

**PENGARUH SERUM KOMBINASI MINYAK
ARGAN DAN MINYAK ROSEMARY TOPIKAL
TERHADAP KADAR CRP DAN IGF-1
(Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Model Alopecia-Like
Yang Diinduksi Fluconazole)**

Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister (S2)



Magister Ilmu Biomedik

Nourma Lita Sari

MBK2423010457

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2025**

TESIS

**PENGARUH SERUM KOMBINASI MINYAK
ARGAN DAN MINYAK ROSEMARY TOPIKAL
TERHADAP KADAR CRP DAN IGF-1
(Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Model Alopecia-Like
Yang Diinduksi Fluconazole)**

Disusun oleh :

Nourma Lita Sari

MBK 2423010457

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 26 Agustus 2025
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. dr. Chodidjah, M.Kes
NIK. 210186023

Prof. Dr. Dra. Atina Husaana, M.Si., Apt
NIK. 210198047

Mengetahui,

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



Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B., FINACS
NIK. 210113160

PERNYATAAN

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

Semarang, 31 Agustus 2025



(Nourma Lita Sari)



RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Nourma Lita Sari
Tempat / Tanggal lahir : Purbalingga, 02 September 1989
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. TK Pertiwi Bungkel : Lulus 1995
2. SD Negeri Bungkel : Lulus 2001
3. SMP Negeri 1 Bobotsari : Lulus 2004
4. MAN Purbalingga : Lulus 2007
5. S1 Kedokteran Umum Universitas Muhammadiyah Surakarta : Lulus 2012
6. Profesi Dokter Umum Universitas Muhammadiyah Surakarta : Lulus 2017
7. Magister Ilmu Biomedik FK Unissula : 2024 – Sekarang

C. Riwayat Keluarga

1. Nama Anak : Sultan Bhazilio Al Farezqi

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala, atas segala rahmat, taufik, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul *“Pengaruh Serum Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary Topikal terhadap Kadar CRP dan IGF-1 (Studi Eksperimental pada Tikus Wistar Model Alopecia-like yang diinduksi Fluconazole)”* dengan baik.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan pada Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung. Dalam proses penyusunan dan penelitian ini, penulis menyadari bahwa keberhasilan ini tidak terlepas dari dukungan, bantuan, doa, dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan penuh rasa hormat penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada:

1. Prof. Dr. H. Gunarto, SH., M.Hum, Rektor Universitas Islam Sultan Agung, dan seluruh wakil rektor atas kesempatan untuk mengejar dan menyelesaikan Pendidikan Magister Ilmu Biomedik.
2. Dr. dr. Setyo Trisnadi, S.H., Sp. KF selaku Dekan Fakultas Kedokteran Magister Ilmu Biomedik Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
3. Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B, FINACS, selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung dan sebagai penguji I yang telah memberikan banyak masukan kepada penulis.
4. Dr. dr. Chodidjah, M.Kes, selaku Pembimbing I, yang telah dengan sabar memberikan arahan, bimbingan, dan masukan yang sangat berharga selama proses penelitian hingga penyusunan tesis ini.

5. Prof. Dr. Dra. Atina Husaana, M.Si., Apt, selaku Pembimbing II, yang telah memberikan ilmu, saran, dan motivasi yang sangat berarti bagi penulis.
6. Dr. dr. Joko Wahyu Widodo, M.Kes sebagai penguji II yang telah memberikan waktu, perhatian, serta masukan dalam proses ujian ini.
7. Dr. dr. Hadi Sarosa, M.Kes sebagai penguji III yang telah banyak memberikan masukan untuk mengarahkan agar penelitian ini menjadi lebih baik.
8. Seluruh dosen, staf akademik, dan rekan-rekan mahasiswa Magister Ilmu Biomedik yang telah membantu dan memberikan semangat selama perjalanan studi ini.
9. Anak tercinta, Sultan Bhazilio Al Farezqi, yang menjadi sumber semangat, inspirasi, dan alasan terbesar penulis untuk terus berjuang hingga menyelesaikan studi ini.
10. Seluruh pihak yang telah membantu dalam penyusunan tesis yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, saran dan kritik yang membangun sangat penulis harapkan demi perbaikan di masa mendatang. Semoga karya ini dapat memberikan manfaat, khususnya bagi pengembangan ilmu pengetahuan di bidang Ilmu Biomedik.

Semarang, 31 Agustus 2025

(Nourma Lita Sari)

ABSTRAK

Latar belakang: Alopecia adalah kondisi medis yang menyebabkan kehilangan rambut, yang dipengaruhi oleh faktor genetik, inflamasi, dan stres. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi pengaruh pemberian serum kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary terhadap kadar CRP dan IGF-1 pada tikus model *alopecia-like*.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain *Post Test only Control Group Design* dengan 30 ekor tikus Wistar jantan. Alopecia induksi dilakukan dengan pemberian peroral Fluconazole (35mg/kg/hari) selama 14 hari. Tikus dibagi dalam 6 kelompok perlakuan: K1 (kontrol dengan NaCl), K2 (base serum), K3 (minyak argan 3%), K4 (minyak rosemary 2%), K5 (serum argan 1,5% + rosemary 1%), dan K6 (serum argan 3% + rosemary 2%). Perlakuan dilakukan selama 7 hari, dan sampel diambil pada hari ke-21 untuk analisis CRP dan IGF-1.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok K6 (Minyak Argan 3% + Rosemary 2%) memiliki kadar CRP terendah ($1,64 \pm 0,17$ ng/mL), yang berbeda signifikan dengan semua kelompok ($p < 0,05$). Kelompok K2 (base serum) memiliki kadar IGF-1 tertinggi ($282,10 \pm 12,36$ ng/mL), diikuti oleh K6 ($269,50 \pm 14,13$ ng/mL), dengan perbedaan signifikan antara K2 dan K3 serta K5 ($p = 0,023$ dan $p = 0,027$).

Kesimpulan: Pemberian serum kombinasi minyak argan dan rosemary topikal pada tikus Wistar model *alopecia-like* berpengaruh signifikan terhadap kadar CRP dan IGF-1. Dosis minyak argan 3% dan rosemary 2% menunjukkan penurunan CRP yang lebih signifikan dan peningkatan IGF-1 yang lebih baik dibandingkan dosis lebih rendah.

Kata Kunci: *alopecia-like*, fluconazole, argan, rosemary, CRP, IGF-1

ABSTRACT

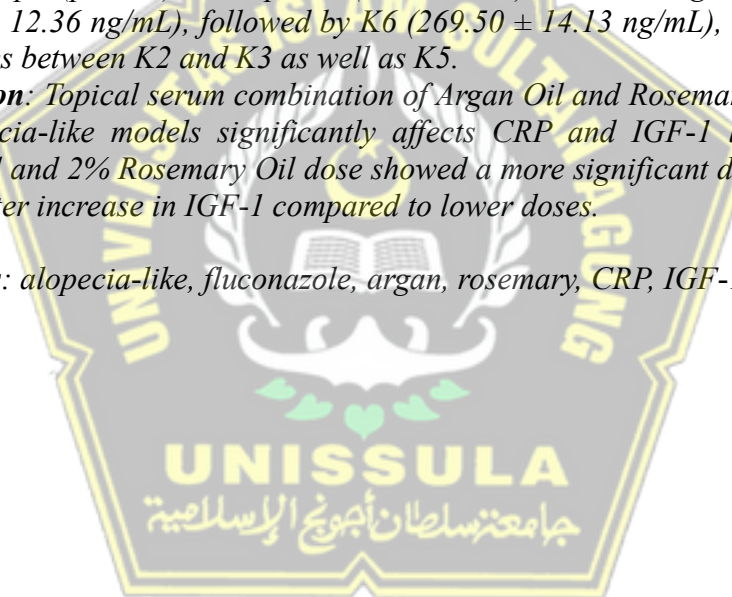
Background: Alopecia is a medical condition that causes hair loss, influenced by genetic factors, inflammation, and stress. This study aims to explore the effect of topical combination serum of Argan Oil and Rosemary Oil on CRP and IGF-1 levels in a Wistar rat alopecia-like model.

Methods: This study uses a Post Test Only Control Group Design with 30 male Wistar rats. Alopecia induction was performed by administering oral Fluconazole (35mg/kg/day) for 14 days. The rats were divided into 6 treatment groups: K1 (control with NaCl), K2 (base serum), K3 (3% argan oil), K4 (2% rosemary oil), K5 (1.5% argan serum + 1% rosemary), and K6 (3% argan serum + 2% rosemary). The treatment was administered for 7 days, and samples were collected on day 21 for CRP and IGF-1 analysis.

Results: The results showed that group K6 (3% Argan Oil + 2% Rosemary Oil) had the lowest CRP level (1.64 ± 0.17 ng/mL), significantly different from all other groups ($p < 0.05$). Group K2 (base serum) had the highest IGF-1 level (282.10 ± 12.36 ng/mL), followed by K6 (269.50 ± 14.13 ng/mL), with significant differences between K2 and K3 as well as K5.

Conclusion: Topical serum combination of Argan Oil and Rosemary Oil in Wistar rat alopecia-like models significantly affects CRP and IGF-1 levels. The 3% Argan Oil and 2% Rosemary Oil dose showed a more significant decrease in CRP and a better increase in IGF-1 compared to lower doses.

