

**PENGARUH PEMBERIAN SERUM KOMBINASI
LIDAH BUAYA DAN DAUN MINT TERHADAP
EKSPRESI CDK1 DAN CDC25 PADA JARINGAN
RAMBUT TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI
KEMOTERAPI**

TESIS

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



Magister Ilmu Biomedik

**Siti Pulti Handayani
MBK.22.19.010298**

**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2023**

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN SERUM KOMBINASI LIDAH BUAYA DAN
DAUN MINT TERHADAP EKSPRESI CDK1 DAN CDC25 PADA
JARINGAN RAMBUT TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI
KEMOTERAPI**

Disusun oleh

Siti Pulti Handayani
MBK.22.19.010298

Yang dipertahankan di depan Tim Penguji
Desember 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I,

Pembimbing II,


Dr. Dra. Atina Husaana, Msi. Apt


Prof. Dr. Ir. Hj. Titiiek Sumarwati, M.Kes

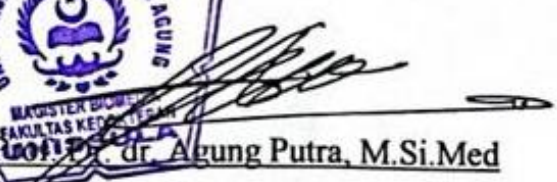
NIK. 210.198.047

NIK. 220.198.045

Mengetahui,

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

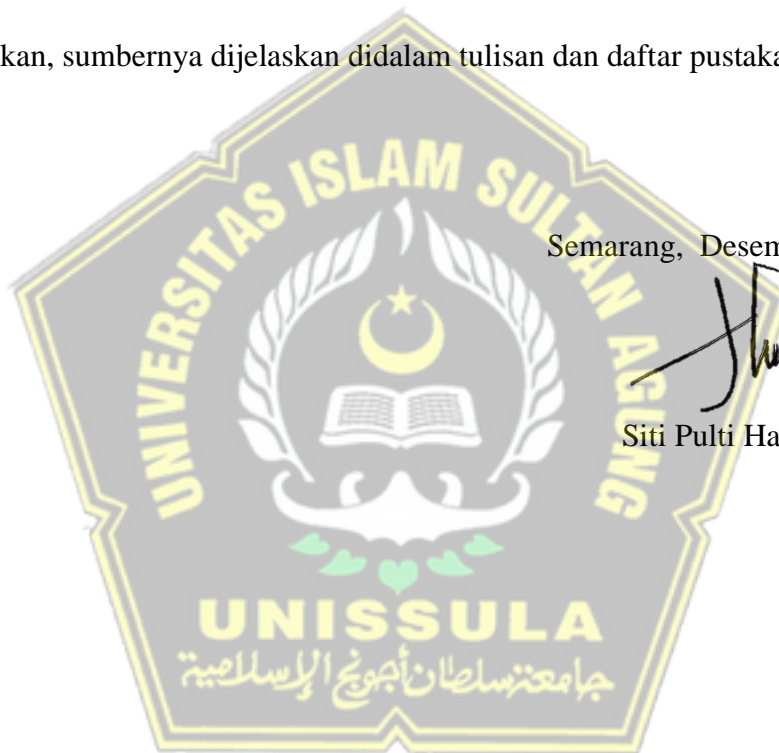



dr. Agung Putra, M.Si.Med

NIK. 210.199.050

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 disuatu perguruan tinggi dan lembaga Pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan didalam tulisan dan daftar pustaka.



Semarang, Desember 2023

Siti Pulti Handayani

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Siti Pulti Handayani
Tempat / tanggal lahir : Sukabumi, 4 Januari 1990
Agama : Islam
Jenis kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. TK : Lulus tahun 1996
2. SDN : Lulus tahun 1998
3. SMPN : Lulus tahun 2004
4. SMAN : Lulus tahun 2007
5. S1 Fakultas Kedokteran : Lulus tahun 2011
6. Profesi Dokter : Lulus tahun 2013
7. Magister Ilmu Biomedik FK Unissula : 2022 - Sekarang

C. Riwayat Keluarga

1. Nama Suami : Irfani Baihaqi
2. Nama Anak : Atifa Khanza Lasafany
Alesha Hanna Lasafany

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, hidayah dan karunia-Nya kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“Pengaruh Serum Kombinasi Lidah Buaya dan Daun Mint Terhadap Ekspresi CDK1 dan CDC25 Pada Jaringan Rambut Tikus Wistar Yang Diinduksi Kemoterapi”**.

Tujuan penulisan tesis ini adalah untuk memenuhi syarat dalam mencapai derajat Magister Biomedik pada Program Studi Pasca Sarjana Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Dalam proses penulisan tesis ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak sehingga penulisan tesis ini dapat terselesaikan tepat waktu. Oleh karena itu, ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. H. Gunarto, S.H., M.Hum. selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.F selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
3. Prof. Dr. dr. Agung Putra, MSi. Med selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik yang telah memberikan dukungan dalam penyusunan tesis ini.
4. Dr. Dra. Atina Husaana, M.Si, Apt selaku Dosen Pembimbing I yang telah memberikan banyak perhatian, kritik, saran, serta motivasi selama penyusunan tesis ini.
5. Prof. Dr. Ir. Titiiek Sumarwati, M.Kes selaku Dosen Pembimbing II yang telah memberikan banyak perhatian, kritik, saran, serta motivasi selama penyusunan tesis ini.
6. Orang tua, suami dan anak-anak tercinta yang telah banyak memberikan doa, semangat, dukungan materil maupun immateril sehingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik.

7. Seluruh staf dan pengajar Magister Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah banyak membantu selama penyusunan tesis ini.
8. Seluruh staf Laboratorium Farmakologi Universitas Brawijaya Malang yang telah membantu proses penelitian dalam penyusunan tesis ini.
9. Seluruh staf Laboratorium Fisiologi Universitas Brawijaya Malang yang telah membantu proses penelitian dalam penyusunan tesis ini.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dan kelemahan dalam penyusunan tesis ini. Untuk itu saran dan masukannya akan sangat membantu agar tesis ini dapat menjadi lebih baik. Akhirnya penulis mengucapkan banyak terima kasih, semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan berkah kepada kita semua.



Semarang, Desember 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Siti Pulti Handayani', written over a horizontal line.

Siti Pulti Handayani

MBK.22.19.010298

ABSTRAK

Latar Belakang: Kemoterapi efektif dalam pengobatan kanker tapi sering kali menyebabkan efek samping berupa alopesia. Ekspresi protein CDK1 dan CDC25 berperan dalam siklus sel folikel rambut selama proses kemoterapi. Lidah buaya (Aloe vera) dan daun mint adalah herbal yang berpotensi untuk mencegah alopesia. Namun, penelitian terhadap kombinasinya dalam mencegah alopesia masih terbatas.

Tujuan Penelitian : Mengevaluasi pengaruh pemberian serum kombinasi daun mint dan lidah buaya (Aloe vera) terhadap ekspresi CDK1 dan CDC25 pada jaringan rambut tikus putih yang diinduksi kemoterapi cyclofosfamide (CYP).

Metode: Desain observasional analitik eksperimental laboratorik. Tikus putih Wistar dewasa yang dikelompokkan K1(kontrol sehat), K2 (CYP), K3 (CYP+minoxidil), K4 (CYP+serum daun mint), K5 (CYP+serum Aloe vera), dan K6 (CYP+kombinasi serum daun mint dan Aloe vera). Ekspresi CDK1 dan CDC25 diamati dari jaringan kulit tikus menggunakan metode imunohistokimia. Hasil dianalisa menggunakan uji One-Way ANOVA dan dianggap signifikan apabila $p < 0,05$.

Hasil: Ekspresi CDK1 dan CDC25 pada K2 lebih tinggi signifikan dibandingkan K1 ($p < 0,05$). Ekspresi CDK1 pada kelompok K4, K5, K6 masing-masing yaitu $20,30 \pm 4,33\%$, $37,43 \pm 9,86\%$ dan $33,17 \pm 14,93\%$ memiliki nilai yang lebih rendah signifikan dibandingkan K2 $48,86 \pm 6,74\%$ ($p < 0,05$). Ekspresi CDC2 pada kelompok K4 yaitu $20,30 \pm 4,33\%$ memiliki nilai yang lebih rendah signifikan dibandingkan K2 ($48,86 \pm 6,74\%$) ($p < 0,05$). Ekspresi CDK1 pada kelompok K6 lebih rendah signifikan dibandingkan K3 ($p < 0,05$). Ekspresi CDC25 pada kelompok K4, K5, K6 tidak berbeda signifikan dibandingkan K3 ($p > 0,05$)

Kesimpulan: Serum kombinasi daun mint dan Aloe vera menurunkan ekspresi CDK1 dan tidak berpengaruh terhadap CDC25. Serum daun mint menurunkan ekspresi CDC25.

Kata Kunci: lidah buaya, daun mint, CDK1, CDC25, kemoterapi, alopesia, tikus Wistar

ABSTRACT

Background: Chemotherapy is effective in cancer treatment but often leads to side effects such as alopecia. The expression of CDK1 and CDC25 proteins plays a role in the hair follicle cell cycle during chemotherapy. Aloe vera and mint leaves are herbs with the potential to prevent alopecia. However, research on their combination in preventing alopecia is still limited.

Objective: To evaluate the effects of combined serum of mint leaves and aloe vera on the expression of CDK1 and CDC25 in the hair tissue of white rats induced by cyclophosphamide (CYP) chemotherapy.

Methods: Experimental laboratory analytical observational design. Adult Wistar white rats were grouped as follows: K1 (healthy control), K2 (CYP), K3 (CYP+minoxidil), K4 (CYP+mint serum), K5 (CYP+aloe vera serum), and K6 (CYP+combination of mint and aloe vera serum). The expression of CDK1 and CDC25 was observed in rat skin tissue using immunohistochemistry. The results were analyzed using One-Way ANOVA and considered significant if $p < 0.05$.

Results: The expression of CDK1 and CDC25 in K2 was significantly higher than K1 ($p < 0.05$). The expression of CDK1 in groups K4, K5, and K6, namely $20.30 \pm 4.33\%$, $37.43 \pm 9.86\%$, and $33.17 \pm 14.93\%$, respectively, was significantly lower than K2 $48.86 \pm 6.74\%$ ($p < 0.05$). The expression of CDC2 in group K4, namely $20.30 \pm 4.33\%$, was significantly lower than K2 ($48.86 \pm 6.74\%$) ($p < 0.05$). The expression of CDK1 in group K6 was significantly lower than K3 ($p < 0.05$). The expression of CDC25 in groups K4, K5, and K6 did not significantly differ from K3 ($p > 0.05$).

Conclusion: The combination of mint leaves and aloe vera serum reduces the expression of CDK1 and has no effect on CDC25. Mint serum reduces the expression of CDC25.

Keywords: Aloe vera, mint leaves, CDK1, CDC25, chemotherapy, alopecia, Wistar rats

DAFTAR ISI

TESIS	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Originalitas Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	8
1.5.1 Manfaat Teoritis	8
1.5.2 Manfaat Praktis.....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Definisi dan anatomi rambut	9
2.1.1 Pengertian rambut.....	9

2.1.2 Histologi rambut	9
2.1.3 Fisiologi Rambut	10
2.2 Siklus Pertumbuhan Rambut	11
2.3 Kerusakan Jalur Respons Yang Terkait Dengan Paparan Kemoterapi pada Folikel Rambut	12
2.4 Lidah Buaya.....	14
2.4.1 Morfologi Lidah Buaya	14
2.4.2 Kandungan Lidah Buaya	14
2.4.3 Manfaat Lidah Buaya	18
2.5 Daun Mint.....	18
2.5.1 Klasifikasi Daun Mint (<i>Mentha Piperita</i>)	19
2.5.2 Morfologi Tanaman Daun Mint (<i>Mintha Piperita</i>).....	19
2.5.3 Kandungan Kimia Tanaman Daun Mint (<i>Mentha piperita</i>).....	20
2.5.4 Hubungan Antara Kombinasi Lidah Buaya Dan Daun Mint Dengan AIC ..	21
2.6 Protein CDK1	22
2.7 Protein CDC25	22
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS.....	25
3.1 Kerangka Teori.....	25
3.2 Kerangka Konsep	27
3.3 Hipotesis.....	27
BAB IV METODE PENELITIAN	28
4.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	28
4.2 Populasi dan Sampel Hewan Uji	28
4.2.1 Populasi Hewan Uji.....	28
4.2.2 Sampel Hewan Uji.....	28
4.3 Variabel dan Definisi Operasional	30
4.3.1 Variabel	30

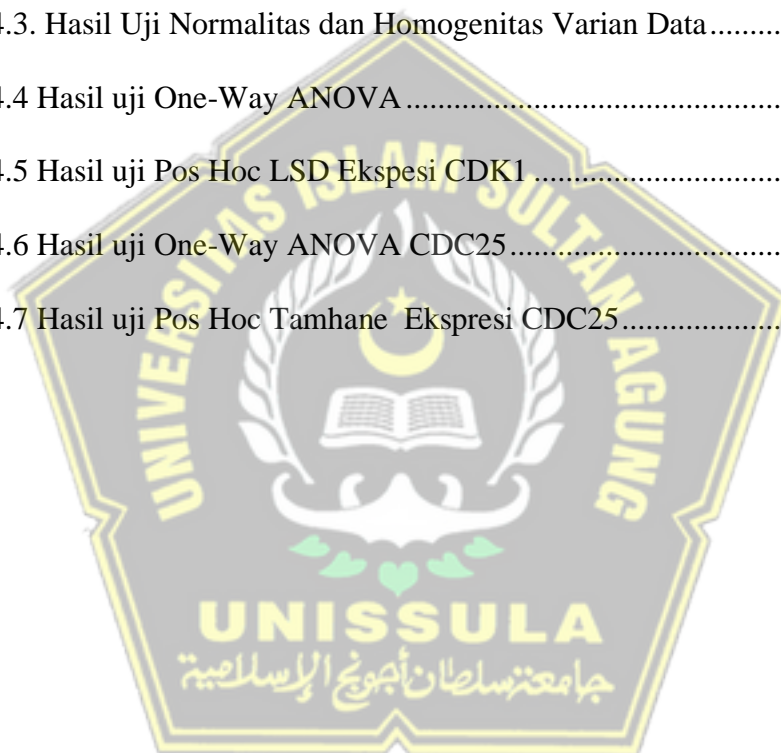
1. Variabel Bebas	30
4.3.2 Definisi Operasional	30
4.4 Alat Dan Bahan Penelitian	31
4.4.1 Alat	31
4.4.2 Bahan	32
4.5 Cara Penelitian Dan Alur Kerja.....	32
4.5.1 Perolehan Ethical Clearance	32
4.5.2 Pembuatan Ekstrak Lidah Buaya (<i>Aloe vera</i>) dan Daun mint.....	33
4.5.3 Pembuatan Sediaan Serum	33
4.5.4 Pemeriksaan imunohistokimia.....	34
4.6 Analisis Data	36
4.7 Jadwal Pelaksanaanya Penelitian	36
4.8 Alur Penelitian.....	37
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	38
4.1. Hasil Penelitian.....	38
4.2. Pembahasan.....	46
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	50
5.1 Kesimpulan.....	50
5.2 Saran.....	50
DAFTAR PUSTAKA	51
Lampiran 1. Data Mentah	54
Lampiran 2. Data Statistik	58
Lampiran 3. Gambaran Histologi.....	64
Lampiran 4. Dokumentasi.....	66

