 2024;13(8):704. doi:10.3390/antibiotics13080704
100. Ziemlewska A, Zagórska-Dziok M, Mokrzyńska A, et al. Comparison of Anti-Inflammatory and Antibacterial Properties of Raphanus sativus L. Leaf and Root Kombucha-Fermented Extracts. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):5622. doi:10.3390/ijms25115622
101. 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;64(S1):5-12. doi:10.1111/ijd.17790
102. Reimer-Taschenbrecker A, Hess M, Davidovic M, et al. IL-6 levels dominate the serum cytokine signature of severe epidermolysis bullosa: A prospective cohort study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2025;39(1):202-209. doi:10.1111/jdv.19898
103. Ziemlewska A, Zagórska-Dziok M, Mokrzyńska A, et al. Comparison of Anti-Inflammatory and Antibacterial Properties of Raphanus sativus L. Leaf and Root Kombucha-Fermented Extracts. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11). doi:10.3390/ijms25115622
104. Nizioł-Łukaszewska Z, Ziemlewska A, Zagórska-Dziok M, Mokrzyńska A, Wójciak M, Sowa I. Apiaceae Bioferments Obtained by Fermentation with

- Kombucha as an Important Source of Active Substances for Skin Care. *Molecules*. 2025;30(5):983. doi:10.3390/molecules30050983
105. Aliyu M, Zohora FT, Anka AU, et al. Interleukin-6 cytokine: An overview of the immune regulation, immune dysregulation, and therapeutic approach. *Int Immunopharmacol*. 2022;111:109130. doi:10.1016/j.intimp.2022.109130
106. Wang L, Wang C, Jiang L, et al. Efficacy of Encorelane in Enhancing Barrier Function and Reducing Aging Signs in Sensitive Skin. *J Cosmet Dermatol*. 2025;24(9). doi:10.1111/jocd.70454
107. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, Fear MW, Wood FM. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines*. 2020;8(5):1-18. doi:10.3390/BIOMEDICINES8050101
108. Wójciak M, Ziemlewska A, Zagórska-Dziok M, et al. Anti-Inflammatory and Protective Effects of Water Extract and Bioferment from Sambucus nigra Fruit in LPS-Induced Human Skin Fibroblasts. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):10286. doi:10.3390/ijms241210286
109. Ziemlewska A, Nizioł-Łukaszewska Z, Zagórska-Dziok 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;30(20). doi:10.3390/molecules30204082

110. Amin R, Lechner A, Vogt A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Molecular characterization of xerosis cutis: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261253. doi:10.1371/journal.pone.0261253
111. Celleno L. Topical urea in skincare: A review. *Dermatol Ther*. 2018;31(6):e12690. doi:10.1111/dth.12690
112. Luckett-Chastain L, Calhoun K, Schartz T, Gallucci RM. IL-6 influences the balance between M1 and M2 macrophages in a mouse model of irritant contact dermatitis. *The Journal of Immunology*. 2016;196(1_Supplement):196.17-196.17. doi:10.4049/jimmunol.196.Supp.196.17
113. Fraillon E, Jégou JF, Rabeony H, et al. Comparative analysis of cutaneous features of psoriasis in acute and chronic imiquimod-induced mouse models. *Sci Rep*. 2025;15(1):26834. doi:10.1038/s41598-025-12111-6
114. Røpke MA, Mekulova A, Pipper C, et al. Non-invasive assessment of soluble skin surface biomarkers in atopic dermatitis patients—Effect of treatment. *Skin Research and Technology*. 2021;27(5):715-722. doi:10.1111/srt.13006