Keywords: alopecia-like, fluconazole, argan, rosemary, CRP, IGF-1



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK	vii
<i>ABSTRACT</i>	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR SINGKATAN	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat Teoritis	5
1.4.2. Manfaat Praktis	5
1.5. Originalitas Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. <i>C-reactive protein</i> (CRP)	9
2.1.1. Peran <i>C-reactive protein</i> (CRP)	10
2.1.2. Mekanisme kerja <i>C-reactive protein</i> (CRP).....	11
2.1.3. Kadar CRP dalam Sirkulasi.....	12
2.1.4. Peran Hati dalam Sintesis <i>C-reactive protein</i> (CRP)	12

2.1.5. Hubungan Kadar <i>C-reactive protein</i> (CRP) dalam Darah dengan Aktivitas Peradangan	13
2.1.6. Alat Ukur <i>C-reactive protein</i> (CRP)	13
2.1.7. Peran <i>C-reactive protein</i> (CRP) pada Alopecia	14
2.2. <i>Insulin-Like Growth Factor-1</i> (IGF-1)	14
2.2.1. Mekanisme kerja <i>Insulin-like growth factor</i> (IGF-1).....	15
2.2.2. Faktor yang mempengaruhi <i>Insulin-like growth factor</i> (IGF-1). 16	
2.2.3. Peran <i>Insulin-Like Growth Factor 1</i> (IGF-1) dalam Alopecia....	16
2.3. <i>Argania Spinosa</i>	18
2.3.1. Minyak Argan.....	19
2.3.2. Minyak Argan sebagai Anti-inflamasi dan Antioksidan	19
2.4. <i>Rosmarinus Officinalis</i>	22
2.4.1. Minyak Rosemary	23
2.4.2. Minyak Rosemary sebagai Anti-inflamasi dan Antioksidan.....	23
2.5. Rambut.....	24
2.5.1. Fisiologi Pertumbuhan Rambut.....	25
2.5.2 Papila Dermal dan Pembentukan Folikel rambut.....	28
2.6. Alopecia	29
2.6.1. Alopecia Areata (AA)	30
2.6.2. Histologi Kulit Yang Mengalami Alopecia	31
2.6.3. Alopecia Totalis.....	32
2.6.4. Alopecia Universalis	33
2.6.5. Alopecia Androgenetik.....	33
2.6.6. Peran Inflamasi dalam Patologi Alopecia	34
2.6.7. Jalur Molekuler Inflamasi pada Alopecia	35
2.7. Fluconazole	37
2.7.1. Mekanisme Kerja Fluconazole.....	37
2.7.2. Farmakokinetik Fluconazole.....	38
2.7.3. Efek Samping Fluconazole	39
2.7.4. Hubungan Fluconazole dalam Menyebabkan Alopecia.....	39

2.8. Pengaruh Serum Topikal Minyak Argan dan Minyak Rosemary Terhadap Kadar <i>C-reactive protein</i> (CRP) dan <i>Insulin-like growth factor-1</i> (IGF-1)	40
2.9. Penggunaan Hewan Uji Tikus Wistar	41
2.10. Induksi Hewan Uji	42
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS	43
3.1. Kerangka Teori.....	43
3.2. Kerangka Konsep.....	47
3.3. Hipotesis	47
BAB IV METODE PENELITIAN	48
4.1. Rancangan Penelitian.....	48
4.2. Sampel Penelitian.....	49
4.2.1. Sampel.....	49
4.2.2. Besar Sampel.....	49
4.2.3. Cara Pengambilan Sampel Penelitian	51
4.3. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	51
4.3.1. Variabel Penelitian	51
4.3.2. Definisi Operasional.....	52
4.4. Alat dan Bahan Penelitian.....	54
4.4.1. Alat.....	54
4.4.2. Bahan.....	55
4.5. Prosedur Penelitian	56
4.5.1. Perolehan <i>Ethical Clearance</i>	56
4.5.2. Cara Pembuatan Serum Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary Topikal	56
4.5.3. Pemberian Perlakuan Pada Hewan Uji	57
4.5.4. Metode Validasi <i>Alopecia-Like</i>	58
4.5.5. Prosedur Pengambilan Sampel Darah.....	62
4.5.6. Prosedur Pembuatan Sampel Jaringan Kulit.....	62
4.5.7. Pembagian Kelompok	63

4.5.8. Pembacaan Kadar CRP dan IGF-1 dengan <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i> (ELISA)	64
4.6. Alur Penelitian	66
4.7. Waktu dan Tempat Penelitian.....	67
4.7.1. Tempat Pelaksanaan	67
4.7.2. Waktu Penelitian	67
4.8. Teknis Pengumpulan dan Analisa Data.....	67
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	69
5.1. Hasil Penelitian	69
5.1.1. Hasil Validasi <i>Alopecia-like</i>	70
5.1.2. Hasil Pemeriksaan Kadar CRP Kuantitatif pada Jaringan Kulit dan Serum.....	74
5.1.3. Hasil Pemeriksaan Kadar IGF-1 pada Jaringan Kulit.....	78
5.2. Pembahasan.....	80
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	92
6.1. Kesimpulan	92
6.2. Saran	92
DAFTAR PUSTAKA	94
LAMPIRAN	101

DAFTAR SINGKATAN

AA	: <i>Alopecia Areata</i>
AGA	: <i>Androgenetic Alopecia</i>
AT	: <i>Alopecia Totalis</i>
AU	: <i>Alopecia Universalis</i>
Ca ²⁺	: Kalsium
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
DHT	: <i>Dihydrotestosterone</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
FAGA	: <i>Female Androgenetic Alopecia</i>
GH	: <i>Growth Hormone</i>
GPx	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
HRT	: <i>Hormone Replacement Therapy</i>
ICAM	: <i>Intercellular Adhesion Molecule</i>
IFN-γ	: <i>Interferon gamma</i>
IGF-1	: <i>Insulin-like Growth Factor-1</i>
IGF-1R	: <i>Insulin-like Growth Factor-1 Receptor</i>
IL-1β	: <i>Interleukin-1 beta</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
JAK	: <i>Janus Kinase</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MPO	: <i>Myeloperoxidase</i>
nCRP	: <i>Native C-reactive protein</i>
NF-κB	: <i>Nuclear Factor kappa B</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PCh	: <i>Phosphocholine</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>

PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
PLC	: <i>Phospholipase C</i>
PP2A	: <i>Protein Phosphatase 2A</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>



DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Originalitas Penelitian	6
Tabel 5.1. Hasil Pembacaan Pemeriksaan Histopatologi	73
Tabel 5.2. Hasil Pemeriksaan Rata-rata Kadar CRP Kuantitatif pada Serum dan Jaringan Kulit	74
Tabel 5.3. Hasil Uji Post Hoc Tukey terhadap Rata-rata Kadar CRP Serum.....	76
Tabel 5.4. Hasil Pemeriksaan Rata-rata Kadar IGF-1 pada Jaringan Kulit	78
Tabel 5.5. Hasil Uji Post Hoc Tukey terhadap Rata-rata Kadar IGF-1	79



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	<i>Insulin-like growth factor-1</i> (IGF-1)	15
Gambar 2.2.	Tahapan fenologis pohon argan dan komponen buahnya.....	18
Gambar 2.3.	Asam lemak utama yang ditemukan dalam Minyak Argan.....	20
Gambar 2.4.	Tokoferol utama yang ditemukan dalam Minyak Argan	20
Gambar 2.5.	Sterol utama yang ditemukan dalam Minyak Argan	21
Gambar 2.6.	Polifenol utama yang ditemukan dalam Minyak Argan	21
Gambar 2.7.	Tanaman <i>Rosmarinus Officinalis</i>	22
Gambar 2.8.	Struktur Lapisan Rambut	25
Gambar 2.9.	Siklus Pertumbuhan Rambut.	25
Gambar 2.10.	Molekul-molekul sinyal yang terlibat dalam pengaturan morfogenesis folikel rambut dan siklus rambut.	28
Gambar 2.11.	Histologi Kulit Yang Mengalami Alopecia	31
Gambar 2.12.	Struktur Molekul Fluconazole.....	37
Gambar 3.1.	Kerangka Teori	46
Gambar 3.2.	Kerangka Konsep	47
Gambar 4.1.	Skema Rancangan Penelitian	48
Gambar 4.2.	Alur Penelitian.....	66
Gambar 5.1.	Validasi Makroskopis	70
Gambar 5.2.	Validasi Mikroskopis	72
Gambar 5.3.	Grafik Kadar CRP Kuantitatif pada tiap kelompok	77
Gambar 5.4.	Grafik Kadar IGF-1 pada tiap kelompok	79

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	CoA Serum Minyak Argan 3%	101
Lampiran 2.	MSDS Serum Minyak Argan 3%	102
Lampiran 3.	CoA Serum Minyak Rosemary 2%	103
Lampiran 4.	MSDS Serum Minyak Rosemary 2%	104
Lampiran 5.	CoA Serum Minyak Argan 1,5% + Rosemary 1%	105
Lampiran 6.	MSDS Serum Minyak Argan 1,5% + Rosemary 1%	106
Lampiran 7.	CoA Serum Minyak Argan 3% + Rosemary 2%	107
Lampiran 8.	MSDS Serum Minyak Argan 3% + Rosemary 2%	108
Lampiran 9.	<i>Ethical Clearance</i>	109
Lampiran 10.	Surat Izin Penelitian	110
Lampiran 11.	Surat Keterangan Hewan	111
Lampiran 12.	Dokumentasi Penelitian	113
Lampiran 13.	Hasil Pemeriksaan Laboratorium pada Jaringan Tikus	119
Lampiran 14.	Surat Keterangan Hasil ELISA CRP dan IGF-1	121
Lampiran 15.	Hasil Analisis Statistik SPSS	122



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Alopecia merupakan kondisi medis yang ditandai dengan kehilangan rambut, terutama di kulit kepala. Kondisi ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, seperti faktor genetik, peradangan, autoimun, stres, atau kondisi medis lainnya.¹ Peradangan memegang peranan penting dalam kondisi alopecia. Peradangan yang terjadi pada kulit kepala dapat memicu peningkatan kadar *C-reactive protein* (CRP).¹ Regulator fisiologi siklus pertumbuhan rambut terdapat regulator fisiologis yang disebut dengan *Insulin-like growth factor* (IGF-1). IGF-1 memiliki peran penting dalam regenerasi dan perbaikan jaringan, termasuk folikel rambut.² Minyak Argan dikenal kaya akan vitamin E dan asam lemak esensial sehingga memiliki potensi untuk nutrisi kulit kepala dan melindungi folikel rambut dari kerusakan oksidatif.³ Minyak Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) dikenal memiliki kandungan *carnosic acid*, *12-methoxycarnosic acid*, *ursolic acid*, *oleanolic acid*, dan *camphor* sehingga berpotensi berkhasiat sebagai antiinflamasi dan meningkatkan sirkulasi darah.⁴

Penelitian yang mengeksplorasi hubungan antara gangguan tidur, kebisingan, diet tinggi lemak, dan kadar CRP pada model tikus Swiss albino. Paparan terhadap stresor ini selama empat minggu meningkatkan kadar CRP plasma secara signifikan, hal ini membuktikan bahwa peningkatan CRP merupakan tanda adanya inflamasi.⁵ Pada percobaan yang

dilakukan pada tikus C57BL/6, pemberian IGF-1 secara eksogen terbukti meningkatkan jumlah folikel rambut, memperpanjang fase pertumbuhan (anagen), serta merangsang proliferasi sel folikel rambut. IGF-1 juga mempercepat transisi dari fase telogen (istirahat) ke fase anagen (pertumbuhan) dan meningkatkan jumlah folikel rambut pada tikus yang diberi injeksi IGF-1, baik dalam konsentrasi rendah (5 ng/ml) maupun tinggi (50 ng/ml). Hasil ini menunjukkan bahwa IGF-1 berperan penting dalam regenerasi dan pertumbuhan rambut.⁶

Alopecia terjadi pada 50% laki-laki dan 10% Perempuan di seluruh dunia.⁷ Alopecia areata merupakan salah satu jenis alopecia yang prevalensinya diketahui menempati 2% dari keseluruhan populasi global di Dunia. Prevalensi tersebut meningkat dari 0,1% pada tahun 1970 menjadi 2,11% dalam beberapa tahun terakhir.⁸ Di Negara USA, prevalensi alopecia areata menempati 0.57% sampai 3.8% dari jumlah populasi.⁹ Penderita alopecia terbanyak berada pada kelompok usia 30 hingga 59 tahun, yaitu kelompok usia yang pekerja.¹⁰ alopecia areata dapat berkembang menjadi bentuk yang lebih parah seperti alopecia totalis (kehilangan seluruh rambut di kepala) atau bahkan alopecia universalis (kehilangan seluruh rambut di tubuh) jika tidak ditangani.¹¹ Kondisi ini menyebabkan kerusakan permanen pada folikel rambut, serta menimbulkan dampak psikologis seperti gangguan kepercayaan diri, depresi, dan kecemasan berat pada pasien.