DAFTAR SINGKATAN

- AIC : *Alopecia induced chemotherapy*
- SNI : Standar nasional indonesia
- pH : Potential Hydrogen
- RAL : Rencana Acak Lengkap
- SA : Saline
- JO : Minyak jojoba
- MXD : Minoxidil
- PEO : Minyak peppermint
- DNA : *Deoxyribonucleic acid*
- ATM : *Ataxia-telangiectasia*
- ATR : Rad3
- CIA : *Alopecia induced chemoteraphy kemoterapi*
- CMC : *Carboxy Methyl Cellulose*
- LSD : *Least Significant Difference*
- Rpm : *Revolution per minute*
- IBL : *Integrated Biomedical Laboratories*
- TOGA : Tanaman obat keluarga

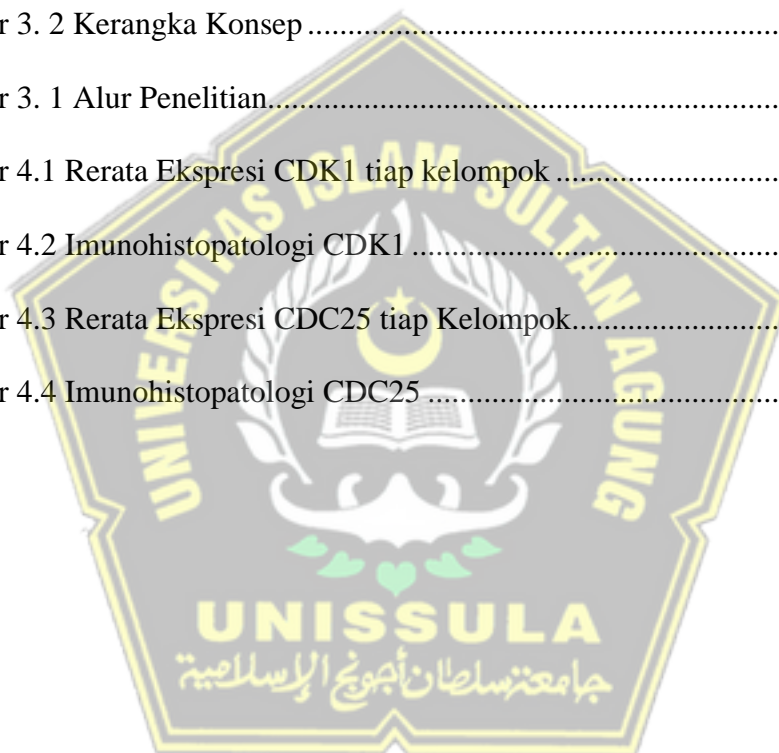
DAFTAR TABEL

Tabel 1. 1 Originalitas Penelitian.....	4
Tabel 2. 1 Komposisi Kimiawi <i>Aloe vera</i>	16
Tabel 3.1 Definisi Operasional	27
Tabel 4.1 Rerata Ekspresi CDK1 tiap Kelompok	36
Tabel 4.2 Ekspresi CDC25 tiap Kelompok.....	36
Tabel 4.3. Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas Varian Data.....	37
Tabel 4.4 Hasil uji One-Way ANOVA	38
Tabel 4.5 Hasil uji Pos Hoc LSD Ekspresi CDK1	39
Tabel 4.6 Hasil uji One-Way ANOVA CDC25.....	40
Tabel 4.7 Hasil uji Pos Hoc Tamhane Ekspresi CDC25.....	42



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Anatomi Rambut	10
Gambar 2. 2 Kerusakan Jalur Respons Yang Terkait Dengan Paparan Kemoterapi Pada Folikel Rambut.....	13
Gambar 2. 3 Daun Mint	20
Gambar 3. 1 Kerangka Teori.....	26
Gambar 3. 2 Kerangka Konsep	27
Gambar 3. 1 Alur Penelitian.....	37
Gambar 4.1 Rerata Ekspresi CDK1 tiap kelompok	38
Gambar 4.2 Imunohistopatologi CDK1	39
Gambar 4.3 Rerata Ekspresi CDC25 tiap Kelompok.....	40
Gambar 4.4 Imunohistopatologi CDC25	41



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Di Indonesia, kemoterapi masih menjadi prioritas utama dalam pengobatan kanker. Kemoterapi memiliki efek psikologis dan biologis salah satunya alopecia dengan prevalensi 65% dan 8% pasien menolak kemoterapi. Alopecia adalah efek samping yang sering terjadi di berbagai rejimen kemoterapi, dan memiliki dampak signifikan pada kesehatan mental dan kualitas hidup¹. *Alopecia induced chemotherapy* (AIC) berbeda dengan alopecia atau kerontokan rambut karena usia atau perubahan hormonal. Alopecia selain AIC cukup efektif diobati dengan minoxidil, sementara itu AIC lebih efektif dicegah dengan bahan yang bersifat *scalp cooler*².

Pengobatan kebotakan menggunakan minoxidil cukup berhasil, namun pemakaiannya tidak dianjurkan selama kemoterapi karena dapat mengganggu efektivitas kemoterapi. Minoxidil mampu menginduksi angiogenesis dengan meningkatkan regulasi *vascular endothelial growth factors*, dan untuk mengaktifkan *prostaglandin endoperoxide synthase 1* yang mampu merangsang pertumbuhan³. Efek ini berlawanan dengan efek pendinginan kulit kepala. Selain itu, efek akhir dari minoxidil adalah pemendekan fase telogen dan perpanjangan fase anagen. Karena fase anagen adalah yang paling rentan terhadap obat, jelas bahwa molekul ini tidak dapat digunakan selama pemberian kemoterapi⁴.

Lidah buaya (*Aloe vera*) mempunyai khasiat untuk mempercepat pertumbuhan rambut⁵. Kecepatan pertumbuhan rambut dipengaruhi oleh tingginya

kandungan lidah buaya yang diberikan ⁶. Penggunaan lidah buaya terbukti mengandung nutrisi yang diperlukan rambut sehingga proses regenerasi dan pertumbuhan folikel rambut meningkat ⁷. Pada daun mint, penggunaan *peppermint oil* dapat menstimulasi aktivitas enzim alkaline-phosphatase dan vaskularisasi dermal papilla rambut yang menginduksi fase anagen pertumbuhan rambut ⁸. Kombinasi lidah buaya yang kaya nutrisi dan senyawa mentol dari daun mint yang menghasilkan sensasi “dingin” pada kulit dapat dimanfaatkan sebagai *scalp cooler* dalam bentuk serum.

Eksplorasi bahan yang potensial untuk mencegah dan mengobati AIC perlu dilakukan, terutama difokuskan pada bahan yang mampu mendinginkan dan menenangkan kulit kepala (*scalp cooler*). *Aloe vera* mengandung polisakarida asetat D-manosa, sedangkan daun mint mengandung mentol dan isomenton, dimana kandungan aktif tersebut bersifat *scalp cooler*. Pendinginan kulit kepala menginduksi vasokonstriksi yang mungkin mengurangi jangkauan kemoterapi obat ke folikel rambut, sehingga mengurangi risiko kerontokan rambut yang signifikan ^{9 10}. Oleh sebab itu, kombinasi kedua herbal tersebut diduga bersifat sinergis untuk alopecia. Penelitian mengenai kombinasi lidah buaya dan daun mint untuk alopecia belum pernah dilakukan. Oleh sebab itu, perlu dilakukan studi mendalam mengenai dampak pemberian serum kombinasi daun mint dan lidah buaya pada ekspresi CDK1 dan CDC25 pada jaringan rambut tikus wistar yang diinduksi kemoterapi.

1.2 Perumusan Masalah

Sesuai penjabaran latar belakang diatas, rumusan masalah pada studi ini ialah “bagaimana pengaruh serum kombinasi lidah buaya dan daun mint terhadap

ekspresi CDK1 dan CDC25 pada jaringan rambut tikus wistar yang diinduksi kemoterapi ?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan guna mengungkap dampak serum kombinasi lidah buaya serta daun mint pada ekspresi CDK1 dan CDC25 pada jaringan rambut tikus wistar yang diinduksi kemoterapi.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengungkap dampak serum kombinasi lidah buaya serta daun mint pada ekspresi CDK1 pada jaringan rambut tikus wistar yang diinduksi kemoterapi.
- b. Membuktikan pengaruh serum kombinasi lidah buaya dan daun mint terhadap ekspresi CDC25 pada jaringan rambut tikus wistar yang diinduksi kemoterapi.



1.4 Originalitas Penelitian

Tabel 1 Originalitas Penelitian

Judul Penelitian	Nama Peneliti	Metode	Hasil Penelitian
Efektivitas Serum Lidah Buaya (<i>Aloe vera</i>) terhadap Peningkatan Laju Pertumbuhan Rambut dan Sun Protection, 2019	Bella Sasmiyandri, Erwin Samsul, Niken Indriyanti	Penelitian ini menggunakan metode eksperimen dengan membuat formula serum lidah buaya dalam 3 variasi zat aktif dan dilakukan evaluasi fisik. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu lidah buaya, siklometikon, dimetikon, karbomer, xantan gum, oleum rosae, dan aquades	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sediaan serum lidah buaya memiliki persebaran yang homogen dengan viskositas antara 0,023-0,058 (Pa.s), nilai pH antara 5,7-6,1 dan daya sebar antara 6-7 cm. 2. Pengujian daya sebar pada formula serum dalam konsentrasi 5%, 10%, dan 15% . Serum lidah buaya stabil selama 3 minggu penyimpanan pada suhu ruang. Serum lidah buaya (<i>Aloe vera</i>) dilihat secara kualitatif dan kuantitatif memiliki efek pertumbuhan rambut yang setara dengan kontrol positif (minoxidil) dalam perlakuan selama 21 hari, dan sun protection tidak memiliki efek
Pemanfaatan Ekstrak Daun Lidah Buaya (<i>Aloe vera</i>) Dan Ekstrak Daun Seledri (<i>Apium Graveolens L.</i>) Terhadap Laju Pertumbuhan Rambut Tikus Putih (<i>Rattus</i>	Etis Wicaksono, Hariyatmi	Rancangan penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 2 faktor, faktor 1 lidah buaya (L) adalah L1(85%), L2(90%), dan L3(95%) dengan faktor 2 seledri (S) adalah	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pemberian dosis 0,2 ml/200 g BB frekuensi 2 kali/hari dapat meningkatkan laju pertumbuhan rambut tikus putih (<i>Rattus novergicus</i>) galur Wistar dengan rerata laju pertumbuhan

Norvegicus) Galur Wistar, 2018	S1(5%), S2(10%), dan S3(15%)C. Dalam penelitian ini bahan yang digunakan adalah 500 gr daun lidah buaya (<i>Aloe vera</i> L), 500 gr daun seledri (<i>Apium graveolens</i> L), 30 ekor tikus putih, sedangkan bahan kimia yang digunakan adalah etanol 80% dan aquades.	terbaik pada perlakuan L3S3 (lidah buaya 95%, seledri 15%) sebesar 0,32 mm/hari.
Uji Aktivitas Kombinasi Ekstrak Air Lidah Buaya (<i>Aloe vera</i> L.) Dan Akar Manis (<i>Glycyrrhiza Glabra</i> L.) Sebagai Penyubur Rambut, 2016	Bahan yang digunakan yaitu serbuk ekstrak air lidah buaya (<i>Java plant</i>), serbuk ekstrak air akar manis (<i>Java plant</i>). Hewan uji yang digunakan adalah kelinci jantan putih usia 3-4 bulan dengan bobot badan 2-3 kg.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ekstrak dikombinasi dengan komposisi: komposisi 1 (ekstrak air akar manis konsentrasi 2,5% dan lidah buaya 7,5%), kombinasi 2 (ekstrak air akar manis konsentrasi 2,5% dan lidah buaya 2,5%), dan kombinasi 3 (ekstrak air akar manis konsentrasi 5% dan lidah buaya 7,5%). Kombinasi ekstrak tersebut diberikan pada hewan uji kelinci sebanyak 4 ekor selama 28 hari. Aktivitas penyubur rambut dinyatakan sebagai laju pertumbuhan rambut, percepatan pertumbuhan rambut dan bobot rambut kelinci selama 28 hari. 2. Hasil pertumbuhan rambut kelinci menunjukkan

			memiliki rerata panjang rambut yang terbesar dengan nilai laju pertumbuhan rambut 2,97 cm, percepatan pertumbuhan rambut sebesar 0,15 cm/hari pada hari ke 7 dan berat rambut 0,13 gram.
The Biology Of Hair Follicles, 2014	Ralf Paus, M.D., And George Cotsarelis, M.D	Review jurnal	1. Review struktur dan fungsi rambut follicles, morfogenesis folik rambut, siklus hair-follicle, faktor hormonal dan syaraf, mengendalikan pertumbuhan rambut, patobiologi gangguan pertumbuhan rambut, dan tantangan terapeutik.
Peppermint Oil Promotes Hair Growth without Toxic Signs, 2014	Ji Young Oh, Min Ah Park, and Young Chul Kim	Hewan tikus diacak menjadi 4 kelompok berdasarkan aplikasi topikal yang berbeda: saline (SA), minyak jojoba (JO), 3% minoxidil (MXD), dan 3% minyak peppermint (PEO).	2. Efek pertumbuhan rambut dari aplikasi topikal selama 4 minggu dievaluasi dalam hal pertumbuhan rambut, analisis histologis, aktivitas enzimatik alkali fosfatase (ALP), dan ekspresi gen faktor pertumbuhan mirip insulin-1 (IGF-1), yang dikenal biomarker untuk meningkatkan pertumbuhan rambut. 3. Dari 4 kelompok eksperimen, kelompok peppermint oil menunjukkan paling banyak efek pertumbuhan rambut yang menonjol;

			peningkatan signifikan dalam ketebalan dermal, jumlah folikel, dan kedalaman folikel. Aktivitas ALP dan ekspresi IGF-1 juga meningkat secara signifikan pada kelompok peppermint oil.
Formulasi Dan Evaluasi Ekstrak Daun Mint (Mentha piperita L)	Evaluasi ekstrak etanol yaitu uji metabolit, uji bebas etanol, uji kadar abu dan uji kadar air. Formulasi daun mint dilakukan dengan perbedaan konsentrasi 5% dan 10%, lalu evaluasi yang meliputi uji organoleptis, uji pH, uji viskositas, uji tinggi busa, dan uji hedonik	1. Hasil pengujian metabolit menunjukkan hasil positif pada flavonoid, saponin, tanin, dan terpenoid, uji bebas etanol ditemui hasil negatif, pada uji kadar abu dan kadar air memenuhi syarat SNI. 2. Hasil evaluasi formula shampoo ekstrak daun mint pada uji organoleptis, uji pH, uji viskositas, uji tinggi busa didapatkan stabil selama 2 minggu, dan pada uji hedonik didapatkan hasil lebih menyukai formula dengan konsentrasi 10%.	

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Studi ini mengandung manfaat teoritis, yakni:

1. Guna memberikan pemahaman mengenai dampak serum kombinasi lidah buaya dan daun mint terhadap ekspresi CDK1 dan CDC25 pada jaringan rambut tikus wistar yang diinduksi kemoterapi.
2. Temuan studi bisa dijadikan sebagai landasan teori untuk studi mendatang.