Berdasarkan penelitian sebelumnya, ditemukan bahwa minyak argan memiliki potensi dalam merangsang pertumbuhan rambut. Pemberian

topikal nanoemulsi Minyak Argan 3% secara signifikan mempercepat fase anagen.¹² Penelitian lain yang dilakukan dengan memberikan solusi topikal 2% dari kombinasi ekstrak rosemary dan myrtle pada kelinci yang diinduksi AGA melalui suntikan testosteron. Hasilnya menunjukkan bahwa penggunaan ekstrak gabungan rosemary dan myrtle menyebabkan peningkatan kepadatan rambut dan regrowth yang signifikan, serupa dengan yang diamati pada kelompok yang diberi minoxidil 2%.¹³

Dengan memberikan Serum Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary Topikal pada tikus model alopecia-like, memiliki potensi memberikan efek penurunan kadar *C-reactive protein* (CRP) dan peningkatan kadar Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1).

Dengan kombinasi kedua minyak ini, peradangan di kulit kepala dapat ditekan dengan menurunkan kadar CRP dan regenerasi folikel rambut meningkat dengan meningkatkan kadar IGF-1, sehingga siklus pertumbuhan rambut dapat diperbaiki. Penelitian ini akan membuktikan Pengaruh Serum Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary Topikal Terhadap Kadar *C-reactive protein* (CRP) dan *Insulin-like Growth Factor* (IGF-1) pada Tikus Wistar Model Alopecia-Like yang diinduksi Fluconazole.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah Serum kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary topikal berpengaruh terhadap Kadar *C-reactive protein* (CRP) dan *Insulin-like Growth Factor* (IGF-1) pada tikus Wistar model Alopecia-Like yang diinduksi Fluconazole.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui Pengaruh Pemberian Serum Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary Topikal pada tikus Wistar model Alopecia-Like yang diinduksi Fluconazole berpengaruh terhadap kadar *C-reactive protein* (CRP) dan *Insulin-like Growth Factor* (IGF-1).

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis Pengaruh Pemberian Serum Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary Topikal pada tikus Wistar model Alopecia-Like yang diinduksi Fluconazole berpengaruh terhadap kadar *C-reactive protein* (CRP) dan *Insulin-like Growth Factor* (IGF-1).
2. Menganalisis perbedaan Pengaruh Pemberian Serum Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary Topikal dengan Dosis Minyak Argan 1,5% dan Minyak Rosemary 1% serta Dosis Minyak Argan 3% dan Minyak Rosemary 2% pada tikus Wistar model Alopecia-Like yang diinduksi Fluconazole berpengaruh terhadap kadar *C-reactive protein* (CRP) dan *Insulin-like Growth Factor* (IGF-1).

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis pada penelitian ini adalah adanya informasi mengenai efektivitas Pemberian Serum Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary Topikal pada tikus Wistar model Alopecia-Like yang diinduksi Fluconazole berpengaruh terhadap kadar *C-reactive protein* (CRP) dan *Insulin-like Growth Factor* (IGF-1).

1.4.2. Manfaat Praktis

Mengembangkan pemanfaatan Pemberian Serum Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary Topikal pada tikus jantan galur Wistar model Alopecia-Like yang diinduksi Fluconazole.

1.5. Originalitas Penelitian

Berdasarkan hasil penelusuran di berbagai sumber saat ini, belum ditemukan penelitian yang secara spesifik menganalisa efektivitas pemberian Serum Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary Topikal pada tikus jantan galur Wistar model Alopecia-Like yang diinduksi Fluconazole dengan menggunakan Uji *In Vivo* berdasarkan pengukuran *C-reactive protein* (CRP) dan *Insulin-like Growth Factor* (IGF-1). Beberapa penelitian yang berhubungan dengan penelitian ini diantaranya:

Tabel 1.1. Originalitas Penelitian

No	Peneliti	Judul	Metode	Hasil Penelitian
1	Al-Ghorafi, et al. ¹³	<i>Effect of Rosemary and Myrtus Extracts Combination on Androgenetic Alopecia: A Comparative Study with Minoxidil</i>	<i>In vivo</i>	Kombinasi ekstrak rosemary 2% dan myrtle 2% menunjukkan efek peningkatan pertumbuhan rambut yang signifikan pada AGA, dengan hasil yang sebanding dengan minoksidil 5%, tanpa efek samping yang signifikan.
2	Hamam, et al. ²	<i>Role of insulin-like growth factor-1 receptor in female androgenetic alopecia.</i>	<i>In vivo</i>	IGF-1R menunjukkan penurunan yang signifikan pada pasien dengan female androgenetic alopecia (FAGA), mengindikasikan bahwa pengurangan IGF-1 dan IGF-1R dapat berkontribusi terhadap perkembangan alopecia.
3	Panchaprateep R, et al. ¹⁴	<i>Insulin-like growth factor-1: roles in androgenetic alopecia.</i>	<i>In vitro</i>	Sel-sel papila dermal dari kulit kepala yang mengalami kebotakan mengeluarkan lebih sedikit IGF-1 dibandingkan dengan sel dari kulit kepala yang tidak botak, menunjukkan bahwa penurunan kadar IGF-1 di area kepala yang botak mungkin menjadi faktor utama dalam patogenesis AGA.
4	AbdElneam, A. I., et al. ¹⁵	<i>C-reactive protein as a novel biomarker for vitamin D deficiency in alopecia areata.</i>	Observational	kadar <i>C-reactive protein</i> (CRP) lebih tinggi pada pasien Alopecia Areata (AA) dibandingkan kontrol sehat. Hal ini mengindikasikan CRP berpotensi sebagai biomarker inflamasi, terutama pada kasus Alopecia Areata.

5	Rahmasari, et al. ¹²	<i>Hair Growth Promotion of Argan Oil Nanoemulsion Hair Tonic Preparation With Mice</i>	<i>In vivo</i>	Penggunaan nanoemulsi tonik rambut dengan minyak argan (1%, 2%, dan 3%) meningkatkan pertumbuhan rambut pada tikus percobaan, dengan formula 3% Minyak argan memberikan hasil terbaik pada panjang dan berat rambut.
6	Thompson, et al. ¹⁶	<i>Fluconazole-induced alopecia in animal model and human cohort</i>	<i>In vivo</i>	Fluconazole meningkatkan jumlah rambut dalam fase telogen (telogen effluvium), yang dapat diobservasi pada model tikus dan pasien manusia.
7	Azizi, S.-E., et al. ¹⁷	<i>Insights on phytochemistry and pharmacological properties of Argania spinosa</i>	Literatur	<i>Argania spinosa</i> memiliki aktivitas antiinflamasi melalui kandungan tokoferol, sterol, dan polifenol. Minyak dan ekstrak daunnya mampu menurunkan mediator inflamasi seperti NO, TNF- α , dan IL-6, serta menunjukkan efek sebanding dengan obat antiinflamasi pada model hewan.
8	Khalil, D. Y., et al. ¹⁸	<i>Anti-inflammatory and antioxidant activity of rosemary essential oil.</i>	<i>In vitro</i>	minyak rosemary memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan yang signifikan. Kandungan utama seperti eucalyptol, α -pinene, dan camphor berkontribusi terhadap efektivitasnya. Aktivitas antioksidannya mencapai 87,45%, dan mampu menghambat denaturasi protein hingga 81,20% pada konsentrasi tertinggi.
9	Panahi, et al. ¹⁹	<i>Rosemary oil vs Minoxidil 2% for the treatment of androgenetic alopecia</i>	<i>In vivo</i>	minyak rosemary efektif mengobati androgenetic alopecia, sebanding dengan minoxidil 2%, meningkatkan sirkulasi darah, regenerasi folikel rambut, dan memiliki efek anti-inflamasi serta

				antioksidan yang signifikan.
10	Derosa <i>et al.</i> ²⁰	G,	<i>Effects of In vivo experimental colitis in rats on incretin levels, inflammatory markers, and enteric neuronal function.</i>	Terdapat peningkatan signifikan dalam kadar <i>C-reactive protein</i> (CRP) yang diukur dalam darah pada tikus yang terinflamasi dibandingkan dengan tikus sehat. Hal ini menunjukkan peran CRP sebagai biomarker yang dapat mengidentifikasi tingkat keparahan dan aktivitas Inflamasi dalam tubuh.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *C-reactive protein* (CRP)

CRP adalah protein fase akut yang diproduksi oleh hati sebagai respons terhadap peradangan. Kadar CRP dalam darah dapat meningkat secara signifikan dalam kondisi inflamasi, infeksi, atau trauma. CRP mencerminkan respons inflamasi yang dimediasi oleh sitokin, termasuk IL-6, yang berperan dalam meningkatkan produksi CRP selama proses inflamasi.²¹ *C-reactive protein* (CRP) adalah protein yang sangat terkonservasi secara evolusi, ditemukan di berbagai organisme dari arthropoda hingga manusia, dan berfungsi sebagai indikator penting dalam respons imun tubuh. CRP manusia dijelaskan sebagai sebuah pentamer yang terdiri dari lima subunit identik dengan berat molekul antara 20–30 kDa, yang mengikat fosfokolin (PCh) dengan cara yang bergantung pada kalsium (Ca^{2+}). Sebuah protein dapat didefinisikan sebagai CRP jika memenuhi dua dari tiga kriteria: menjadi oligomer siklik dari subunit yang hampir identik, mengikat PCh secara Ca^{2+} -dependen, dan menunjukkan reaktivitas imunologis silang dengan CRP manusia. CRP berfungsi sebagai protein fase akut dalam plasma, yang berarti ia berperan dalam respons imun terhadap infeksi atau peradangan, dengan perbedaan ekspresi gen yang signifikan antara arthropoda, di mana CRP diekspresikan secara konstitutif, dan manusia, di mana CRP diproduksi sebagai respons terhadap kondisi inflamasi. Meskipun kemampuan pengikatan CRP terhadap PCh adalah

karakteristik penting, interaksi CRP dengan ligan lain mungkin lebih relevan untuk fungsi biologisnya, menunjukkan kompleksitas dan adaptasi protein ini sepanjang evolusi. Dengan demikian, CRP tidak hanya berfungsi sebagai biomarker untuk peradangan tetapi juga memainkan peran kunci dalam mekanisme pertahanan tubuh, menjadikannya subjek penting dalam penelitian imunologi dan kesehatan.²²