1.5.2 Manfaat Praktis

Salah satu manfaat praktis studi ini ialah memberikan pengetahuan kepada masyarakat mengenai potensi manfaat serum kombinasi yang terbuat dari daun mint dan lidah buaya dalam mencegah kerontokan rambut akibat kemoterapi.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi dan anatomi rambut

2.1.1 Pengertian rambut

Tidak termasuk bibir, kuku, telapak tangan, dan telapak kaki, namun rambut merupakan jenis jaringan kulit yang terdapat di seluruh tubuh. Rambut terdiri dari dua bagian: batang rambut yang berada di luar kulit, dan akar rambut yang tertanam di dalam kulit. Ada dua jenis rambut: rambut terminal, yaitu rambut kasar dengan banyak pigmen, dan rambut vellus, yaitu rambut halus dengan sedikit pigmen ¹¹.

2.1.2 Histologi rambut

Batang rambut dan akar rambut ialah komponen pembentuk rambut. Bagian rambut yang tidak berada di bawah kulit disebut batang rambut. Tiga lapisan terlihat dari luar hingga bagian dalam batang rambut bila dipotong melintang, yakni:

a. Kutikula

Sel-sel keratin berbentuk datar dan berlapis satu sama lain untuk membentuk kutikula. Lapisan yang kuat ini menjaga rambut agar tidak kering dan menyerap zat-zat dari luar.

b. Korteks

Lapisan lebih tebal dari serat polipeptida memanjang dan berjarak berdekatan membentuk korteks. Komponen utama lapisan ini adalah ruang udara dan pigmen rambut. Struktur korteks menentukan apakah rambut itu keriting, bergelombang, atau lurus.

c. Medula

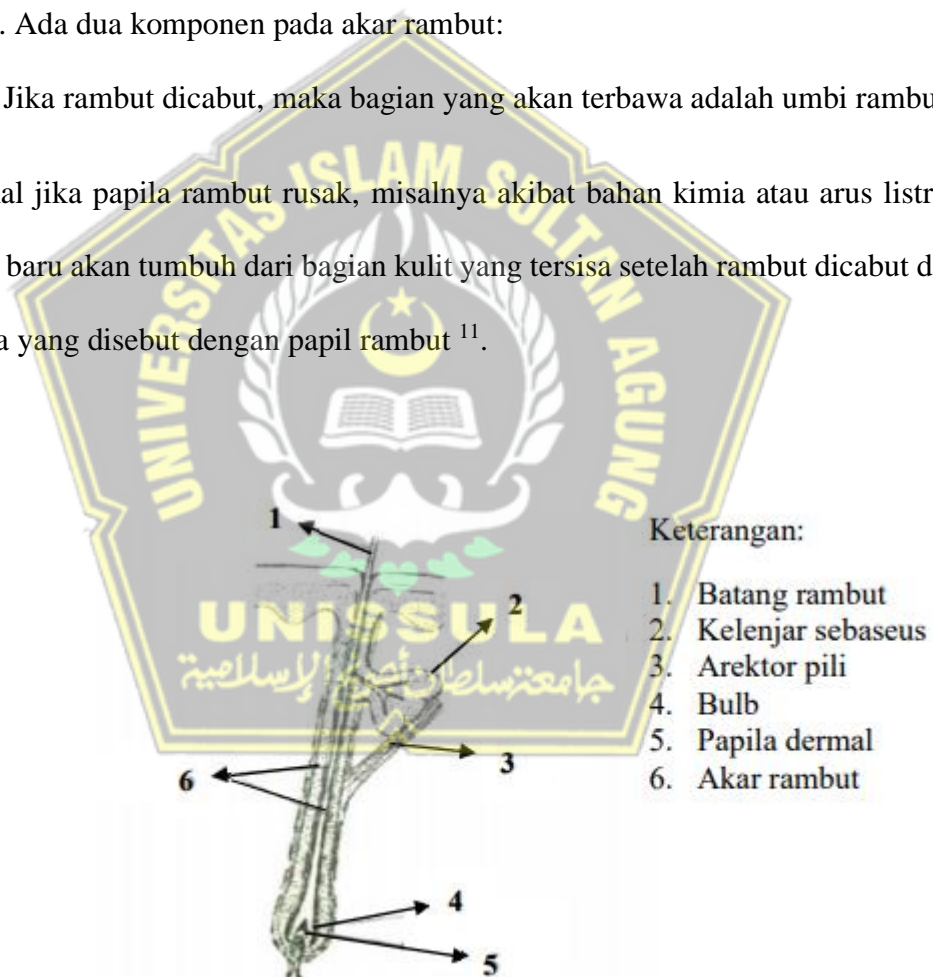
Sumsum rambut ialah nama lain dari medula. Terdiri dari tiga atau empat lapisan sel kubus yang memiliki rongga udara, butiran lemak, dan keratohialin di dalamnya. Medulla tidak ada pada rambut vellus.

d. Akar rambut

Lapisan dermis kulit mengandung folikel atau akar rambut. Vas di sekitar folikel rambut. Ada dua komponen pada akar rambut:

Jika rambut dicabut, maka bagian yang akan terbawa adalah umbi rambut.

Lain hal jika papila rambut rusak, misalnya akibat bahan kimia atau arus listrik, rambut baru akan tumbuh dari bagian kulit yang tersisa setelah rambut dicabut dari akarnya yang disebut dengan papil rambut ¹¹.



2.1.3 Fisiologi Rambut

Gambar 2. 1 Anatomi Rambut

Fisiologi rambut berfungsi untuk:

a. Pengaturan Suhu Badan

Fungsi ini hampir hilang pada manusia karena perkembangan berbagai metode seperti kelenjar keringat, sirkulasi darah kulit, dan pengaruh sistem saraf pada pembentukan rambut untuk menjaga kestabilan suhu tubuh. Pori-pori rambut menyempit saat cuaca dingin. Dalam cuaca hangat, situasi sebaliknya akan terjadi.

b. Sebagai Alat Perasa

Sensasi rangsangan dari kontak pada kulit ditingkatkan oleh rambut. Kelopak mata otomatis menutup sebagai respons terhadap kontak dengan bulu mata. Kepadatan pertumbuhan rambut sangat berkorelasi dengan sensitivitas kulit terhadap sentuhan. Dengan kepadatan pertumbuhan rambut 312/cm², kulit kepala sangat responsif terhadap rangsangan sentuhan¹².

2.2 Siklus Pertumbuhan Rambut

Rambut tumbuh dengan siklik. Berikut ialah siklus normal pertumbuhan rambut:

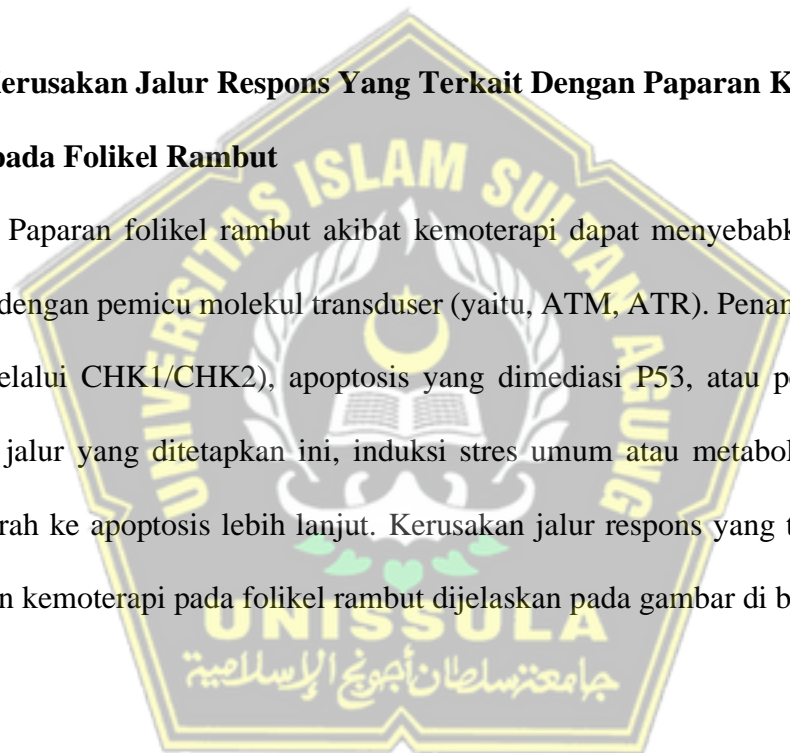
11.

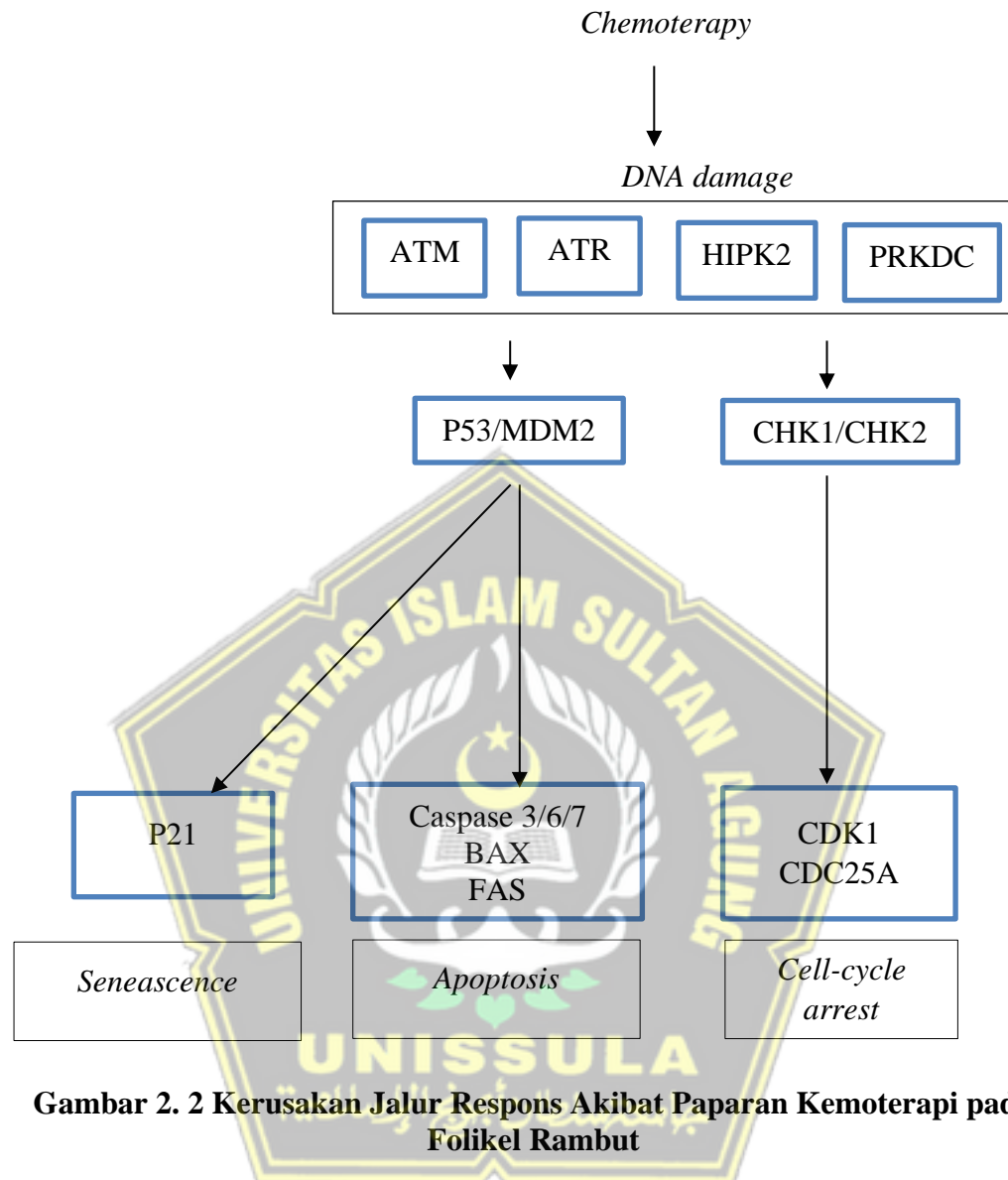
- a. Fase anagen : Ini juga dikenal sebagai fase pertumbuhan, di mana sel-sel matriks membelah untuk menghasilkan sel-sel baru melalui mitosis, yang mendorong sel-sel tua ke atas. Fase ini berlangsung selama dua sampai enam tahun dan tumbuh dengan kecepatan 0,35 mm/ hari.
- b. Fase katagen : merupakan fase transisi yang diawali dengan jaringan ikat yang mengelilingi folikel rambut menjadi lebih tebal. Akar rambut melebar di bawah bagian tengahnya dan menyempit di bagian tengah. Fase ini berlangsung 2-3 minggu.

- c. Masa telogen : ialah masa istirahat yang dimulai dengan sel-sel epitel yang semakin pendek dan diakhiri dengan pembentukan tunas-tunas kecil yang menghasilkan rambut baru, mendorong keluarnya rambut lama. Fase telogen berlangsung ± 100 hari, sedangkan fase anagen berlangsung ± 1000 hari. Kepala manusia memiliki > 100.000 folikel rambut, dan setiap hari, sekitar 100 helai rambut rontok ¹³.

2.3 Kerusakan Jalur Respons Yang Terkait Dengan Paparan Kemoterapi pada Folikel Rambut

Paparan folikel rambut akibat kemoterapi dapat menyebabkan kerusakan DNA, dengan pemicu molekul transduser (yaitu, ATM, ATR). Penangkapan siklus sel (melalui CHK1/CHK2), apoptosis yang dimediasi P53, atau penuaan (p21). Selain jalur yang ditetapkan ini, induksi stres umum atau metabolik juga dapat mengarah ke apoptosis lebih lanjut. Kerusakan jalur respons yang terkait dengan paparan kemoterapi pada folikel rambut dijelaskan pada gambar di bawah ini ²⁴.





Gambar 2. 2 Kerusakan Jalur Respons Akibat Paparan Kemoterapi pada Folikel Rambut

Kemoterapi dapat menyebabkan kerusakan DNA folikel rambut. DNA yang rusak akibat paparan kemoterapi adalah ATM, ATR, HIPK2, dan PRKDC. Kerusakan dari DNA tersebut akan mengaktifkan P53 / MDM2 yang akan menginduksi seneascence melalui P21 dan apoptosis melalui caspase 3/6/7, BAX, dan FAS. Kerusakan DNA tersebut juga menyebabkan induksi dari CDK1 dan CDC25A. Induksi dari CDK1 dan CDC25 akan menyebabkan cell cycle arrest sehingga terjadi alopesia²⁴.

2.4 Lidah Buaya

2.4.1 Morfologi Lidah Buaya

Akar lidah buaya berserat sepanjang 30 hingga 40 cm ditemukan di dekat permukaan tanah dan memiliki sistem akar yang relatif kecil. Tanaman lidah buaya rawan tumbang karena akarnya lemah dan tidak mampu menahan beban daunnya yang berat. Tanaman yang dikenal dengan nama lidah buaya ini memiliki batang yang pendek. Batangnya sebagian terkubur di dalam tanah dan ditutupi dedaunan lebat sehingga tidak terlihat. Tunas pada batang pada akhirnya akan berubah menjadi cabang atau bibit lidah buaya. Lidah buaya juga memiliki batang panjang yang menjulur melalui ketiak daun atau celah pada batang¹⁴.

Daun lidah buaya yang berbentuk tombak memiliki helaian yang panjang seperti benang. Daunnya sukulen, artinya mengandung air, getah, atau lendir yang mendominasi daun, dagingnya tebal, tidak bertulang, lapisan lilin di permukaan, dan warna hijau keabu-abuan. Daunnya memiliki bagian atas yang rata dan bagian bawah yang membulat dan cekung. Daun lidah buaya memiliki berat antara 0,5 dan 1 kg dan panjang 30 hingga 70 cm. Dengan duri yang lemah di bagian tepinya, daun melingkari batang dengan rapat. Getah kuning yang kadang disebut lendir atau gel ini memiliki ujung yang runcing. Bunga lidah buaya berukuran kecil, tersusun berseri membentuk tandan, dan dapat tumbuh hingga panjang 1 meter. Warnanya kuning atau kemerahan, berbentuk tabung sepanjang 2-3 cm dari ketiak daun.¹⁴

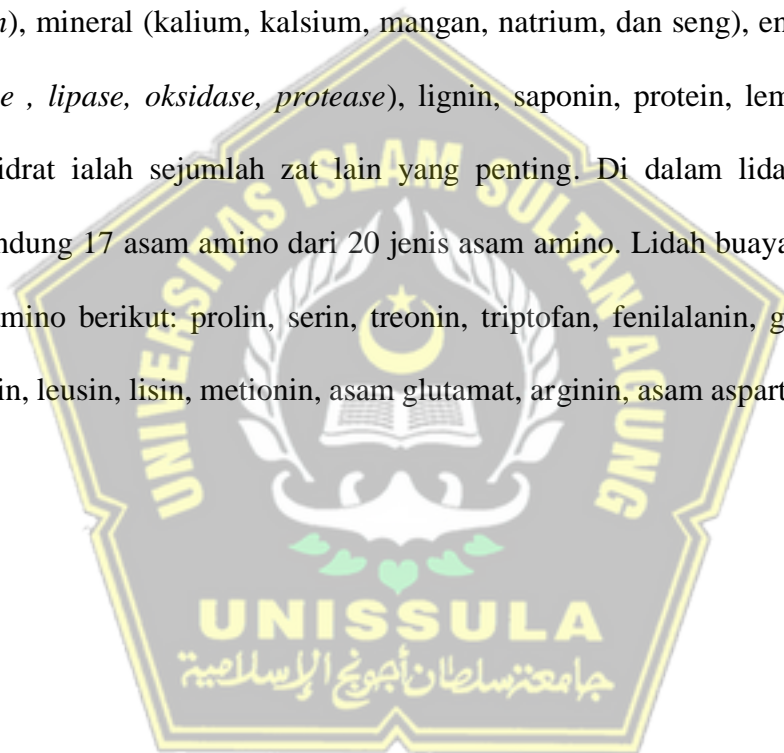
2.4.2 Kandungan Lidah Buaya

Banyak kegunaan lidah buaya yang sudah dikenal, khususnya di bidang kosmetik serta obat. Tanaman ini dikenal sebagai tanaman ajaib, sebab

mengandung sejumlah zat penting yang sangat bermanfaat bagi tubuh. Lidah buaya layak mendapat sebutan Tanaman Obat Keluarga (TOGA) karena komposisi komponen vital tanaman yang komprehensif. TOGA merupakan salah satu jenis tanaman berkhasiat terapeutik yang dapat ditanam di pekarangan rumah ¹⁵.

Lidah buaya hampir seluruhnya terdiri dari air (95%). Asam salisilat, sterol, vitamin (C, B1, B2, B6, dan B12), antrakuinon (*Aloin, Aloesin, Aloe emodin, Aloenin*), mineral (kalium, kalsium, mangan, natrium, dan seng), enzim (*amilase, katalase, lipase, oksidase, protease*), lignin, saponin, protein, lemak, gula, dan karbohidrat ialah sejumlah zat lain yang penting. Di dalam lidah buaya juga mengandung 17 asam amino dari 20 jenis asam amino. Lidah buaya mengandung asam amino berikut: prolin, serin, treonin, triptofan, fenilalanin, glisin, histidin, isoleusin, leusin, lisin, metionin, asam glutamat, arginin, asam aspartat, serta valin.

¹⁵.

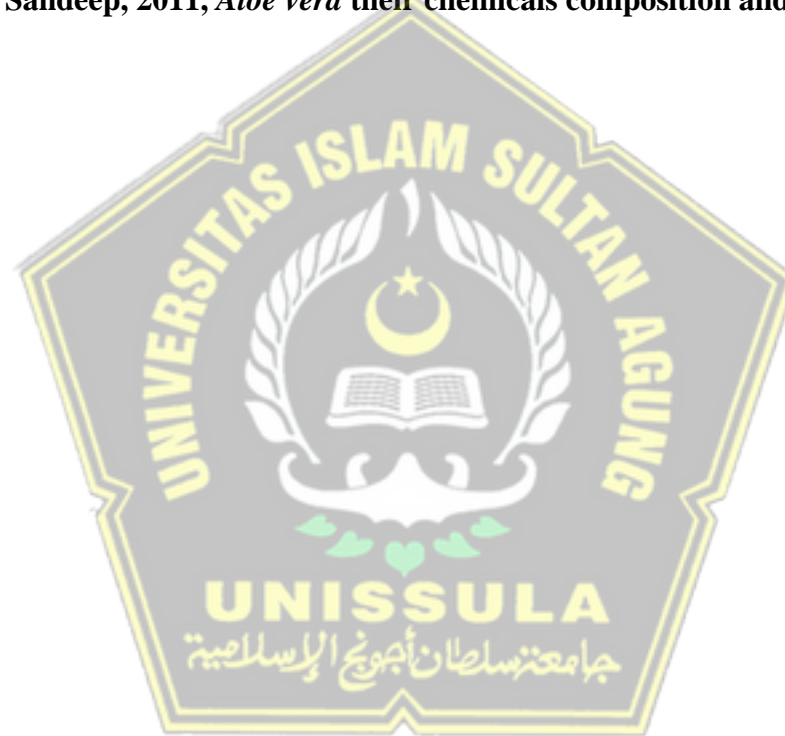


Tabel 2. 1 Komposisi Kimiawi *Aloe vera*

Senyawa	Contoh	Kandungan
Antrakuion dan Antron	Aloe-emodin, asam aloetic, anthranol, aloin A dan B (barbaloin), isobarbaloin, emodin, ester asam sinamat	Aloin dan emodin bertindak sebagai analgesik, antibakteri dan antivirus
Enzim	Alkali fosfatase, amilase, karboksipeptidase, siklooksidade, katalase, siklooksigenase, lipase, oksidase, superoksida dismutase, karboksilase fosfoenol piruvat, glutathion peroksidase	Membantu mengurangi peradangan berlebihan ketika dioleskan pada kulit, sementara yang lain membantu dalam pemecahan gula dan lemak.
Hormon	Auxin dan gibberelin	Membantu dalam penyembuhan luka dan memiliki tindakan antiinflamasi.
Karbohidrat	Mannan murni, mannan teretilasi, glukomanan asetat, glukogalaktomanan, galaktogalakturan, arabitogalaktan, selulosa, zat pektik, xilan	Glikoprotein dengan sifat anti alergi, disebut alprogen dan senyawa anti inflamasi baru
Kromon	8-C-glucosyl-(2'-O-cinnamoyl)-7-O-methylaloeol A, 8-C-glucosyl-S-aloesol, 8-C-glucosyl-7-O-methylaloeol A, 8-C-glucosyl-7-O-methylaloeol, 8-C-glucosyl-7-O-methylaloeol, 8-C-glucosyl-7-O-methylaloeol, isoaioresin D, isorabaichromone, neosalosin A	Anti inflamasi
Protein	Lektin dan substansi menyerupai lektin	Mengandung asam salisilat yang memiliki sifat anti-inflamasi dan antibakteri. Lignin, suatu zat inert, bila dimasukkan dalam sediaan topikal, meningkatkan efek penetrasi bahan lain ke dalam kulit. Saponin yang merupakan zat sabun dari sekitar 3% gel dan memiliki sifat pembersih dan antiseptik.

Vitamin	B1, B2, E6, B12, C, β -karoten, asam folat, kolin, α -tokoferol	Vitamin A, C dan E merupakan antioksidan dan antioksidan menetralkan radikal bebas.
Senyawa lain	Lignin, kali um sorbat, asam salisilat, asam urat	Berfungsinya penting sebagai sistem enzim dalam jalur metabolisme dan sedikit bersifat antioksidan

Sumber: Sandeep, 2011, *Aloe vera* their chemicals composition and applications: A review



2.4.3 Manfaat Lidah Buaya

Lidah buaya menawarkan sejumlah manfaat bagi tubuh termasuk bagi penampilan fisik dan juga kesehatan. Lidah buaya berkhasiat bagi sistem imun tubuh, melancarkan pencernaan, serta sebagai antioksidan dan detoksifikasi. Gel lidah buaya memiliki sifat antibakteri dan sangat efektif menghilangkan kuman mulut. Tidak adanya efek samping menjadi keunggulan dari mengonsumsi lidah buaya. Bahkan jika hal ini terjadi, hal ini biasanya merupakan respons terhadap obat lidah buaya yang dimanfaatkan dalam melawan penyakit pasien.¹⁶

Kandungan antrakuinon dan asam amino pada lidah buaya membantu regenerasi sel-sel tubuh. Dengan demikian, lidah buaya dapat membantu regenerasi rambut, menghilangkan bekas luka, dan menyembunyikan *stretch mark*. Lidah buaya memberikan manfaat tambahan seperti melembabkan kulit, menyegarkan wajah, mengobati jerawat, menunda kerutan, dan mungkin mempercepat pertumbuhan rambut¹⁶.

2.5 Daun Mint

Daun mint (*Mintha piperita*) mengandung sifat antibakteri dan dapat dimanfaatkan sebagai obat herbal. Tanaman ini juga berfungsi sebagai penyegar pada makanan dan minuman yang memberikan aroma yang khas dan segar serta mengandung anti mikroba¹⁷.

2.5.1 Klasifikasi Daun Mint (*Mentha Piperita*)

Secara ilmiah, daun mint atau dikenal dengan nama *Mentha piperita* tergolong dalam suku *Lamiaceace* menurut Plantamor (2016), yakni:

1. Kingdom : Plantae
2. Superdivisi : Spermatophyta
3. Subkingdom : Tracheobionta
4. Divisi : Magnoliophyta
5. Subkelas : Asteridae
6. Ordo : Lamiales
7. Kelas : Magnoliopsida
8. Family : Lamiaceae
9. Spesies : *Mentha piperita* linn
10. Genus : *Mentha*

2.5.2 Morfologi Tanaman Daun Mint (*Mintha Piperita*)

Mentha piperita, atau peppermint, ialah nama umum. Mint, juga dikenal dengan sebutan "pudina" di sejumlah daerah, digunakan sebagai ekstrak dan merupakan obat rumahan yang umum digunakan untuk mengobati pilek dan batuk. Di Asia Barat & tengah dan Eropa, daun mint banyak ditanam. Tumbuh di daerah dataran tinggi lembab dengan tanah gembur kaya bahan organik dan mempunyai kisaran pH 6-7¹⁷.

Tanaman mint tumbuh setinggi 30 -60 cm, dengan batang tegak atau agak menyebar, bercabang simpodial, dan batang berbentuk persegi panjang di iklim tropis. Daun tanaman tidak berbunga. Tanaman peppermint memiliki tekstur

permukaan daun yang halus dan bulu-bulu berwarna kuning kehijauan menutupi tangkai daun dan permukaan daun. Daunnya berwarna hijau, panjang bervariasi 1,3-5,5 cm, tepi daun berbinggit (crenate), bentuk daun lanset (lancoelate), serta ujung lancip (acute).¹⁷



Gambar 2. 3 Daun Mint

2.5.3 Kandungan Kimia Tanaman Daun Mint (*Mentha piperita*)

Mentol, menton, dan metil aseta merupakan mayoritas kandungan minyak daun mint (*Mentha piperita*), dengan persentase mentol yang signifikan (73,7–85,8%)¹⁷. Selain itu, minyak daun mint mengandung flavonoid, karatenoid, mototerpen, menthofuran, seskuiiterpen, triterpen, tanin, dan sejumlah mineral. Karena komponen dalam mentol meningkatkan kalsium intraseluler, maka dapat menyebabkan vasokonstriksi. Dari semua spesies yang ada saat ini, pepermin memiliki konsentrasi mentol tertinggi (90%) yakni fitokimia. Menthol bekerja dengan baik dalam mengeluarkan keringat (menghangatkan dan menyebabkan

keringat), karminatif (obat penenang), dan antispasmodik (pencegah batuk). Daun mint juga mengandung mineral seperti fosfor, zat besi, kalsium, dan kalium, provitamin A (prekursor vitamin C), triterpenes, flavonoid, dan phenolic acids.¹⁷

2.5.4 Hubungan Antara Kombinasi Lidah Buaya Dan Daun Mint Dengan AIC

Lidah buaya (*Aloe vera*) berkhasiat dalam mempercepat pertumbuhan rambut⁵. Kecepatan pertumbuhan rambut dipengaruhi oleh tingginya kandungan lidah buaya yang diberikan⁶. Telah dibuktikan bahwa lidah buaya mengandung nutrisi yang dibutuhkan rambut untuk meningkatkan pertumbuhan dan regenerasi folikel⁷. Pada daun mint, penggunaan *peppermint oil* dapat menstimulasi aktivitas enzim alkaline-phosphatase dan vaskularisasi dermal papilla rambut yang menginduksi fase anagen pertumbuhan rambut⁸. Kombinasi lidah buaya yang kaya nutrisi dan senyawa mentol dari daun mint yang menghasilkan sensasi “dingin” pada kulit dapat dimanfaatkan sebagai *scalp cooler* dalam bentuk serum.

Eksplorasi bahan yang potensial untuk mencegah dan mengobati AIC perlu dilakukan, terutama difokuskan pada bahan yang mampu mendinginkan dan menenangkan kulit kepala (*scalp cooler*). *Aloe vera* mengandung polisakarida asetat D-manosa, sedangkan daun mint mengandung mentol dan isomenton, dimana kandungan aktif tersebut bersifat *scalp cooler*. Pendinginan kulit kepala menginduksi vasokonstriksi yang mungkin mengurangi jangkauan kemoterapi obat ke folikel rambut, sehingga mengurangi risiko kerontokan rambut yang signifikan

2.6 Protein CDK1

Regulasi hulu CDK1 telah ditinjau secara luas dan oleh karena itu kami hanya akan memberikan ringkasan yang lebih umum tentang apa yang diketahui tentang regulasi CDK1 pada ragi yang sedang tumbuh. Siklin dan CDK terpelihara dengan baik dalam mamalia. Misalnya, siklin manusia dapat menggantikan siklin ragi yang sedang tumbuh, dan CDC2 manusia (CDK1 pada *S. cerevisiae*) dapat menggantikan CDC2 pada *S. pombe* dan CDK1 pada *S. cerevisiae*, yang menggambarkan evolusi konservasi kontrol siklus sel. CDK1 tidak aktif selama G1 karena rendahnya konsentrasi siklin dan adanya inhibitor kinase dependen siklin (CKIs) Sic1 dan Far1. Aktivasinya meningkat pada akhir G1, ketika konsentrasi siklin meningkat dan CKI terdegradasi. Aktivitas CDK1 tetap tinggi hingga anafase, ketika aktivitas tersebut turun karena siklin dihancurkan dan CKI diekspresikan kembali. Penurunan aktivitas CDK1 ini sangat penting untuk keluar dari dan mengatur ulang siklus sel ke keadaan dasar G1 dengan aktivitas CDK1 rendah. Seperti yang akan dibahas nanti, fluktuasi aktivitas CDK1 memiliki fungsi penting dalam membatasi replikasi, perbaikan, dan segregasi DNA pada fase spesifik siklus sel dan memastikan berbagai fase siklus sel tidak dapat diubah. Regulator CDK1 yang paling penting dibahas di bawah ini, meskipun lebih banyak protein yang dapat mempengaruhi aktivitas CDK1 sampai batas tertentu.²¹

2.7 Protein CDC25

CDC25A adalah protein yang mampu melakukan defosforilasi p-T14/p-Y15, dua residu penghambat fosforilasi, pada CDK2 pada fase G1 selanjutnya.