2.1.1. Peran *C-reactive protein* (CRP)

Protein yang memiliki peran penting dalam sistem imun dan sebagai indikator peradangan dalam tubuh. Dengan kadar CRP yang meningkat secara signifikan dalam respons terhadap infeksi, trauma, atau kondisi inflamasi lainnya, sehingga sering digunakan dalam praktik klinis untuk diagnosis dan pemantauan penyakit. Selain itu, CRP berperan dalam mengikat fosfocolin (PCh) yang terdapat pada permukaan patogen dan sel-sel yang rusak, yang memfasilitasi proses opsonisasi, di mana CRP menandai patogen untuk dikenali dan dihancurkan oleh sel-sel imun seperti makrofag dan neutrofil. CRP juga dapat mengaktifkan sistem komplemen, yang merupakan bagian dari sistem imun yang membantu menghancurkan patogen, serta berfungsi dalam mengatur respon imun dengan memodulasi aktivitas sel-sel imun, menjaga keseimbangan antara respons yang cukup untuk melawan infeksi dan mencegah kerusakan jaringan yang berlebihan. Selain itu, kadar CRP yang tinggi sering dikaitkan dengan berbagai kondisi penyakit, termasuk penyakit jantung,

diabetes, dan penyakit autoimun, menjadikannya tidak hanya sebagai indikator peradangan tetapi juga sebagai alat penting dalam memahami risiko penyakit kronis. Dengan demikian, artikel ini memberikan wawasan yang komprehensif tentang fungsi multifaset CRP dalam kesehatan dan imunologi, menyoroti pentingnya protein ini dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi dan peradangan.²²

2.1.2. Mekanisme kerja *C-reactive protein* (CRP)

CRP berfungsi sebagai protein pengikat yang memiliki afinitas terhadap fosfokolin (PCh), yang merupakan komponen yang ditemukan pada permukaan patogen seperti bakteri dan sel-sel yang rusak. Ketika CRP mengikat PCh, ia memfasilitasi proses opsonisasi, di mana CRP menandai patogen untuk dikenali oleh sel-sel imun, seperti makrofag dan neutrofil, yang kemudian dapat menghancurkan patogen tersebut. Selain itu, CRP juga berperan dalam mengaktifkan sistem komplemen, yang merupakan serangkaian protein dalam darah yang membantu menghancurkan patogen dan mempercepat proses inflamasi. Aktivasi sistem komplemen oleh CRP meningkatkan kemampuan tubuh untuk melawan infeksi dengan mempromosikan peradangan dan menarik lebih banyak sel imun ke lokasi infeksi. Selain itu, CRP dapat memodulasi aktivitas sel-sel imun, membantu menjaga keseimbangan antara respons imun yang cukup untuk melawan infeksi dan mencegah kerusakan jaringan yang berlebihan.²²

2.1.3. Kadar CRP dalam Sirkulasi

Nilai normal CRP dalam darah, yaitu 0,2-3 mg/L. Namun, adanya stimulus akut, seperti penyakit infeksi atau inflamasi, kadar CRP dapat meningkat hingga lebih dari 500 mg/L. setelah terstimulasi, *synthesis de novo* CRP di hepar berlangsung dengan cepat sehingga kadar CRP dalam serum meningkat >5 mg/L dalam 6 sampai 8 jam pertama dan kadarnya mencapai puncaknya setelah 48 jam. Ketika proses peradangan atau kerusakan jaringan teratasi, kadar CRP turun dan mencapai nilai normal dalam waktu sekitar 24-48 jam.²³

2.1.4. Peran Hati dalam Sintesis *C-reactive protein* (CRP)

Hati memainkan peran utama dalam sintesis *C-reactive protein* (CRP), yang diproduksi terutama oleh hepatosit sebagai respons terhadap peningkatan kadar sitokin inflamasi, terutama interleukin-6 (IL-6). CRP disintesis dalam bentuk native CRP (nCRP), yang merupakan protein pentamerik, dan sekresi CRP ini terjadi secara cepat ketika tubuh mengalami peradangan atau infeksi. Sintesis CRP di hati dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk hormon estrogen yang, melalui terapi penggantian hormon (HRT), dapat meningkatkan kadar CRP, terutama pada wanita pascamenopause. Selain hati, CRP juga dapat diproduksi oleh sel-sel lain seperti sel otot polos, makrofag, sel endotel, limfosit, dan adiposit, meskipun produksi utama tetap berasal dari hepatosit.²⁴

2.1.5. Hubungan Kadar *C-reactive protein* (CRP) dalam Darah dengan Aktivitas Peradangan

Dalam sebuah penelitian yang mengeksplorasi tentang efek kolitis eksperimental pada tikus, peneliti menganalisis pengaruh peradangan kronis terhadap kadar incretin, penanda inflamasi, dan fungsi neuron enterik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada tikus yang terinflamasi, terdapat peningkatan signifikan dalam kadar *C-reactive protein* (CRP) yang diukur dalam darah dibandingkan dengan tikus sehat. Hal ini menunjukkan bahwa CRP, sebagai protein fase akut, berhubungan langsung dengan tingkat peradangan yang terjadi dalam tubuh. Selain itu, penelitian ini juga menemukan adanya hubungan antara peningkatan kadar CRP dengan peningkatan kadar myeloperoksidase (MPO). Temuan ini memperkuat peran CRP sebagai biomarker yang dapat mencerminkan tingkat keparahan dan aktivitas peradangan dalam tubuh.²⁰

2.1.6. Alat Ukur *C-reactive protein* (CRP)

Pengukuran kadar *C-reactive protein* (CRP) dapat menggunakan enzyme linked immune sorbent assay (ELISA) dengan kadar normal <10 mg/ml. Metode ELISA (enzyme linked immune sorbent assay) merupakan suatu teknik biokimia yang banyak digunakan dibidang imunologi yang berfungsi untuk mendeteksi adanya antibodi atau antigen.

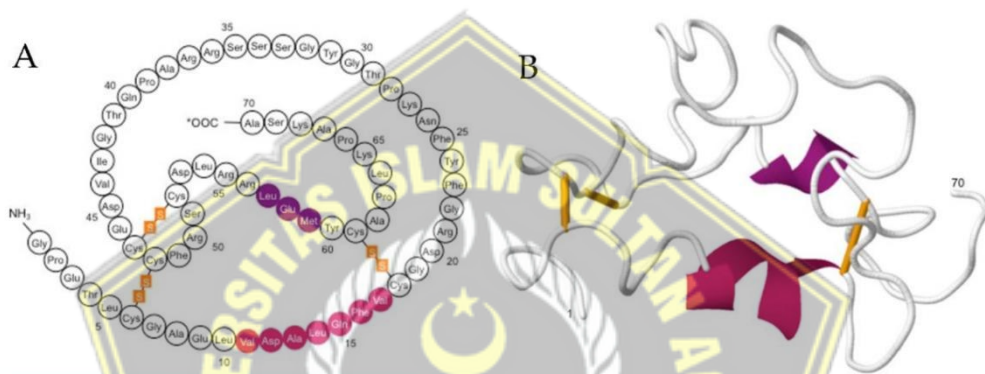
2.1.7. Peran *C-reactive protein* (CRP) pada Alopecia

C-reactive protein (CRP) memiliki peranan penting dalam Alopecia. Khususnya Alopecia Areata (AA), *C-reactive protein* (CRP) berperan sebagai indikator adanya respons inflamasi yang sering terjadi pada penyakit autoimun. Dalam sebuah penelitian menunjukkan bahwa kadar CRP pada pasien AA lebih tinggi dibandingkan dengan individu sehat, hal tersebut menandakan bahwa ada proses inflamasi. Temuan ini menekankan pentingnya CRP dalam memonitor aktivitas dan mengidentifikasi Alopecia Areata (AA), serta memperlihatkan bagaimana CRP dapat menjadi biomarker dalam pengelolaan dan diagnosis Alopecia Areata (AA).¹⁵

2.2. *Insulin-Like Growth Factor-1* (IGF-1)

Insulin-like growth factor (IGF-1) adalah mediator utama dari hormon pertumbuhan yang berperan penting dalam mendorong pertumbuhan dan diferensiasi sel selama masa kanak-kanak serta tetap memiliki efek anabolik pada orang dewasa. IGF-1 merupakan bagian dari jaringan kompleks yang melibatkan faktor pertumbuhan, reseptor, dan protein pengikat yang mengatur proses proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis sel. Ketersediaan IGF-1 dalam tubuh dipengaruhi oleh protein pengikat faktor pertumbuhan mirip insulin (IGFBP), yang mengikat IGF-1 dalam sirkulasi dengan afinitas yang sama atau lebih besar dibandingkan reseptor IGF-1 (IGF-1R). Enam jenis IGFBP ini berfungsi sebagai protein pembawa yang mengikat sekitar 98% dari seluruh IGF-1 yang beredar di

dalam tubuh.²⁵ Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) juga merupakan faktor pertumbuhan yang berfungsi sebagai regulator fisiologis dari siklus pertumbuhan rambut, terutama dengan mempertahankan fase anagen. IGF-1 berikatan dengan reseptornya, IGF-1R, yang merupakan reseptor tirosin kinase, dan memicu jalur sinyal intraseluler yang berperan dalam pertumbuhan sel, proliferasi, serta penghambatan kematian sel terprogram.²



Gambar 2.1. *Insulin-like growth factor-1* (IGF-1). (A) Struktur primer yang menunjukkan jembatan disulfida antara asam amino 6 dan 48, 18 dan 61, serta 47 dan 52; (B) Struktur 3D IGF-1 yang menunjukkan pelipatan rantai polipeptida dan elemen struktur sekunder sebagai pita (PDB ID: 1BQT).²⁵

2.2.1. Mekanisme kerja *Insulin-like growth factor* (IGF-1)

Mekanisme kerja *Insulin-like growth factor-1* (IGF-1) sebagai mediator utama dari hormon pertumbuhan (GH), yang berperan penting dalam pertumbuhan dan diferensiasi sel. Setelah GH dirilis oleh kelenjar pituitari anterior, ia merangsang produksi IGF-1 yang kemudian dilepaskan ke dalam aliran darah. IGF-1 mengikat reseptor IGF-1 (IGF-1R) yang terdapat di hampir semua sel tubuh, dan pengikatan ini mengaktifkan domain tirosin kinase intraseluler pada reseptor, memicu jalur sinyal seperti PI3K/Akt dan Raf/MEK/ERK.