Kompleks cyclin E-CDK2 yang diaktifkan memfosforilasi Rb di S567, yang pada akhirnya menyebabkan disosiasi Rb dari E2F, melepaskan represi pada aktivitas transkripsi E2F, dan mendorong transisi G1/S. Sebuah penelitian yang menggunakan ekspresi ektopik CDC25A mengungkapkan bahwa ekspresi berlebih dari CDC25A dapat mempercepat transisi G1/S dengan meningkatkan regulasi aktivitas CDK2 secara prematur. Namun, penelitian ini secara mengejutkan menunjukkan bahwa aktivitas kompleks cyclin D-CDK4/6 tidak dipengaruhi oleh ekspresi berlebih dari CDC25A dan tidak terkait dengan percepatan perkembangan G1/S yang dimediasi oleh CDC25A. Pengamatan yang kontradiktif ini mungkin berakar dari kurangnya penghambatan fosforilasi pada CDK4 dan CDK6, yang memerlukan induksi oleh ultraviolet (UV) atau TGF- β , dalam proliferasi garis sel epitel yang diabadikan (MCF-10A) dan sel NRK.²²

Karena CDC25A penting untuk perkembangan siklus sel, aktivitasnya harus diatur secara tepat waktu dan tepat selama keseluruhan siklus sel. Hal ini dapat dicapai dengan berbagai mekanisme termasuk regulasi ekspresi CDC25A pada tingkat transkripsional, translasi, dan pasca-translasi, serta regulasi efisiensi katalitik CDC25A dengan memodulasi aktivitas fosfatase dan interaksi enzim-substrat.²²

Tiga daerah pengikatan E2F potensial—E2F-A, E2F-B, dan E2F-C—masing-masing terletak pada jarak sekitar -60, 0 bps, dan -160-bps dari lokasi awal transkripsi, diidentifikasi dalam promotor gen CDC25A. Setelah serum kelaparan, E2F diamati berikatan dengan wilayah E2F-A di kompleks dengan protein Rb, yang menghambat transkripsi gen CDC25A dalam sel NIH 3T3. Setelah penambahan serum, E2F1 berikatan dengan daerah E2F-B pada gen CDC25A dan mengaktifkan

transkripsi CDC25A, yang diperlukan untuk perkembangan fase G1 yang diinduksi E2F1 dan transisi G1/S pada sel fibroblas Rat1 yang awalnya diam. Transkripsi CDC25A yang bergantung pada E2F1 mungkin merupakan konsekuensi dari penggantian kompleks E2F-Rb pada situs E2F yang diduga dengan E2F1 bebas, yang setidaknya sebagian diasetilasi.²²

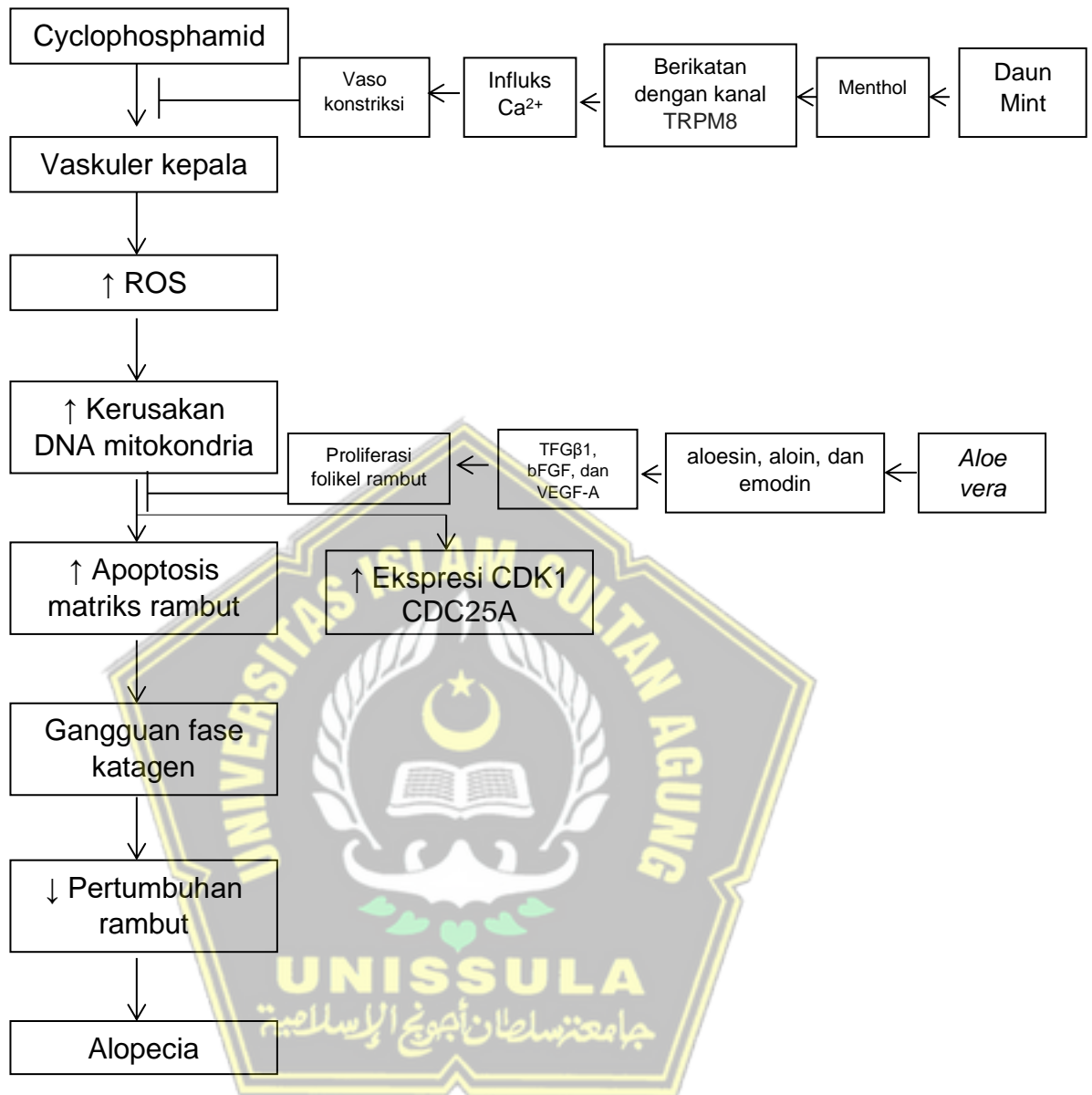


BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori

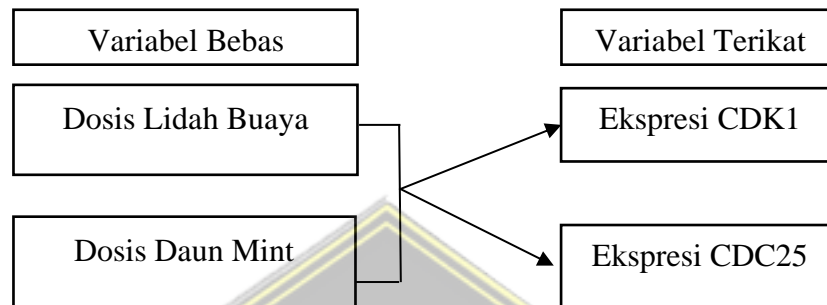
Kerusakan folikel rambut setelah terpapar kemoterapi dapat menyebabkan kerontokan rambut yang parah, yang biasa disebut dengan alopecia akibat kemoterapi. Terapi pencegahan masih terbatas, namun kemajuan terkini dalam penggunaan teknologi pendinginan kulit kepala telah terbukti berhasil mencegah atau mengurangi kerontokan rambut pada beberapa pasien. Meskipun beberapa pilihan pengobatan, seperti pendinginan kulit kepala, menunjukkan tingkat kemanjuran dalam regimen kemoterapi tertentu misalnya: monoterapi taxane, banyak yang tidak memuaskan. Dengan demikian, alopecia akibat kemoterapi merupakan salah satu tantangan utama yang belum terpenuhi. Peningkatan lebih lanjut dalam kemanjuran dan/atau pengembangan pendinginan kulit kepala dengan lidah buaya dan daun mint diperlukan untuk mencegah kerontokan rambut akibat kemoterapi. Berikut adalah kerangka teori dalam penelitian ini:



Gambar 3. 1 Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep

Kategori-kategori variabel yang diteliti dalam tabel kerangka teori yang dijelaskan sebagai berikut, menjadi landasan kerangka konseptual studi:



Gambar 3. 2 Kerangka Konsep

3.3 Hipotesis

- Terdapat pengaruh serum kombinasi lidah buaya serta daun mint pada ekspresi CDK1 dan CDC25 pada jaringan rambut tikus wistar yang diinduksi kemoterapi.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Kajian eksperimental diterapkan pada studi ini dalam menilai pengaruh serum kombinasi lidah buaya dan daun mint terhadap ekspresi CDK1 dan CDC25 pada jaringan rambut tikus wistar yang diinduksi kemoterapi. Laboratorium Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang menjadi tempat studi ini dilaksanakan.

4.2 Populasi dan Sampel Hewan Uji

4.2.1 Populasi Hewan Uji

Tikus Wistar jantan, berumur 2-3 bulan dan berat badan 200- 250 gram, menjadi subjek studi yang dianggap sehat dan layak dimanfaatkan pada kajian ini.

4.2.2 Sampel Hewan Uji

Metode *Randomized Sampling* diterapkan dalam menghimpun sampel. Empat set tikus putih jantan Wistar telah dibagi menjadi sejumlah grup.

Grup 1 : Kontrol normal dengan pakan standar.

Grup 2 : Kontrol negatif yang diberi cyclofosamid selama 1 hari.

Grup 3 : Kontrol positif yang diberi cyclofosamid selama 1 hari bersamaan dengan minoxidil selama 14 hari.

Kelompok 4 : Perlakuan dengan yang diberi cyclofosamid selama 1 hari bersamaan dengan pemberian serum daun mint selama 14 hari.

Kelompok 5 : Perlakuan dengan yang diberi cyclofosfamid selama 1 hari bersamaan dengan pemberian serum lidah buaya selama 14 hari.

Kelompok 6 : Perlakuan dengan yang diberi cyclofosfamid selama 1 hari bersamaan dengan pemberian kombinasi serum kombinasi lidah buaya dan daun mint selama 14 hari.

Rumus sampel eksperimen Federer dimanfaatkan guna menentukan ukuran sampel yang diperlukan dalam studi ini:

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

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

$$5n - 5 \geq 15$$

$$n \geq (15+5)/5$$

$$n \geq 4$$

Keterangan : t = banyaknya perlakuan

n = banyaknya sampel setiap perlakuan.

Dalam setiap grup, sampel empat tikus diperoleh dengan menggunakan rumus ini. Menggabungkan hal ini dengan tingkat *drop out* 75%, sehingga total 42 tikus ataupun 7 /kelompok dimanfaatkan dalam penyelidikan ini.

4.3 Variabel dan Definisi Operasional

4.3.1 Variabel

1. Variabel Bebas

Serum kombinasi lidah buaya dan daun mint dijadikan sebagai variabel bebas pada studi ini.

2. Variabel Terikat

Ekspresi CDK1 dan CDC25 dijadikan sebagai variabel terikat pada studi ini.

4.3.2 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Skala Data
Serum Kombinasi Lidah Buaya dan Daun Mint	Serum yang dibuat dari kombinasi ekstrak etanol lidah buaya serta ekstrak etanol daun mint. Dengan pelarut etanol 96% ekstraksi dilakukan secara maserasi, Basis serum menggunakan propilen glikol, trietanolamin, dan natrium benzoate. Kadar <i>Aloe vera</i> pada serum 50% dan daun mint 10%.	Nominal
CDK1	Ekspresi CDK1 diamati melalui mikroskop menggunakan metode imunohistokimia menggunakan antibodi CDK1. Hasil kemudian dianalisis oleh spesialis patologi anatomi dan dihitung menggunakan persentase. Ekspresi CDK1 dikatakan meningkat apabila memiliki nilai yang lebih tinggi dibandingkan kontrol sehat.	Rasio
CDC25	Ekspresi CDC25 diamati melalui mikroskop menggunakan metode imunohistokimia menggunakan	Rasio

antibodi CDC25. Hasil kemudian dianalisis oleh spesialis patologi anatomi dan dihitung menggunakan persentase. Ekspresi CDK1 dikatakan meningkat apabila memiliki nilai yang lebih tinggi dibandingkan kontrol sehat.

4.4 Alat Dan Bahan Penelitian

4.4.1 Alat

1. Syringe kapasitas 3 ml (ujung jarum tumpul)
2. Syringe kapasitas 1 ml tanpa jarum
3. Cawan mortar
4. Wire
5. Jangka sorong
6. Neraca analitik
7. Spidol permanen
8. Erlenmeyer
9. Beaker glass
10. Batang pengaduk
11. Cawan petri
12. Gelas ukur
13. Pipat tets
14. Spatula
15. Alumunium foil
16. Plastic warp

17. Alat cukur
18. Set alat bedah
19. Mikropipet
20. Masker
21. Peralatan ekstraksi (blender, oven, kertas saring, corong buchner, dan rotary evaporator)
22. Handscoon
23. Kandang hewan coba

4.4.2 Bahan

1. Aloe vera
2. Kasa kering
3. Pakan standart tikus
4. Kapas pembersih
5. CMC (Carboxy Methyl Cellulose) untuk bahan pembuatan gel
6. Tikus putih jantan galur wistar
7. Etanol 96%
8. Aquades

4.5 Cara Penelitian Dan Alur Kerja

4.5.1 Perolehan Ethical Clearance

Komisi Etik Universitas Islam Sultan Agung Fakultas Kedokteran Semarang memberikan *Ethical Clearance* atas penelitian tersebut.

4.5.2 Pembuatan Ekstrak Lidah Buaya (*Aloe vera*) dan Daun mint

Bahan aktif dalam *Aloe vera* diekstraksi menggunakan proses ekstraksi-presipitasi sehingga menghasilkan gel *Aloe vera*. Lendir *Aloe vera* yang diekstraksi dari tanaman *Aloe vera* merupakan bahan baku yang digunakan. Selain itu, sejumlah zat lain digunakan, seperti kalsium hipoklorit untuk menghasilkan larutan pencuci *Aloe vera* dan alkohol 96% sebagai pengendap polisakarida¹⁸.

Lidah buaya dibersihkan, dikupas, diiris kecil-kecil, dan dipanggang hingga benar-benar kering. Selanjutnya digabungkan menggunakan blender, dan ditimbang 80 gram untuk maserasi (remaserasi) dengan dua kali perendaman dalam 400 mililiter etanol 96%. Hingga menjadi ekstrak kental, filtratnya diuapkan. Ekstrak kental dihasilkan dari 80 gram lidah buaya kering sebanyak 38,17 gram; jadi, rendemen remaserasi lidah buaya sebesar 47,71% b/b, dihitung dengan mengalikan berat ekstrak kental dengan berat simplisia kering dikali 100%¹⁹.

Daun mint dicuci lalu dikeringkan untuk menghilangkan kadar air. Kemudian diblender dan diayak menggunakan ayakan nomor mesh 18. Lalu dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96%¹⁷. Aplikasi topikal scalp cooler akan digunakan sebanyak 10%²⁰.

4.5.3 Pembuatan Sediaan Serum

Aquadest dan Tween 80 dipanaskan hingga mencapai suhu sekitar 50°C dan kemudian dicampurkan menggunakan magnetic stirrer. Ekstrak

daun mint dan ekstrak lidah buaya dimasukkan sedikit demi sedikit kedalam campuran sambil diaduk konstan. Dengan menggunakan pengaduk magnet yang disetel pada 1500 rpm, gliserin dan bahan pengawet (metil dan propil paraben) ditambahkan dan diaduk selama ± 15 menit hingga terbentuk emulsi. Konsentrasi akhir ekstrak lidah buaya dan ekstrak daun mint pada emulsi adalah 50% dan 10%⁸.

4.5.4 Pemeriksaan imunohistokimia

Sediaan histologis dibuat dengan terlebih dahulu memotong jaringan kulit menjadi beberapa bagian besar, memfiksasinya selama delapan belas jam dalam larutan formalin 10%, kemudian memotong jaringan yang terfiksasi hingga ketebalan 2-3 mm. Sebanyak 44 lembar tisu dimasukkan ke dalam *tissue casset* yang telah diberi label dan disegel. Langkah-langkah berikut meliputi dehidrasi, pembersihan, pembedaan/impregnasi, pengecoran, dan pendinginan pada pelat pendingin. Langkah selanjutnya ialah pemotongan (sectioning) menggunakan mikrotom. Pita tipis yang dihasilkan setelah pemotongan ditempatkan dalam penangas air dengan air hangat dan dikeluarkan menggunakan gelas yang telah dilapisi albumin gliserin. Inkubator kemudian dimanfaatkan untuk masa inkubasi semalaman. Langkah pewarnaan atau pewarnaan dilakukan selanjutnya²⁶.

Sediaan yang ditempelkan pada kaca objek yang dilapisi Poly L-Lysine dipanaskan dalam inkubator selama satu jam pada suhu 40 0 C untuk

memulai proses pewarnaan imunohistokimia. Selanjutnya sediaan dideparafinasi menggunakan xylol I, II, dan III masing-masing selama tiga menit. Selanjutnya sampel direndam dalam etanol 100%, alkohol 90%, dan alkohol 80% masing-masing selama tiga menit. Selama 20 menit, sampel direndam dalam H₂O₂ 0,5% dalam metanol. Sampel dipanaskan dan direndam dalam Decloaking Chamber untuk mengambil antigen²⁶.

Setelah 30 menit pendinginan suhu ruang, sampel dibersihkan dengan aquades. Selama tiga menit, bahan direndam dalam larutan buffer fosfat. Slide dimasukkan ke dalam moisture chamber, sediaan dilingkari dengan pap pen, dan selama 10 menit, background sniper dimanfaatkan untuk meneteskan sediaan. Slide dilapisi dengan antibodi primer (CDC25 atau CDK1), yang kemudian dibiarkan diinkubasi selama 1 jam atau lebih. Phosphate Buffer Saline kemudian digunakan untuk mencuci slide selama tiga menit. Setelah antibodi sekunder diberikan, slide diinkubasi selama tiga puluh menit. Phosphate Buffer Saline digunakan untuk mencuci slide selama tiga menit. Label TrekavidinHRP diaplikasikan pada slide, dan diinkubasi selama 40 menit. Setelah menambahkan 1-2 tetes kromogen DAB ke dalam 1 ml Buffer Substrat Betazoid Dab, slide ditetaskan dengan DAB dan diinkubasi selama 2-4 menit. Selama 5-7 menit, slide dibersihkan dengan air mengalir. Setelah itu, gunakan Mayer hemotoxilin selama 2-3 menit untuk counterstain. Selama 3 menit, slide direndam dalam lithum karbonat jenuh. Selama 5-7 menit, slide dibersihkan dengan air mengalir. Slide didehidrasi masing-masing selama 3 menit menggunakan alkohol

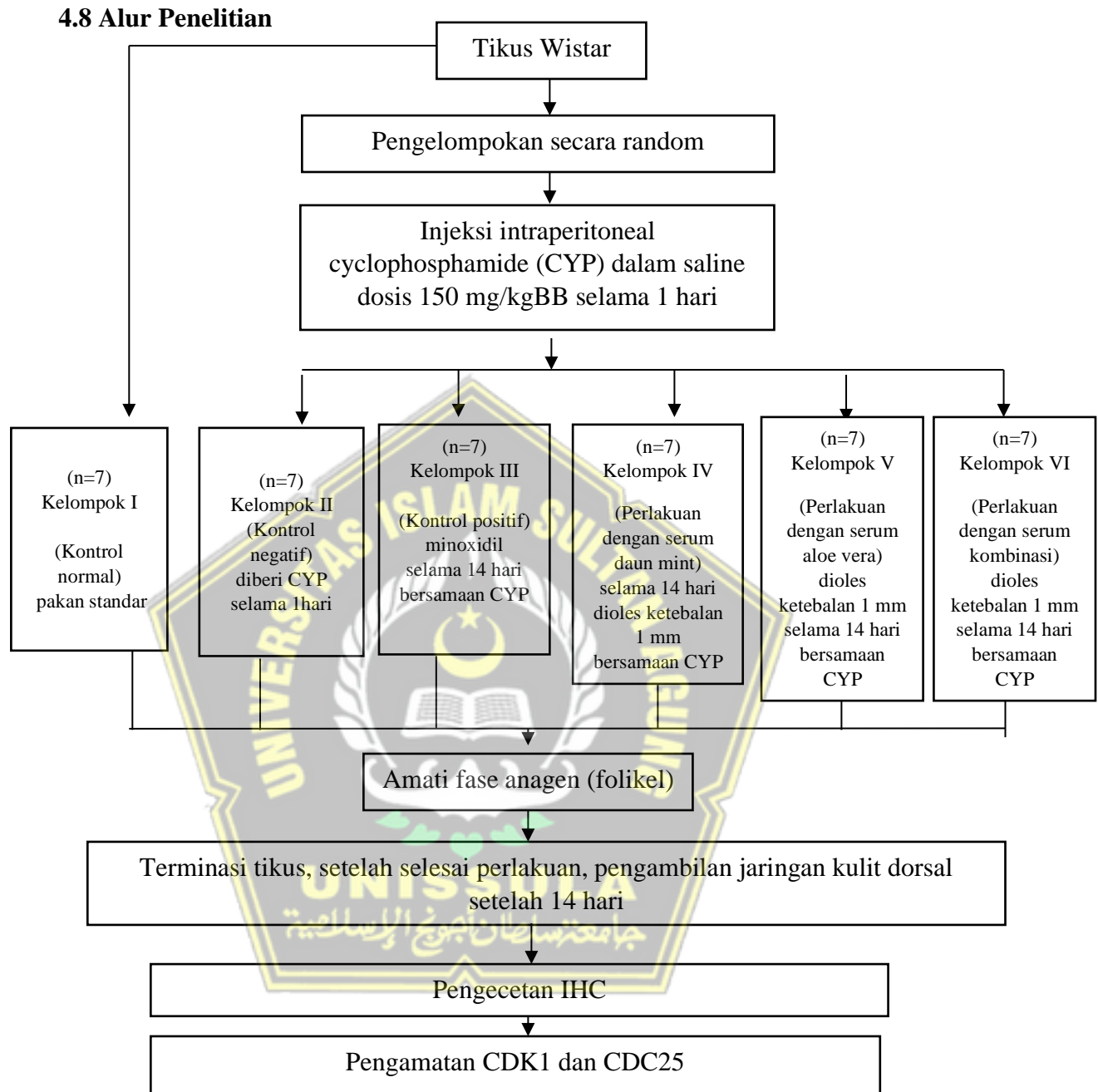
80%, 96%, dan murni hingga xylol I, II, dan III. Langkah selanjutnya ialah pemasangan, khususnya menggunakan entellan, dan dilanjutkan dengan pemeriksaan mikroskopis langsung. Menggunakan perangkat lunak Immunoratio guna mengkaji ekspresi CDK1 dan CDC25²⁶.

4.6 Analisis Data

Setelah data diperoleh, data diolah, diedit, dan ditabulasi untuk dilakukan uji deskriptif, uji normalitas data Shapiro-Wilk, dan uji homogenitas data Levene. Sebab data akhir homogen dan berdistribusi normal, maka perbedaan tiap kelompok dipastikan dengan terlebih dahulu melakukan uji *One Way ANOVA* kemudian uji *Post Hoc LSD*. Uji beda digunakan *One Way ANOVA* yang dilanjutkan dengan *Pos Hoc Tamhane*, tergantung apakah datanya homogen atau berdistribusi normal. Nilai p yang $< 0,05$ menunjukkan bahwa data tersebut signifikan. Pengolahan analisis data dilakukan dengan SPSS 26.0.

4.7 Jadwal Pelaksanaanya Penelitian

Studi dijadwalkan berlangsung pada November 2023 di Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang..



Gambar 3. 1 Alur Penelitian

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang merupakan tempat studi ini dilaksanakan. 42 ekor tikus putih jantan dijadikan sebagai sampel studi. Tikus-tikus ini dibagi secara acak menjadi 6 kelompok, dengan 7 tikus putih per kelompok. Studi dilakukan dengan memberikan injeksi intraperitoneal *cyclophosphamide* (CYP) dalam saline dosis 150 mg/kgBB selama 1 hari untuk menginduksi terjadinya alopecia. Pada kelompok III diberikan minoxidil selama 14 hari. Pada kelompok IV diberikan serum daun mint. Pada kelompok V diberikan serum lidah buaya. Pada kelompok VI diberikan kombinasi serum daun mint dan lidah buaya. Pemberian CYP diberikan di hari yang bersamaan dengan pemberian intervensi tersebut.

Di hari ke-14, anestesi digunakan guna membunuh semua tikus putih, dan dislokasi serviksnya diikuti dengan pengangkatan jaringan kulit dari punggungnya. Setelah itu, jaringan tersebut diawetkan dan digunakan untuk membuat sediaan histologis. Jaringan tersebut akan diamati dibawah mikroskop sebanyak 10 lapang pandang dengan 7 kali pengulangan. Persentase ekspresi imunohistokimia dalam jaringan kemudian hitung rata-ratanya. Analisa imunohistokimia dilakukan oleh ekspertis patologi anatomi.

Tabel 4.1 menampilkan data ekspresi CDK1 untuk setiap kelompok, sedangkan Tabel 4.2 menampilkan nilai ekspresi CDC25

Tabel 4.1 Rerata Ekspresi CDK1 tiap Kelompok

Kelompok	Rerata±SD (%)
K1	19,42±3,12
K2	56,93±8,25
K3	33,78±4,35
K4	46,16±10,31
K5	31,19±7,64
K6	23,67±4,29

Keterangan: SD = standar deviasi

Rata-rata ekspresi CDK1 pada kontrol sehat adalah yang terendah yaitu 19,42±3,12 sedangkan rata-rata ekspresi CDK1 kelompok kontrol negatif yang tertinggi yaitu 56,93±8,25, dari hasil tersebut menunjukkan bahwa induksi cycliphospamide meningkatkan CDK1. Tabel 4.1. juga menunjukkan bahwa nilai rata-rata ekspresi CDK1 pada K3, K4, K5, dan K6 lebih rendah daripada kontrol negatif. Dibandingkan dengan kelompok lidah buaya tunggal dan daun mint tunggal, kelompok yang menerima serum lidah buaya dan daun mint mengalami penurunan ekspresi CDK1. Selain itu, kelompok yang mendapat kombinasi lidah buaya dan daun mint juga memiliki nilai CDK1 yang lebih rendah dibandingkan kelompok minoksidil.

Tabel 4.2 Ekspresi CDC25 tiap Kelompok

Kelompok	Rerata±SD (%)
K1	20,47±2,5
K2	48,86±6,74
K3	31,48±12,57
K4	20,30±4,33
K5	37,43±9,86
K6	33,17±14,93

Keterangan: SD = standar deviasi

Rata-rata ekspresi CDC25 pada serum daun mint adalah yang terendah yaitu 20,30±4,33 sedangkan rata-rata ekspresi CDC25 kelompok kontrol negatif yang

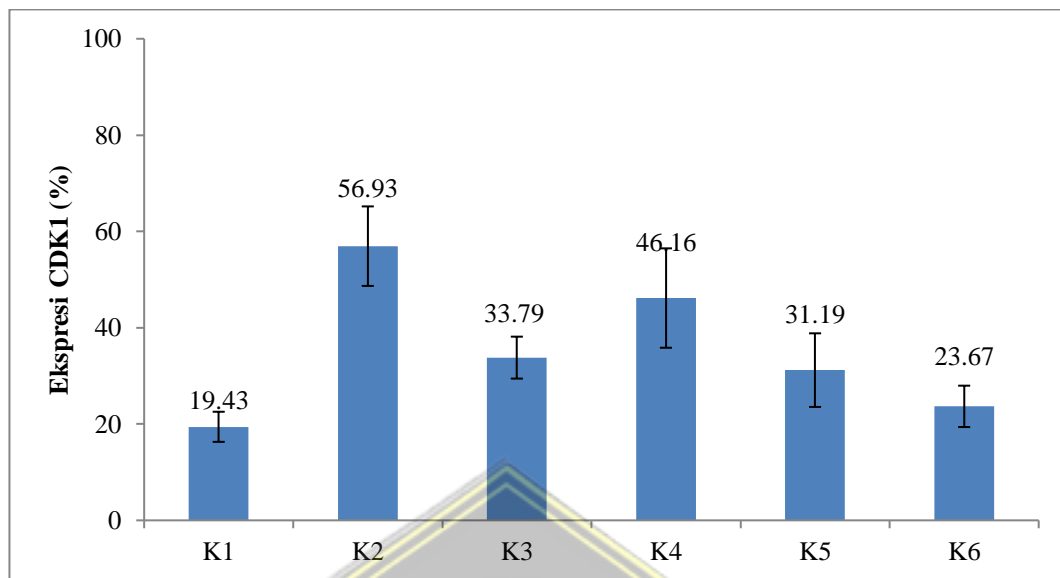
tertinggi yaitu $48,86 \pm 6,74$. Selain itu, Tabel 4.2 menunjukkan bahwa rata-rata nilai ekspresi CDC25 pada K3, K4, K5, dan K6 lebih kecil daripada kontrol negatif. Dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, kelompok serum daun mint menunjukkan penurunan ekspresi.

Tabel 4.3. Temuan Uji Normalitas dan Homogenitas Varian Data

Kelompok	Ekspresi CDK1		Ekspresi CDC25	
	Normalitas	Homogenitas	Normalitas	Homogenitas
K1	0,051		0,981	
K2	0,111		0,340	
K3	0,079		0,061	
K4	0,842	0,061	0,279	0,001
K5	0,823		0,657	
K6	0,563		0,059	

Berdasarkan tabel 4.3 menunjukkan bahwa data ekspresi CDK1 dan CDC25 mempunyai distribusi normal ($p > 0,05$). Sedangkan data ekspresi CDC25 menunjukkan variasi yang tidak homogen ($p < 0,05$), ekspresi CDK1 menunjukkan variasi yang homogen ($p > 0,05$).