Aktivasi jalur-jalur ini berkontribusi pada pencegahan apoptosis serta promosi pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel.²⁵

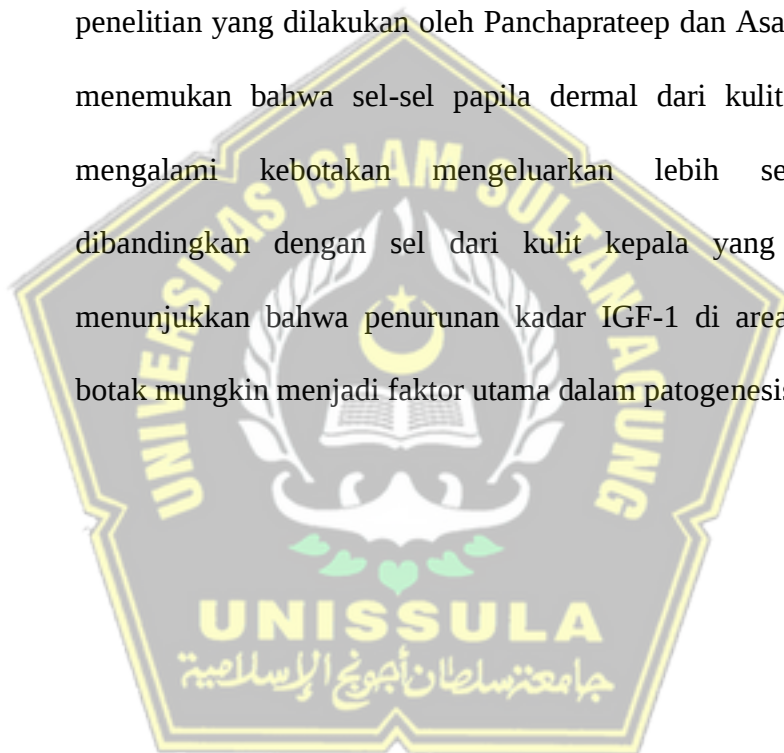
2.2.2. Faktor yang mempengaruhi *Insulin-like growth factor* (IGF-1)

Beberapa faktor yang mempengaruhi *Insulin-Like Growth Factor* 1 (IGF-1) meliputi kondisi kesehatan, usia, serta riwayat menstruasi dan penggunaan kontrasepsi. Meskipun penelitian menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara riwayat menstruasi atau penggunaan kontrasepsi dengan ekspresi IGF-1R, kondisi sistemik dan penyakit tertentu, seperti sindrom ovarium polikistik, dapat mempengaruhi kadar IGF-1.⁶ IGF-1 diikat oleh insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs), yang memiliki afinitas yang sama atau lebih tinggi dibandingkan dengan reseptor IGF-1, sehingga mengatur transportasi dan memperpanjang waktu paruh IGF-1 dalam tubuh. Terdapat enam IGFBPs yang mengikat sekitar 98% IGF-1 yang beredar, dan variasi dalam ekspresi IGFBPs ini dapat berfungsi sebagai penanda untuk kondisi klinis serius.²⁶

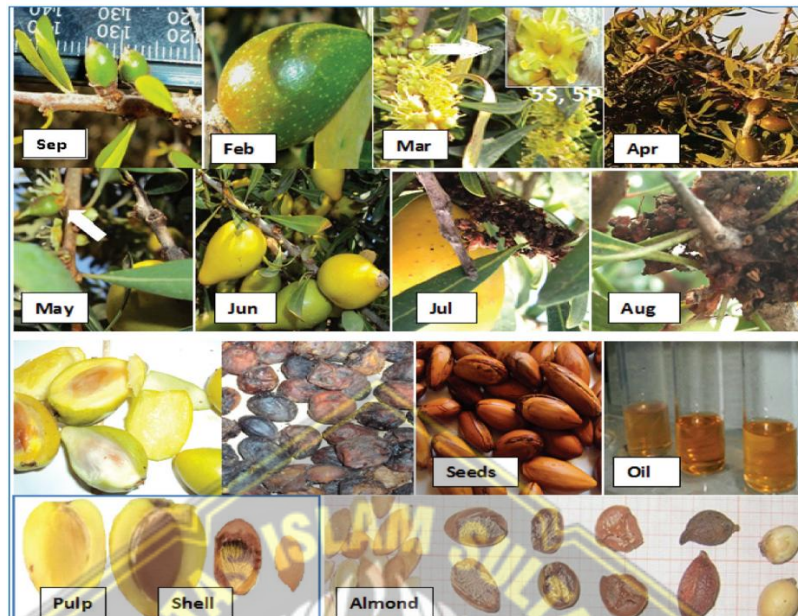
2.2.3. Peran *Insulin-Like Growth Factor* 1 (IGF-1) dalam Alopecia

Peran *Insulin-Like Growth Factor* 1 (IGF-1) dalam alopecia, khususnya androgenetic alopecia (AGA), dapat dilihat dari hasil studi yang menunjukkan hubungan signifikan antara IGF-1 dan regulasi siklus pertumbuhan rambut. IGF-1 berperan penting dalam mempertahankan fase anagen pada siklus pertumbuhan rambut dan

mempromosikan proliferasi sel folikel rambut, yang membantu memperpanjang fase pertumbuhan rambut. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Hamam *et al*, IGF-1R menunjukkan penurunan yang signifikan pada pasien dengan female androgenetic alopecia (FAGA), mengindikasikan bahwa pengurangan IGF-1 dan IGF-1R dapat berkontribusi terhadap perkembangan alopecia.² Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Panchaprateep dan Asawanonda juga menemukan bahwa sel-sel papila dermal dari kulit kepala yang mengalami kebotakan mengeluarkan lebih sedikit IGF-1 dibandingkan dengan sel dari kulit kepala yang tidak botak, menunjukkan bahwa penurunan kadar IGF-1 di area kepala yang botak mungkin menjadi faktor utama dalam patogenesis AGA.¹⁴



2.3. *Argania Spinosa*



Gambar 2.2. Tahapan fenologis pohon argan dan komponen buahnya.²⁷

- a. Nama ilmiah: *Argania spinosa*.
- b. Famili tanaman: Sapotaceae.

Argania spinosa, yang termasuk dalam famili Sapotaceae, adalah tanaman endemik Maroko yang memiliki nilai ekologi, sosial, dan ekonomi yang tinggi. Tanaman ini banyak ditemukan di kawasan Mediterania, terutama di Maroko bagian barat daya, dan telah diakui sebagai cadangan biosfer UNESCO. Minyak argan, produk utama dari tanaman ini, diekstrak dari bijinya melalui metode tradisional maupun mekanis. Kandungan bioaktifnya, seperti asam lemak tak jenuh, tokoferol, sterol, dan polifenol, memberikan berbagai manfaat farmakologis, termasuk sebagai antioksidan, antidiabetik, anti-inflamasi, dan antimikroba. Selain itu, minyak ini

digunakan secara luas dalam perawatan kulit dan rambut, serta sebagai terapi tradisional untuk berbagai penyakit.¹⁷

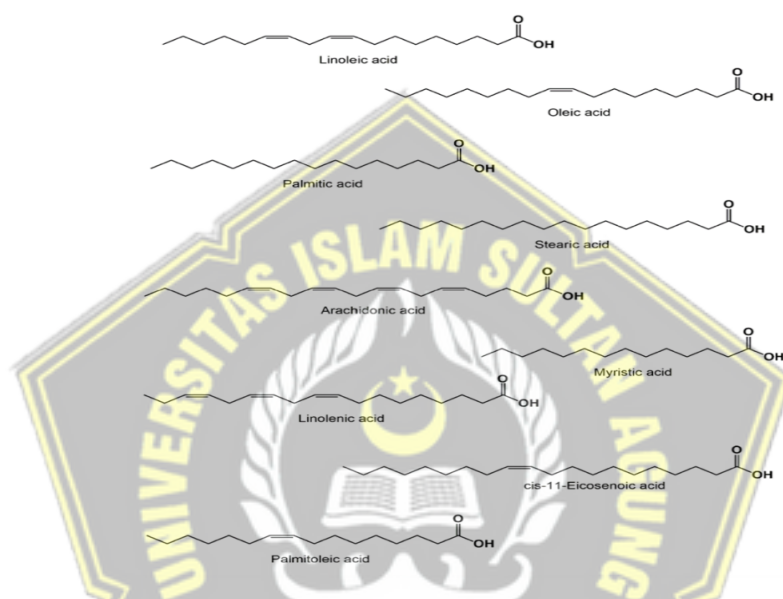
2.3.1. Minyak Argan

Minyak Argan adalah produk utama dari pohon argan dan telah menjadi fokus utama dalam berbagai penelitian mengenai pohon argan, terutama dalam hal komposisi, kualitas, dan aktivitas biologisnya.¹⁷ diekstraksi dari biji tanaman *Argania spinosa*, yang merupakan spesies endemik Maroko dan tergolong dalam famili Sapotaceae. Minyak argan memiliki warna kuning kecokelatan, rasa kacang yang khas, dan konsistensi ringan yang mudah diserap. Kandungan kimianya mencakup asam lemak tak jenuh, tokoferol, sterol, dan polifenol, sehingga berkhasiat sebagai antioksidan, antidiabetik, anti-inflamasi, dan antimikroba.³

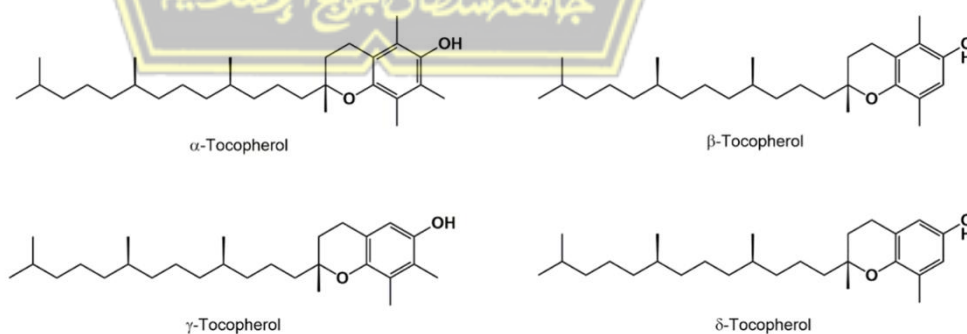
2.3.2. Minyak Argan sebagai Anti-inflamasi dan Antioksidan

Minyak argan sangat kaya akan tokoferol, terutama γ -tokoferol (γ T), yang memiliki kemampuan bertindak sebagai anti-inflamasi dengan memengaruhi transkripsi gen inflamasi melalui modifikasi jalur sinyal atau menghambat aktivitas enzim dalam biosintesis eikosanoid. α -tokoferol (α T) bekerja terutama dengan menghambat sinyal seluler, sedangkan γ -tokoferol (γ T) secara kuat menghambat biosintesis prostaglandin E₂ yang dimediasi oleh COX-2. Jalur sinyal terkait melibatkan enzim dan molekul seperti Akt, p38MAPK, PDK, PI3K, PKC, PLC, dan PP2A. Di sisi lain, tokoferol bertindak

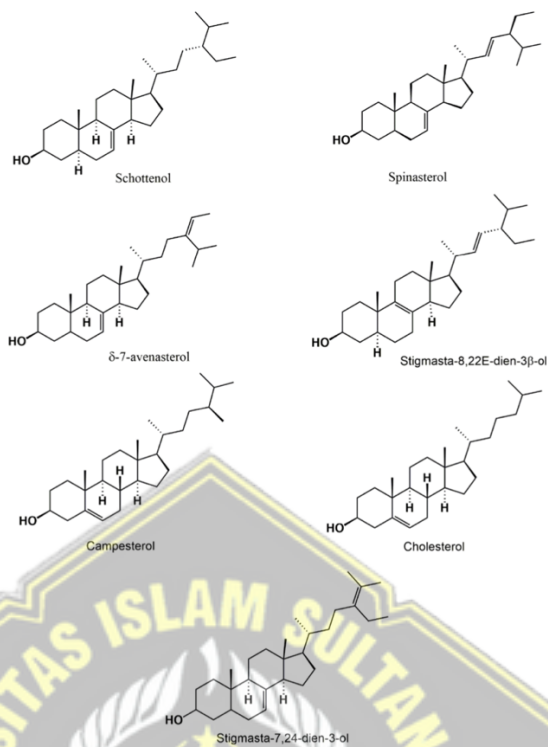
sebagai antioksidan yang kuat; bukti in vitro menunjukkan fungsi vitamin E sebagai penangkap radikal peroksil dan penghambat peroksidasi lipid yang telah terdokumentasi dengan baik. Perlindungan oleh vitamin E terhadap kerusakan oksidatif diharapkan dapat mengurangi oksidasi DNA pada manusia.¹⁷



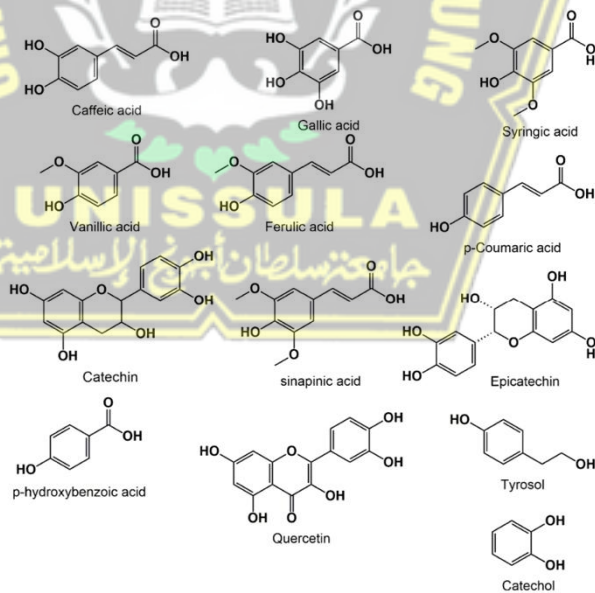
Gambar 2.3. Asam lemak utama yang ditemukan dalam Minyak Argan¹⁷



Gambar 2.4. Tokoferol utama yang ditemukan dalam Minyak Argan¹⁷



Gambar 2.5. Sterol utama yang ditemukan dalam Minyak Argan¹⁷



Gambar 2.6. Polifenol utama yang ditemukan dalam Minyak Argan¹⁷

2.4. Rosmarinus Officinalis



Gambar 2.7. Tanaman Rosmarinus Officinalis.²⁸

Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.), yang kini juga dikenal sebagai *Salvia rosmarinus*, adalah tanaman semak abadi yang berasal dari kawasan Mediterania dan termasuk dalam famili Lamiaceae. Tanaman ini memiliki daun hijau linier yang aromatik dan bunga kecil yang tersusun dalam verticillasters, berwarna dari putih hingga ungu muda. Dalam sejarahnya, rosemary telah digunakan sejak ribuan tahun lalu dalam pengobatan tradisional berbagai budaya, seperti Mesir, Yunani, dan Romawi, untuk tujuan pengobatan dan spiritual. Rosemary dikenal karena nilai nutrisinya serta sifat farmakologisnya yang beragam, seperti sebagai antioksidan, antimikroba, dan antiinflamasi. Minyak atsiri rosemary yang diekstraksi dari bagian daun dan bunga mengandung senyawa aktif seperti 1,8-cineole, α -pinene, dan camphor yang berperan penting dalam berbagai aktivitas biologisnya. Selain itu, rosemary juga banyak digunakan dalam industri makanan sebagai bahan pengawet alami, penyedap, serta dalam kosmetik dan produk kebersihan karena aroma dan manfaat terapeutiknya.²⁹

2.4.1. Minyak Rosemary

Minyak rosemary (*Rosmarinus officinalis*) adalah minyak atsiri yang diekstraksi dari daun dan bunga tanaman rosemary, yang dikenal luas karena sifat terapeutiknya. Minyak ini mengandung senyawa aktif seperti asam rosmarinik, asam karnosik, kamper, dan 12-metoksikarnosik, yang memberikan beragam manfaat kesehatan. Secara terapeutik, minyak rosemary memiliki sifat antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, dan antiandrogenik. Kemampuan antiinflamasinya bekerja dengan menghambat mediator inflamasi seperti nitric oxide dan faktor transkripsi NF- κ B, sedangkan aktivitas antiandrogeniknya mampu menghambat enzim 5-alpha-reductase yang terkait dengan produksi dihidrotestosteron, sebuah hormon yang berperan dalam alopecia. Minyak rosemary juga telah dibandingkan dengan minoxidil 2% dalam studi klinis dan menunjukkan efektivitas yang serupa dalam merangsang pertumbuhan rambut, dengan efek samping yang lebih minimal.⁴

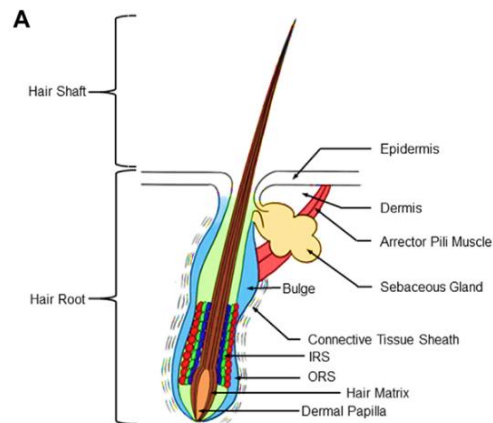
2.4.2. Minyak Rosemary sebagai Anti-inflamasi dan Antioksidan

Minyak rosemary (*Rosmarinus officinalis*) memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan yang signifikan, didukung oleh berbagai mekanisme kerja senyawa bioaktif utamanya, seperti 1,8-cineole, α -pinene, dan camphor. Sebagai agen antiinflamasi, minyak ini bekerja dengan menghambat faktor transkripsi NF- κ B, yang memengaruhi produksi berbagai mediator inflamasi seperti

interleukin (IL-1, IL-6) dan enzim inflamasi, termasuk COX-2 dan iNOS. Selain itu, minyak rosemary juga memblokir jalur asam arachidonat melalui penghambatan enzim 5-lipoksigenase (5-LOX) dan siklooksigenase (COX), yang berperan dalam pembentukan leukotrien dan prostaglandin, mediator utama dalam proses inflamasi. Aktivitas antiinflamasi ini diperkuat dengan penurunan migrasi leukosit ke area peradangan, yang telah dibuktikan dalam berbagai model hewan. Sebagai antioksidan, minyak rosemary mampu menetralkan spesies oksigen reaktif (ROS) yang dihasilkan selama inflamasi melalui aktivitas penghambatan lipid peroksidasi dan kemampuan mengikat ion logam seperti Fe^{2+} , yang diketahui berkontribusi pada stres oksidatif. Kombinasi sifat antiinflamasi dan antioksidan ini menjadikan minyak rosemary agen potensial dalam pengobatan berbagai penyakit inflamasi.¹⁸

2.5. Rambut

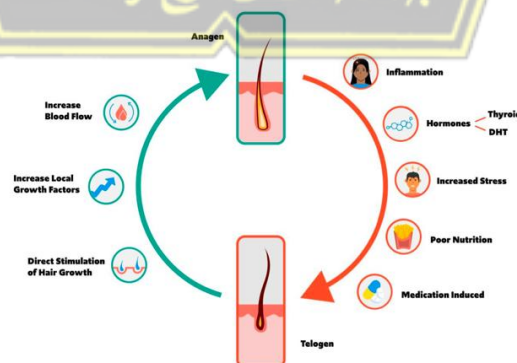
Rambut adalah struktur filamen protein yang tumbuh dari folikel rambut yang terletak di kulit manusia dan mamalia lainnya.



Gambar 2.8. Struktur Lapisan Rambut ³⁰

Struktur folikel rambut yang terdiri dari beberapa komponen penting, termasuk epidermis, dermis, dan otot arrector pili. Di dalam folikel rambut terdapat bulge yang mengandung sel punca folikel, kelenjar sebaceous yang menghasilkan minyak, serta papila dermal yang memberikan nutrisi. Struktur lain seperti lapisan jaringan ikat (connective tissue sheath) juga mengelilingi folikel rambut, sementara akar rambut (hair root) tumbuh di dalam folikel ini, yang merupakan dasar dari proses pertumbuhan rambut.³¹

2.5.1. Fisiologi Pertumbuhan Rambut



Gambar 2.9. Siklus Pertumbuhan Rambut.³¹

Fisiologi pertumbuhan rambut melibatkan serangkaian proses yang terjadi di dalam folikel rambut selama siklus pertumbuhannya. Siklus rambut terdiri dari empat fase utama: anagen, katagen, telogen, dan eksogen.