Sebab persyaratan distribusi data normal dan varians data homogen untuk uji statistik parametrik terpenuhi, uji *One-Way ANOVA* dan uji *Post Hoc LSD* ialah uji statistik yang dimanfaatkan dalam membandingkan rata-rata ekspresi CDK1. *One-Way ANOVA* diterapkan dalam menilai ekspresi CDC25, dan dilanjutkan penerapan *Post Hoc Tamhane*.



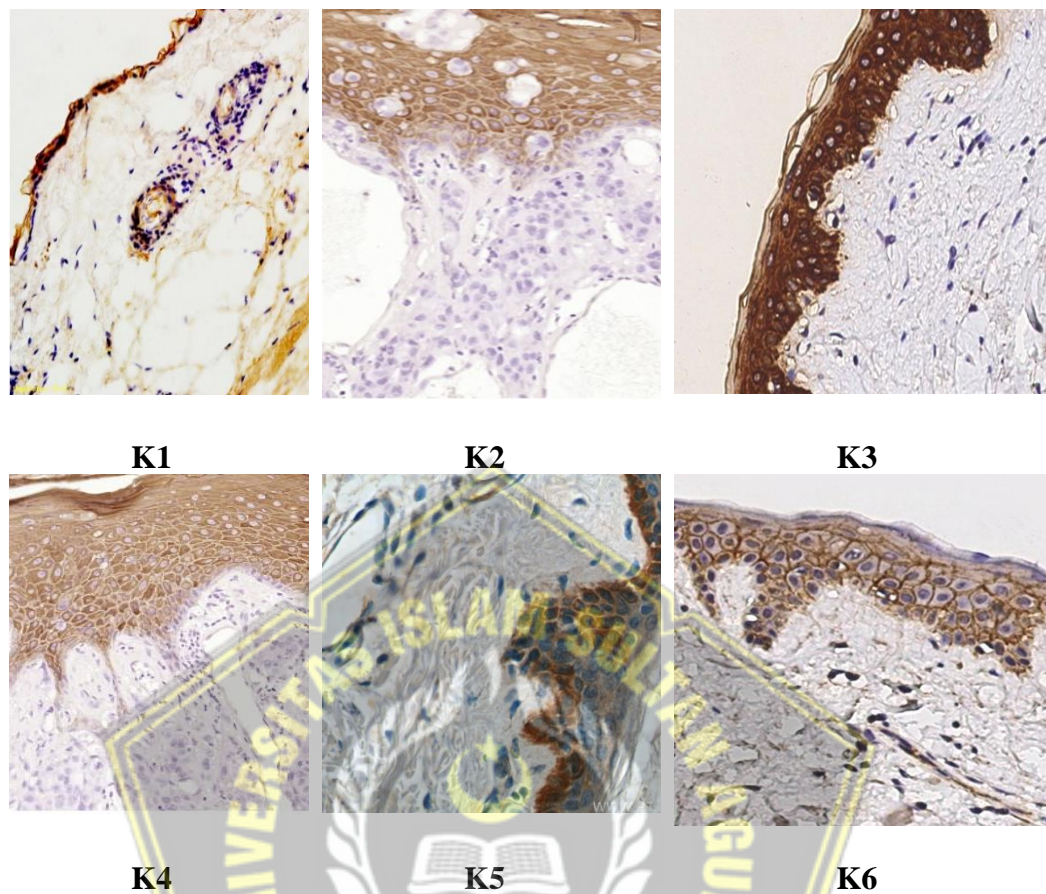
Gambar 4.1 Rerata Ekspresi CDK1 tiap kelompok

Tabel 4.4 Temuan uji *One-Way ANOVA*

Kelompok	Rerata±SD (%)	<i>p-value</i>
K1	20,47±2,5	0,000
K2	48,86±6,74	
K3	31,48±12,57	
K4	20,30±4,33	
K5	37,43±9,86	
K6	33,17±14,93	

Keterangan: SD = standar deviasi

Temuan uji *One-Way ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan signifikan rata-rata ekspresi CDK1, dengan nilai *p value* senilai 0,000 ($p < 0,05$). Kelompok mana saja yang menunjukkan perbedaan tersebut dapat diketahui dari hasil uji *post hoc* LSD pada tabel 4.5.



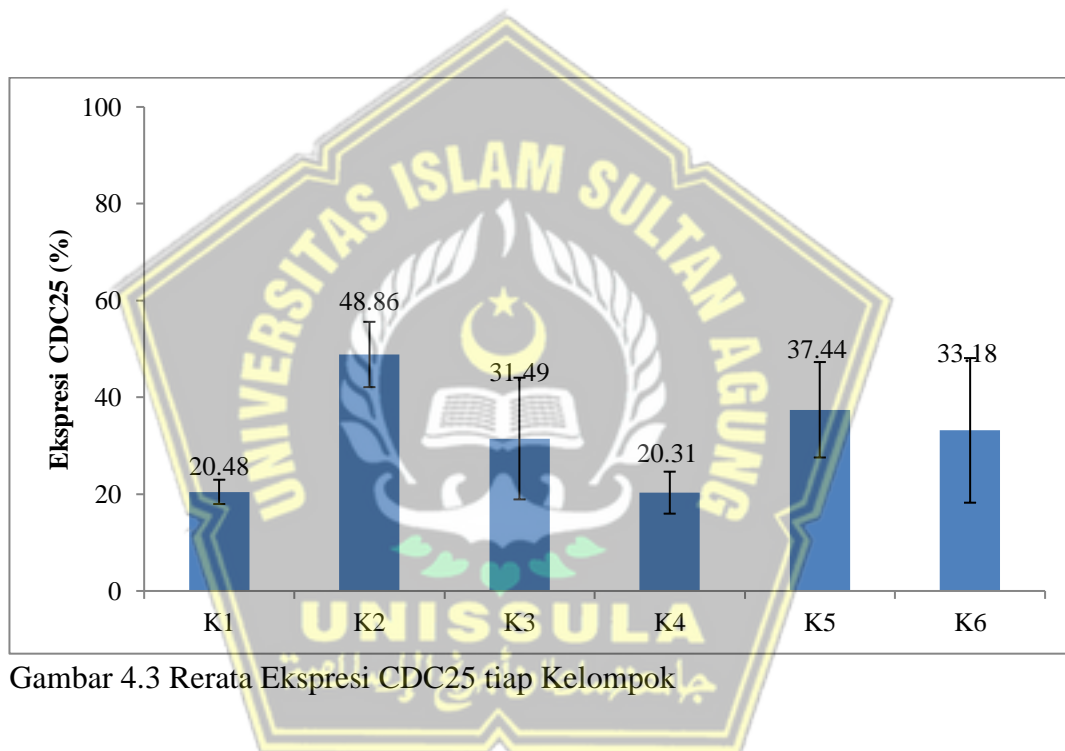
Gambar 4.2 Imunohistopatologi CDK1

Tabel 4.5 Temuan uji *Pos Hoc LSD* Ekspresi CDK1

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6
K1	-	0,000	0,000	0,000	0,003	0,252
K2	0,000	-	0,000	0,006	0,000	0,000
K3	0,000	0,000	-	0,002	0,482	0,009
K4	0,000	0,006	0,002	-	0,000	0,000
K5	0,003	0,000	0,482	0,000	-	0,047
K6	0,252	0,000	0,009	0,000	0,047	-

Tabel 4.5 menampilkan perbedaan rata-rata ekspresi CDK1 antar kelompok sesuai temuan tes *Post Hoc LSD*. Gambar 4.1 dan Tabel 4.5 menunjukkan bahwa ekspresi CDK1 diturunkan dibandingkan dengan kontrol negatif ($p < 0,05$) dengan

pemberian minoxidil, serum lidah buaya, serum daun mint, dan kombinasi serum lidah buaya dan daun mint. Pemberian serum lidah buaya tidak menunjukkan perbedaan signifikan dalam menurunkan ekspresi CDK1 dibandingkan minoxidil ($p>0,05$). Tikus yang diberi dengan campuran daun mint dan serum lidah buaya tidak menunjukkan perubahan ekspresi CDK yang signifikan dibandingkan tikus pada kelompok kontrol sehat ($p>0,05$).



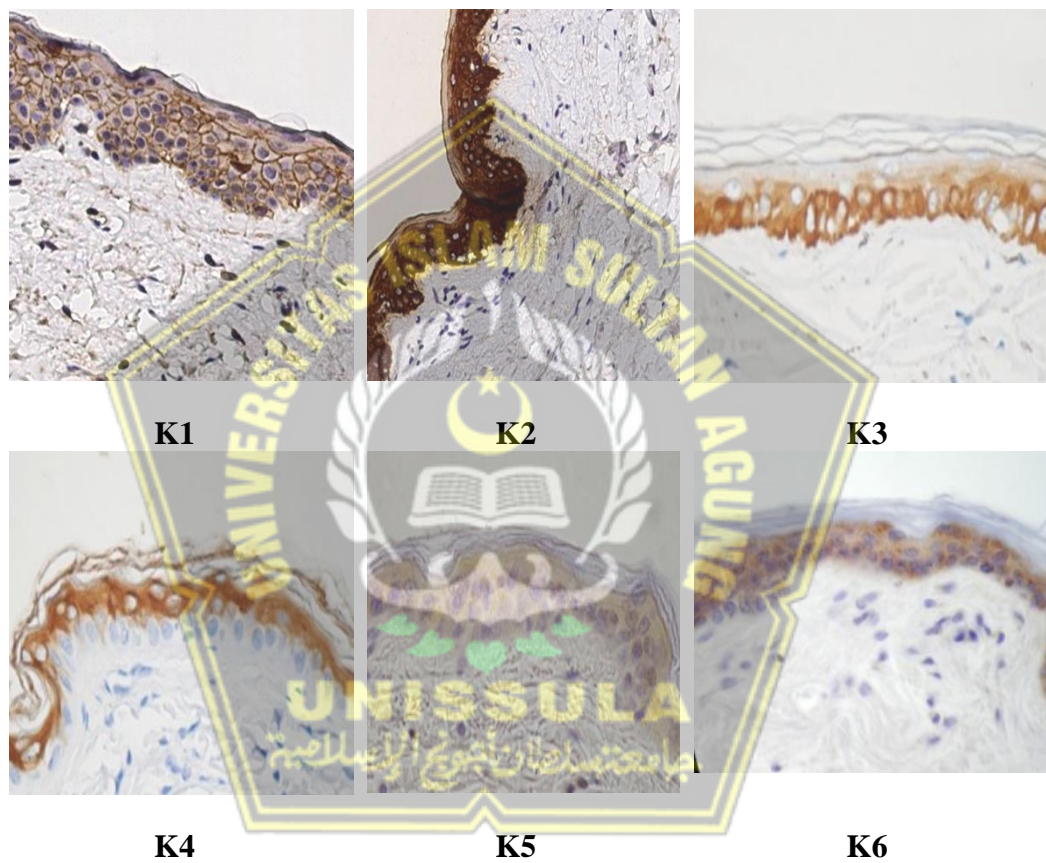
Gambar 4.3 Rerata Ekspresi CDC25 tiap Kelompok

Tabel 4.6 Temuan uji *One-Way ANOVA* CDC25

Kelompok	Rerata±SD (%)	<i>p-value</i>
K1	20,47±2,5	0,000
K2	48,86±6,74	
K3	31,48±12,57	
K4	20,30±4,33	
K5	37,43±9,86	
K6	33,17±14,93	

Keterangan: SD = standar deviasi

Temuan uji *One-Way ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan signifikan rata-rata ekspresi CDC25, dengan nilai p value senilai 0,000 ($p < 0,05$). Kelompok mana saja yang menunjukkan perbedaan tersebut dapat diketahui dari hasil *Pos Hoc Tamhane* pada tabel 4.6.



Gambar 4.3 Imunohistopatologi CDC25

Tabel 4.7 Temuan uji *Pos Hoc Tamhane* Ekspresi CDC25

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6
K1	-	0,000	0,606	1,000	0,049	0,641
K2	0,000	-	0,142	0,000	0,353	0,404
K3	0,606	0,142	-	0,601	0,998	1,000
K4	1,000	0,000	0,601	-	0,041	0,634
K5	0,049	0,353	0,998	0,041	-	1,000
K6	0,641	0,404	1,000	0,634	1,000	-

Hasil uji *Pos Hoc Tamhane* menunjukkan bahwa perbedaan rata-rata ekspresi CDC25 antar kelompok ditunjukkan pada tabel 4.7. Berdasarkan gambar 4.2 dan tabel 4.7 menunjukkan bahwa pemberian serum daun mint menurunkan ekspresi CDK1 dibandingkan kontrol negatif ($p < 0,05$). Pemberian serum lidah buaya dan kombinasinya dengan daun mint tidak menunjukkan perbedaan signifikan dalam menurunkan ekspresi CDK1 dibandingkan minoxidil ($p > 0,05$). Tikus yang diberi serum daun mint tidak menunjukkan perubahan signifikan pada ekspresi CDK1 bila dibandingkan dengan tikus pada kelompok kontrol sehat ($p > 0,05$).

4.2. Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi dampak pemberian serum lidah buaya, daun mint, dan kombinasinya sebagai upaya pencegahan alopecia yang disebabkan oleh kemoterapi. Pemberian kemoterapi dengan cyclophosphamide (CYP) dapat memicu alopecia melalui mekanisme induksi apoptosis.²³ Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian CYP mengakibatkan kerusakan DNA yang menginduksi ekspresi P53, yang pada gilirannya memicu proses apoptosis dalam konteks alopecia.²⁴ Dengan demikian, penelitian ini mencoba untuk mengisi celah pengetahuan dan memberikan kontribusi pada pemahaman tentang pencegahan alopecia selama pengobatan kemoterapi.

Scalp cooling berfungsi untuk mencegah atau mengurangi alopecia yang disebabkan oleh kemoterapi melalui dua mekanisme utama. Pertama, melibatkan penurunan suhu kulit kepala menggunakan metode gel, yang menginduksi vasokonstriksi lokal dan membatasi aliran obat kemoterapi ke kulit kepala serta mengurangi konsentrasi obat di folikel rambut. Kedua, suhu rendah membantu mengurangi metabolisme seluler dalam folikel rambut, mengurangi kerentanannya terhadap efek antimitosis dan antimetabolik dari obat kemoterapi. Lebih lanjut, suhu rendah yang diinduksi dapat menghambat siklus sel pada fase G0/G1, meningkatkan akumulasi HSP70 untuk melindungi sel dari stres, dan mengurangi tingkat apoptosis.²⁵ Dengan demikian, metode pendinginan kulit kepala ini menunjukkan potensi sebagai

pendekatan yang holistik dalam melindungi folikel rambut selama periode kemoterapi.