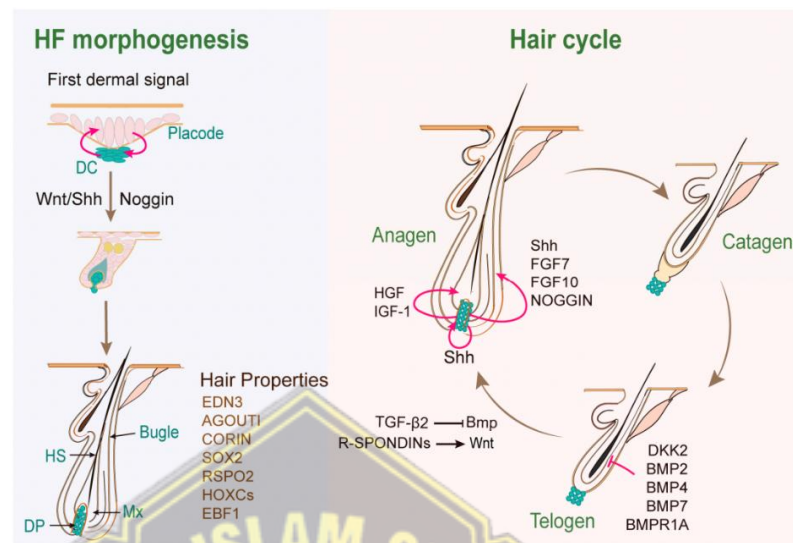
- **Fase Anagen:** Ini adalah fase pertumbuhan aktif di mana rambut diproduksi oleh sel-sel matriks yang berkembang biak dalam bagian bawah folikel rambut yang disebut bola rambut. Selama fase ini, rambut tumbuh panjang dan meluas. Dalam fase ini, rambut berkembang dengan bantuan melanocytes yang memberikan pigmen warna rambut. Durasi fase anagen dapat berlangsung antara dua hingga delapan tahun untuk rambut kepala, dan fase ini merupakan fase terpanjang dalam siklus pertumbuhan rambut.
- **Fase Katagen:** Fase ini adalah fase transisi yang berlangsung selama dua hingga tiga minggu. Pada fase ini, rambut mengalami regresi, di mana folikel rambut berkontraksi dan rambut terpisah dari dermal papilla (struktur yang mengontrol pembelahan sel dalam folikel). Ini adalah fase yang mempersiapkan rambut untuk bergerak ke fase telogen.
- **Fase Telogen:** Fase ini adalah fase istirahat yang berlangsung sekitar dua hingga tiga bulan. Selama fase telogen, rambut tidak lagi tumbuh, tetapi tetap ada di folikel sampai akhirnya rontok.

Pada fase ini, sekitar 9% rambut kepala berada dalam keadaan istirahat atau telogen pada suatu waktu.

- **Fase Eksogen:** Fase ini adalah fase di mana rambut lama rontok dan digantikan oleh rambut baru yang mulai tumbuh di folikel yang sama. Proses ini terjadi setelah rambut memasuki fase telogen dan siap digantikan dengan rambut baru yang memulai fase anagen lagi.

Siklus ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik yang mendukung pertumbuhan rambut maupun yang dapat memperburuk kondisi rambut. Faktor-faktor yang mendukung termasuk peningkatan aliran darah, peningkatan faktor pertumbuhan lokal, dan stimulasi langsung pertumbuhan rambut. Sebaliknya, faktor-faktor yang dapat mengganggu siklus ini meliputi peradangan, hormon (seperti DHT dan tiroid), stres yang berlebihan, kekurangan gizi, serta penggunaan obat-obatan tertentu yang dapat memengaruhi transisi dari fase anagen ke telogen atau sebaliknya.³¹

2.5.2. Papila Dermal dan Pembentukan Folikel rambut



Gambar 2.10. Molekul-molekul sinyal yang terlibat dalam pengaturan morfogenesis folikel rambut dan siklus rambut.³²

Papila dermal merupakan struktur mesenkimal khusus yang terletak di dasar folikel rambut dan berfungsi sebagai pusat pengatur utama dalam pembentukan dan pertumbuhan rambut. Sel-sel papila dermal (dermal papilla cells, DPCs) terbentuk selama embriogenesis melalui interaksi timbal balik antara sel epitel dan mesenkim, dimulai dari pembentukan placode hingga kondensasi dermal yang berkembang menjadi papila dermal matang. Papila dermal mengatur proliferasi dan diferensiasi sel folikel rambut melalui sinyal molekuler penting seperti WNT, Sonic Hedgehog (SHH), dan Bone Morphogenetic Protein (BMP), yang secara terkoordinasi memicu invaginasi epitel, pembentukan selubung akar bagian dalam dan luar, serta aktivasi sel punca folikel rambut. Selain memicu pembentukan folikel pada tahap awal perkembangan, papila dermal juga

mempertahankan siklus pertumbuhan rambut setelah folikel matang, memengaruhi sifat rambut seperti ukuran, bentuk, warna, dan tipe.³²

Gambar 2.10, memperlihatkan peran papila dermal (DP) sebagai pusat sinyal utama dalam pembentukan folikel rambut (*hair follicle morphogenesis*) dan pengaturan siklus rambut (*hair cycle*). Pada tahap morfogenesis, interaksi awal antara sel mesenkim dermal dan epitel kulit memicu sinyal WNT dan SHH, yang kemudian diikuti oleh ekspresi Noggin untuk memulai pembentukan *placode* dan kondensasi dermal (DC) yang berkembang menjadi DP. DP selanjutnya mengatur diferensiasi lapisan folikel seperti *inner root sheath* dan *hair shaft*, serta mempengaruhi sifat rambut melalui berbagai faktor genetik seperti *EDN3*, *AGOUTI*, *SOX2*, dan *HOXC*s. Dalam siklus rambut, DP mengatur fase pertumbuhan (anagen) dengan faktor seperti SHH, FGF7, FGF10, HGF, dan IGF-1; mengatur transisi istirahat (telogen) melalui TGF- β 2, R-spondins, dan BMP; serta mengontrol fase regresi (catagen). Interaksi molekuler ini memastikan pembentukan folikel rambut yang tepat dan mempertahankan pertumbuhan rambut yang berkesinambungan sepanjang siklus hidupnya.

2.6. Alopecia

Alopecia merupakan istilah medis untuk kondisi kerontokan rambut yang terjadi baik pada kulit kepala maupun bagian tubuh lainnya. Alopecia dapat diklasifikasikan menjadi beberapa jenis yaitu alopecia areata,

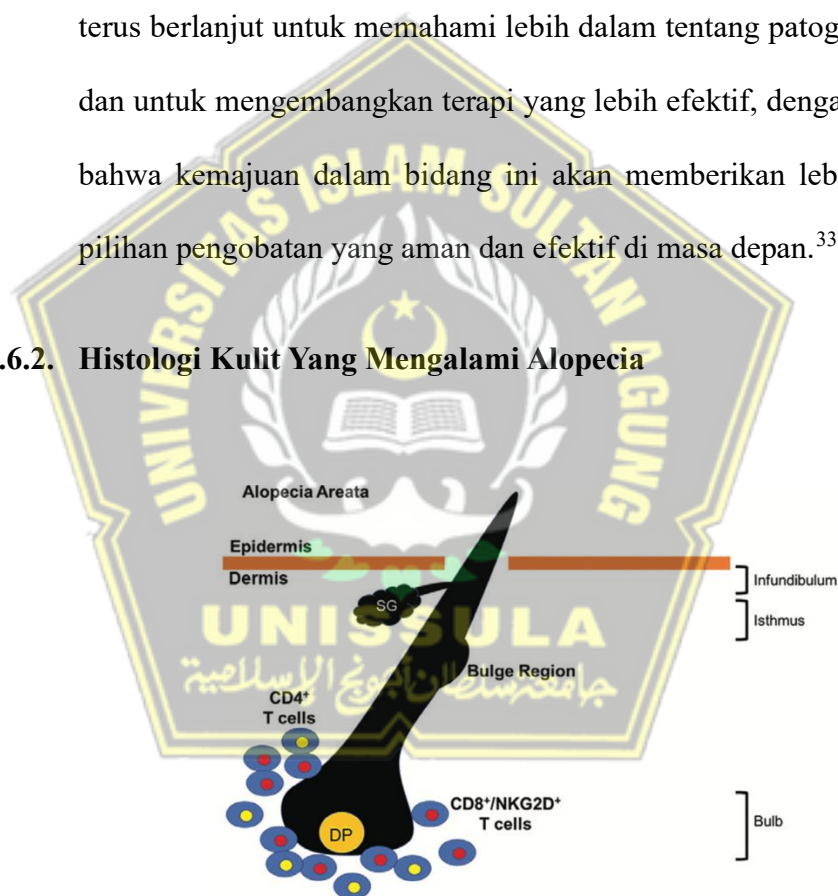
androgenetic alopecia, alopecia totalis, dan alopecia universalis. Alopecia dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk genetik, autoimunitas, stres, infeksi, dan kondisi medis lainnya. Alopecia dapat mempengaruhi individu dari segala usia dan jenis kelamin.¹¹

2.6.1. Alopecia Areata (AA)

Alopecia areata (AA) adalah kondisi autoimun yang ditandai dengan kehilangan rambut yang tidak terduga, yang dapat mempengaruhi area kecil pada kulit kepala atau bahkan menyebabkan kehilangan total rambut di kepala (alopecia totalis) dan seluruh tubuh (alopecia universalis).³³ Prevalensi globalnya berkisar antara 1,7% hingga 2,1% dan dapat terjadi pada pria maupun wanita. Biasanya, gejalanya mulai muncul sebelum usia 30 tahun. Pada tahap awal, AA muncul sebagai bercak kecil tanpa rambut di kulit kepala atau jenggot, dan dalam beberapa kasus, rambut dapat tumbuh kembali tanpa pengobatan. Namun, kondisi ini tidak selalu sembuh dengan sendirinya. Sekitar 30% dari kasus AA mengalami kekambuhan.¹¹ Penyakit ini terjadi ketika sistem kekebalan tubuh secara keliru menyerang folikel rambut, yang dipicu oleh berbagai faktor, termasuk predisposisi genetik, stres, dan faktor lingkungan. Gejala utama AA adalah munculnya bercak-bercak botak yang dapat berkembang dengan cepat, dan diagnosis biasanya dilakukan melalui pemeriksaan fisik serta riwayat medis, meskipun biopsi kulit dapat dilakukan untuk konfirmasi. Pengobatan untuk AA bervariasi, mulai

dari penggunaan kortikosteroid topikal atau injeksi untuk mengurangi peradangan, hingga imunoterapi dan terapi baru seperti JAK inhibitor yang menunjukkan hasil menjanjikan dalam mengatasi kondisi ini. Selain dampak fisik, AA juga dapat menyebabkan masalah psikologis yang signifikan, termasuk kecemasan dan depresi, yang mempengaruhi kualitas hidup penderitanya. Penelitian terus berlanjut untuk memahami lebih dalam tentang patogenesis AA dan untuk mengembangkan terapi yang lebih efektif, dengan harapan bahwa kemajuan dalam bidang ini akan memberikan lebih banyak pilihan pengobatan yang aman dan efektif di masa depan.³³