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian minoxidil serum daun mint, dan serum lidah buaya menurunkan ekspresi CDK1. Ekspresi CDK1 yang tinggi menunjukkan terjadinya kerusakan DNA yang memicu respon apoptosis. CDK1 adalah protein yang dapat memfasilitasi siklus sel dari *mitotic arrest* menuju apoptosis.²⁶

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian serum daun mint menurunkan ekspresi CDC25. Pada kerusakan DNA pada fase G2/M melibatkan dua jalur transduksi sinyal, yaitu jalur transduksi sinyal *cell division cycle 25* (CDC25) dan sinyal P53.²⁷ Fungsi penting dari fosfatase dual-spesifik yang dikenal sebagai CDC25 terletak regulasi siklus sel melalui pengaruhnya pada *cyclin-dependent kinases* (CDKs). CDC25 ini meningkat pada kondisi kerusakan DNA.²⁸

Minoxidil bekerja dengan cara meningkatkan sintesis DNA pada fase pertumbuhan rambut yang disebut fase anagen. Selain itu, minoxidil juga merangsang sel germ rambut sekunder pada folikel yang sedang tidak aktif (telogen), memicu perpindahan yang cepat ke dalam fase pertumbuhan anagen. Sebagai tambahan, minoxidil memicu sintesis prostaglandin E2 dengan mengaktifkan prostaglandin endoperoksid sintase-123, tetapi sebaliknya menghambat produksi prostasiklin. Minoxidil juga meningkatkan ekspresi reseptor prostaglandin E2, yang merupakan gen target paling teratur dalam jalur β -katenin sel papila dermal. Peningkatan ini oleh minoxidil dapat

memudahkan pertumbuhan berkelanjutan dari folikel rambut dan mempertahankan fase pertumbuhan anagen.²⁹ Melalui proses ini, minoxidil dapat berperan dalam mencegah terjadinya alopecia.

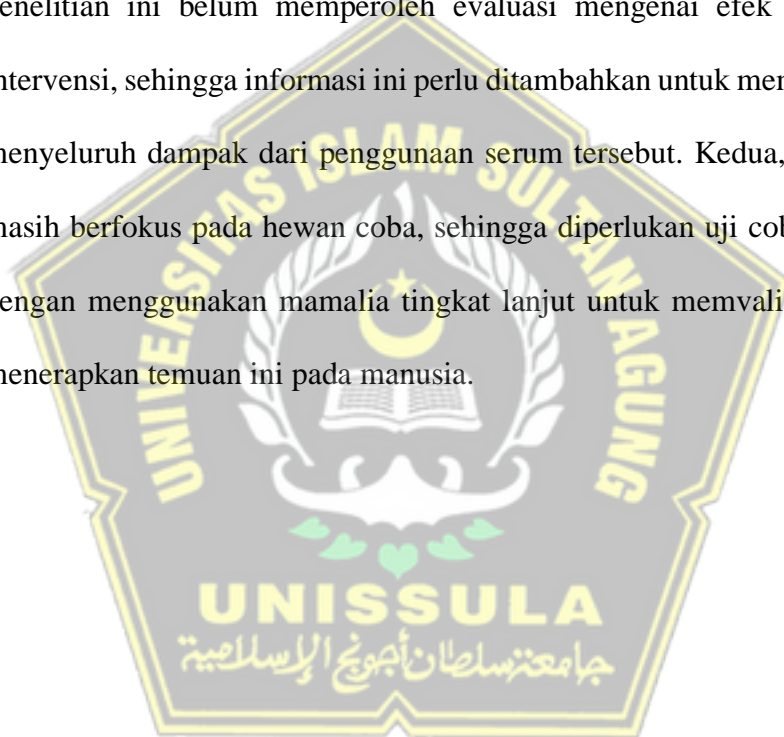
Pada penelitian ini pemberian lidah buaya daun mint diduga bersifat singergis dalam menurunkan ekspresi CDK1. Daun mint memiliki senyawa menthol. Senyawa ini dapat memodulasi respon termoregulasi. Senyawa ini berikatan dengan kanal TRPM8 dan TRPA1 sehingga dapat menstimulasi efek simpatis pada arteri. Efek simpatis ini akan menyebabkan vasokonstriksi sehingga menghambat senyawa CYP ke kapiler rambut.³⁰ Selain itu, pada penelitian ini menunjukkan bahwa daun mint memiliki efektivitas paling tinggi dalam menurunkan CDC25. Senyawa menthol diduga menstimulasi p38 sehingga dapat menghambat ekspresi CDC25.³¹ Namun, mekanisme pasti dari daun mint terhadap ekspresi CDC25 perlu penelitian lebih lanjut.

Lidah buaya mengaktifasi jalur TGF- β sehingga dapat mempromosikan fase katagen pada siklus rambut.³² Lidah buaya juga mengandung aloesone yang dapat mencegah ROS. ROS dapat memicu respons adaptif yang beragam dalam sel, mengakibatkan penangguhan siklus sel, apoptosis, atau nekrosis, tergantung pada tingkat ROS. Selain itu, regulasi siklus sel melibatkan siklin dan kinase tergantung siklin, dan sekarang terbukti bahwa ROS dapat memengaruhi keberadaan dan aktivitas enzim-enzim ini. Kompleks yang terbentuk oleh siklin dan kinase tergantung siklin mengendalikan progresi siklus sel.³³ Selain itu senyawa *aloesone* dapat menurunkan ekspresi mRNA dari gen inflamasi iNOS, IL-1 β , TNF- α dan

meningkatkan ekspresi enzim antioksidan Gpx-1 and SOD-1. Senyawa antioksidan ini dapat berfungsi menetralisir ROS sehingga mencegah alopecia.

34

Penelitian ini sudah berhasil membuktikan efek kombinasi serum lidah buaya dan daun mint pada alopecia yang diinduksi CYP. Meskipun demikian, terdapat beberapa kekurangan yang perlu dicatat. Pertama, penelitian ini belum memperoleh evaluasi mengenai efek samping dari intervensi, sehingga informasi ini perlu ditambahkan untuk memahami secara menyeluruh dampak dari penggunaan serum tersebut. Kedua, penelitian ini masih berfokus pada hewan coba, sehingga diperlukan uji coba lebih lanjut dengan menggunakan mamalia tingkat lanjut untuk memvalidasi hasil dan menerapkan temuan ini pada manusia.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

- 5.1.1 Serum kombinasi lidah buaya dan daun mint berpengaruh terhadap ekspresi CDK1 dan CDC25 secara signifikan.
- 5.1.2 Serum kombinasi lidah buaya dan daun mint mempengaruhi ekspresi CDK1 pada jaringan rambut tikus wistar yang diinduksi kemoterapi.
- 5.1.3. Serum kombinasi lidah buaya dan daun mint mempengaruhi ekspresi CDC25 pada jaringan rambut tikus wistar yang diinduksi kemoterapi.

5.2 Saran

- 5.2.1 Melakukan studi berkesinambungan mengenai efek samping dari pemberian serum kombinasi lidah buaya dan daun mint terhadap jaringan kulit tikus wistar.
- 5.2.2 Melakukan penelitian lebih lanjut mengenai persinyalan lidah buaya dan daun mint terhadap ekspresi CDC25 pada jaringan kulit tikus wistar.
- 5.2.2 Melakukan penelitian lebih lanjut menggunakan mamalia tingkat yang lebih tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aiba T, Kono Y, Etoh T, Kawano Y, Oshima Y, Inomata M. Efficacy of cooling therapy and α -lipoic acid derivative against chemotherapy-induced alopecia in an animal model. *Cancer Sci.* 2023;114(3):1007-1014. doi:10.1111/cas.15639
2. Haque E, Alabdajabar MS, Ruddy KJ, *et al.* Management of chemotherapy-induced alopecia (CIA): A comprehensive review and future directions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;156. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103093
3. Rossi A, Anzalone A, Fortuna MC, *et al.* Multi-therapies in androgenetic alopecia: review and clinical experiences. *Dermatol Ther.* 2016;29(6):424-432. doi:10.1111/dth.12390
4. Rossi A, Caro G, Fortuna MC, Pigliacelli F, D'Arino A, Carlesimo M. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Alopecia. *Dermatol Pract Concept.* Published online June 29, 2020:e2020074. doi:10.5826/dpc.1003a74
5. Sasmiyandri B, Samsul E, Indriyanti N. Efektivitas Serum Lidah Buaya (*Aloe vera*) terhadap Peningkatan Laju Pertumbuhan Rambut dan Sun Protection. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences.* 2019;10:81-85. doi:10.25026/mpc.v10i1.367
6. Dwiagusti. 2002. Uji pendahuluan efek lendir lidah buaya [*Aloe sp.*] terhadap pertumbuhan rambut kelinci jantan serta deteksi secara kit. <https://repository.usd.ac.id/19147/>.
7. Hosny KM, Rizg WY, Alfayez E, Elgebaly SS, Alamoudi AJ, Felimban RI, Tayeb HH, Mushtaq RY, Safhi AY, Alharbi M, Almehmady AM. Preparation and optimization of aloe ferox gel loaded with Finasteride-Oregano oil nanocubosomes for treatment of alopecia. *Drug Deliv.* 2022 Dec;29(1):284-293. doi: 10.1080/10717544.2022.2026534. PMID: 35019794; PMCID: PMC8757594.
8. Oh JY, Park MA, Kim YC. Peppermint oil promotes hair growth without toxic signs. *Toxicol Res.* 2014;30(4):297-304. doi:10.5487/TR.2014.30.4.297
9. Janssen FPEM, Bouten CVC, van Leeuwen GMJ, van Steenhoven AA. Effects of temperature and doxorubicin exposure on keratinocyte damage in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2008;44(3-4):81-86. doi:10.1007/s11626-007-9074-9
10. Janssen FPEM, Rajan V, Steenbergen W, Leeuwen GMJ van, Steenhoven AA van. The relationship between local scalp skin temperature and cutaneous perfusion during scalp cooling. *Physiol Meas.* 2007;28(8):829-839. doi:10.1088/0967-3334/28/8/006
11. Djuanda A 2010. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin ed 5. Balai Penerbit FKUI. Jakarta.
12. Kusumadewi. 2001. Meutia Cipta Sarana & DPP. Jakarta. *Pengetahuan Dan Seni Tata Rambut Modern.* www.pusatkosmetik.com
13. Amri K, Islam IC, Permatasari AR, Hatta TH, Masadah R. Pengaruh Kombinasi Ekstrak Buah Alpukat (*Persea Americana* Mill), Biji Pepaya

- (Carica Papaya L.), dan Daun Seledri (*Apium Graveolens L*)Terhadap Rambut dan Kulit Tikus (*Rattus Novergicus*). *Hasanuddin Student Journal*. 2018;2(1):180-188.
14. Nurmalina R 2012. JPTEMKKJ. *Herbal Legendaris Untuk Kesehatan Anda*. Vol 3.
 15. Dyah Purwaningsih 2016. PROSPEK DAN PELUANG USAHAPENGOLAHAN PRODUK *Aloe vera L*.
 16. Sasmiyandri B, Samsul E, Indriyanti N. Efektivitas Serum Lidah Buaya (*Aloe vera*) terhadap Peningkatan Laju Pertumbuhan Rambut dan Sun Protection. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. 2019;10:81-85. doi:10.25026/mpc.v10i1.367
 17. Pendidikan Biologi Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Oleh J. *EFEKTIVITAS KOMBINASI EKSTRAK DAUN SALAM DAN DAUN MINT SEBAGAI OBAT KUMUR ALAMI PUBLIKASI ILMIAH Disusun Sebagai Salah Satu Syarat Menyelesaikan Program Studi Strata I Pada*.
 18. JlProfDrSoedharto. *Pengambilan Polisakarida Acemannan Dari Aloe Vera Menggunakan Etanol Sebagai Pengendap Ati Kusmawati (L2C004200) Dan Irma Budi Pratiwi (L2C004234) Jurusan Teknik Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Diponegoro*.
 19. Indriyani F, Endrawati S, Kesehatan Bhakti Mulia P. *Formulasi Dan Uji Stabilitas Hair Tonic Ekstrak Lidah Buaya (Aloe Vera L.) Dan Seledri (Apium Graviolens L.) Formulation and Stability Test for Hair Tonic Extract of AloeVera (Aloe Vera L.) and Celery (Apium Graviolens L.)*. Vol 8.; 2021.
 20. Oh JY, Park MA, Kim YC. Peppermint oil promotes hair growth without toxic signs. *Toxicol Res*. 2014;30(4):297-304. doi:10.5487/TR.2014.30.4.297
 21. Enserink JM, Kolodner RD. An overview of CDK1-controlled targets and processes. *Cell Div*. 2010 May 13;5:11. doi: 10.1186/1747-1028-5-11. PMID: 20465793; PMCID: PMC2876151.
 22. Shen T, Huang S. The role of Cdc25A in the regulation of cell proliferation and apoptosis. *Anticancer Agents Med Chem*. 2012 Jul;12(6):631-9. doi: 10.2174/187152012800617678. PMID: 22263797; PMCID: PMC3544488.
 23. Lin X, Zhu L, He J. Morphogenesis, Growth Cycle and Molecular Regulation of Hair Follicles. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:899095. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.899095>
 24. Haslam IS, Smart E. Chemotherapy-Induced Hair Loss: The Use of Biomarkers for Predicting Alopecic Severity and Treatment Efficacy. *Biomark Insights*. 2019;14:1177271919842180. <https://doi.org/10.1177/1177271919842180>
 25. Wikramanayake TC, Haberland NI, Akhundlu A, Laboy Nieves A, Miteva M. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Alopecia: What Is Available and What Is Coming? *Curr Oncol (Toronto, Ont.)*. 2023;30(4):3609–3626. <https://doi.org/10.3390/currenol30040275>
 26. Zhou L, Cai X, Han X, Xu N, Chang DC. CDK1 switches mitotic arrest to apoptosis by phosphorylating Bcl-2/Bax family proteins during treatment

- with microtubule interfering agents. *Cell Biol Int.* 2014;38(6):737–746. <https://doi.org/10.1002/cbin.10259>
27. Zhang R, Shi H, Ren F, Zhang M, Ji P, Wang W, Liu C. The aberrant upstream pathway regulations of CDK1 protein were implicated in the proliferation and apoptosis of ovarian cancer cells. *J Ovarian Res.* 2017;10(1):60. <https://doi.org/10.1186/s13048-017-0356-x>
 28. Lara-Chica M, Correa-Sáez A, Jiménez-Izquierdo R, Garrido-Rodríguez M, Ponce FJ, Moreno R, Morrison K, Di Vona C, Arató K, Jiménez-Jiménez C, Morrugares R, Schmitz ML, de la Luna S, de la Vega L, Calzado MA. A novel CDC25A/DYRK2 regulatory switch modulates cell cycle and survival. *Cell Death Differ.* 2022;29(1):105–117. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00845-5>
 29. Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: a review. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2777–2786. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S214907>
 30. Silva H. Current Knowledge on the Vascular Effects of Menthol. *Front Physiol.* 2020;11:298. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00298>
 31. Whitaker RH, Cook JG. Stress Relief Techniques: p38 MAPK Determines the Balance of Cell Cycle and Apoptosis Pathways. *Biomolecules.* 2021;11(10):1444. <https://doi.org/10.3390/biom11101444>
 32. Sánchez M, González-Burgos E, Iglesias I, Gómez-Serranillos MP. Pharmacological Update Properties of Aloe Vera and its Major Active Constituents. *Molecules (Basel, Switzerland).* 2020;25(6):1324. <https://doi.org/10.3390/molecules25061324>
 33. Lee JW, Kim K, Jung M, Kim Y. Cell cycle regulation in human hair follicle dermal papilla cells using nonthermal atmospheric pressure plasma-activated medium. *Medicine.* 2021;100(13):e25409. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025409>
 34. Wang Y, Xiong Z, Li C, Liu D, Li X, Xu J, Chen N, Wang X, Li Q, Li Y. Multiple Beneficial Effects of Aloesone from Aloe vera on LPS-Induced RAW264.7 Cells, Including the Inhibition of Oxidative Stress, Inflammation, M1 Polarization, and Apoptosis. *Molecules (Basel, Switzerland).* 2023;28(4):1617. <https://doi.org/10.3390/molecules28041617>