2.6.2. Histologi Kulit Yang Mengalami Alopecia



Gambar 2.11. Histologi Kulit Yang Mengalami Alopecia¹¹

Pada penyakit Alopecia Areata (AA) akut, secara histologis terlihat adanya pola infiltrasi limfosit menyerupai “kawanan lebah.” Limfosit yang mendominasi terutama adalah sel T CD8+ dan CD4+. Mereka berkumpul di sekitar ruang peribulbar, yaitu area di sekitar

folikel rambut yang sedang berada dalam fase anagen (fase pertumbuhan aktif). Pada ilustrasi, infiltrasi ini ditunjukkan dengan sel berwarna merah dan kuning.¹¹

Infiltrasi ini sangat intens dan terkadang sampai menyerang bagian dalam folikel rambut (intrafolikuler), mengganggu pembelahan sel-sel matriks yang seharusnya membentuk batang rambut sehat. Akibatnya, batang rambut menjadi rusak dan folikel memasuki fase telogen (fase istirahat) lebih cepat dari seharusnya, menyebabkan rambut rontok lebih banyak.¹¹

Tahap kronis AA menunjukkan bahwa meskipun jumlah sel inflamasi di sekitar folikel rambut berkurang, folikel sering kali mengalami miniaturisasi, yaitu menjadi lebih kecil dan lebih lemah. Selain itu, sel mast dan eosinofil sering ditemukan pada kulit yang terkena AA, baik pada tahap awal maupun lanjut. Namun, peran pasti dari kedua jenis sel ini dalam perkembangan penyakit belum sepenuhnya dipahami.¹¹

2.6.3. Alopecia Totalis

Alopecia Totalis (AT) adalah kehilangan semua rambut di kulit kepala dan merupakan salah satu bentuk yang lebih parah dari alopecia areata. kondisi ini dapat muncul secara tiba-tiba dan sering kali dimulai dengan bercak-bercak kecil yang berkembang menjadi kehilangan rambut yang lebih luas.³³

2.6.4. Alopecia Universalis

Alopecia Universalis (AU) adalah bentuk yang lebih ekstrem di mana pasien mengalami kehilangan semua rambut di seluruh tubuh. Artikel menjelaskan bahwa AU adalah kondisi yang sangat serius dan dapat berdampak besar pada kualitas hidup penderitanya, serta terkait dengan gangguan autoimun yang mempengaruhi folikel rambut secara luas.³³

2.6.5. Alopecia Androgenetik

Androgenetik alopecia atau *androgenic alopecia* (AGA) merupakan bentuk alopesia dengan pola spesifik, ditandai dengan hilangnya rambut terminal yang tebal dan berpigmen secara progresif, diganti dengan rambut velus yang halus dan mengandung sedikit pigmen sebagai respons terhadap hormon androgen dalam sirkulasi.³⁴ Kondisi ini mempengaruhi sekitar 50% pria dan 10% wanita di seluruh dunia. Androgenetic alopecia disebabkan oleh faktor genetik dan hormonal, di mana hormon androgen, khususnya dihidrotestosteron (DHT), berperan dalam memperpendek fase pertumbuhan rambut dan memperlambat pertumbuhan rambut baru.⁷

Kondisi ini ditandai dengan penipisan rambut yang bertahap, yang biasanya dimulai di area pelipis dan mahkota kepala pada pria, sementara pada wanita, penipisan rambut lebih merata di seluruh kulit kepala. Meskipun penyebab pasti dari androgenetic alopecia belum sepenuhnya dipahami, faktor genetik, sensitivitas terhadap

androgen, dan pola pertumbuhan rambut yang tidak normal dianggap sebagai penyebab utama.⁷

Alopecia androgenik paling banyak dijumpai pada ras Kaukasia. Insidens meningkat pada usia 20 tahun akhir atau awal usia 30 tahun, lebih banyak pada laki-laki.³⁴

2.6.6. Peran Inflamasi dalam Patologi Alopecia

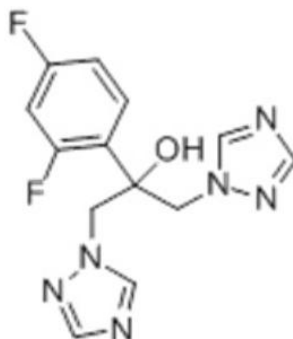
Dalam patologi alopecia areata, inflamasi berperan sebagai mekanisme kunci dalam fenomena autoimun yang menyebabkan kerusakan pada kekebalan folikel rambut. Sel T sitotoksik dari sistem kekebalan tubuh menyerang sel-sel di folikel rambut, yang mengakibatkan reaksi inflamasi dan kerontokan rambut. Mediator inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP) dan *Insulin-like Growth Factor* (IGF-1) berkontribusi pada aktivasi sel-sel imun dan memperburuk reaksi inflamasi di area folikel rambut. Stres dan aktivasi sistem kekebalan bawaan dapat memicu proses inflamasi. Memahami peran inflamasi dalam alopecia areata sangat penting untuk mengembangkan strategi pengobatan yang lebih efektif, seperti terapi yang menargetkan jalur inflamasi, termasuk inhibitor Janus kinase (JAK), yang menunjukkan hasil menjanjikan dalam mengurangi inflamasi dan mempromosikan pertumbuhan rambut.²⁶

2.6.7. Jalur Molekuler Inflamasi pada Alopecia

- Reactive Oxygen Species (ROS):** Reactive Oxygen Species (ROS) adalah molekul oksigen reaktif, seperti superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan radikal hidroksil ($\bullet OH$), yang terbentuk sebagai produk samping metabolisme normal atau akibat stres oksidatif. Dalam jumlah terkendali, ROS berperan sebagai sinyal seluler, namun dalam konsentrasi tinggi dapat merusak lipid, protein, dan DNA. kelebihan ROS memicu stres oksidatif yang mengganggu siklus pertumbuhan rambut, memperpendek fase anagen, dan menginduksi apoptosis sel matriks folikel. ROS juga mengaktifkan jalur IKK/NF- κ B yang kemudian meningkatkan produksi sitokin proinflamasi (IL-6, TNF- α , IL-1 β). Pada alopecia, peningkatan ROS terjadi akibat gangguan fungsi sitokrom P-450, sehingga memperberat kerusakan folikel rambut.³⁵
- Nuclear Factor kappa-B (NF- κ B):** NF- κ B adalah faktor transkripsi yang mengatur ekspresi berbagai gen proinflamasi, seperti IL-6, IL-1 β , dan TNF- α . Dalam keadaan istirahat, NF- κ B berada di sitoplasma terikat pada I κ B. Aktivasi jalur inflamasi memicu fosforilasi I κ B oleh IKK, sehingga NF- κ B dapat masuk ke inti sel dan mengaktifkan transkripsi gen inflamasi. Pada alopecia, aktivasi NF- κ B berkontribusi pada kerusakan folikel rambut dan peningkatan kadar CRP.³⁶

- **IκB Kinase (IKK):** IKK adalah enzim yang memfosforilasi IκB, memicu degradasinya sehingga NF-κB dapat aktif. Aktivasi IKK dapat dipicu oleh ROS, stres oksidatif, atau infeksi. Pada alopecia-like yang diinduksi fluconazole, peningkatan ROS mengaktifkan IKK dan memicu produksi sitokin proinflamasi.³⁵
- **Interleukin-6 (IL-6):** IL-6 adalah sitokin proinflamasi yang memicu respon fase akut, termasuk produksi CRP di hati. Kadar IL-6 yang tinggi dapat memperburuk inflamasi folikel rambut dan memperpendek fase anagen, sehingga mempercepat kerontokan rambut.³⁷
- **Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α):** TNF-α adalah sitokin utama inflamasi yang mengaktifkan jalur NF-κB, memicu apoptosis sel, dan memperpendek fase anagen rambut. Kadar TNF-α yang tinggi ditemukan pada jaringan kulit kepala pasien alopecia.³⁸
- **Interleukin-1β (IL-1β):** IL-1β diproduksi oleh makrofag dan sel dendritik setelah aktivasi inflammasome. Sitokin ini menghambat proliferasi sel matriks folikel rambut, mempercepat transisi ke fase telogen, dan meningkatkan respon inflamasi melalui induksi sitokin lain seperti IL-6 dan TNF-α.³⁹

2.7. Fluconazole



Gambar 2.12. Struktur Molekul Fluconazole.⁴⁰

Fluconazole adalah agen antijamur dari golongan triazol.⁴⁰ terdapat dalam bentuk oral dan parenteral Fluconazole termasuk antifungi golongan triazol yang ditemukan pada tahun 1982 dan pertama diperkenalkan di Eropa kemudian di Amerika Serikat. Bentuk sediaannya adalah kapsul 50 mg, 150 mg, dan injeksi 200 mg/100 ml.

2.7.1. Mekanisme Kerja Fluconazole

Fluconazole bekerja dengan menghambat enzim lanosterol 14 α -demethylase, yang merupakan bagian dari enzim sitokrom P450 dalam jamur. Enzim ini berperan dalam konversi lanosterol menjadi ergosterol, yang merupakan komponen penting dalam membran sel jamur.²⁸ efektif melawan berbagai spesies *Candida*, *Blastomyces dermatitis*, *Histoplasma capsulatum*, dan jamur lainnya, kecuali *Candida glabrata* dan *Candida krusei* yang memiliki resistansi lebih tinggi.⁴⁰

Fluconazole juga diketahui meningkatkan aktivitas enzim ROS, GPx, dan SOD pada sel jamur yang diterapi, baik pada strain yang

rentan maupun resisten. Peningkatan ini menunjukkan bahwa fluconazole memicu stres oksidatif, yang kemudian direspons oleh enzim antioksidan seperti GPx dan SOD untuk melindungi sel. Namun, karena aktivitas enzim tersebut tidak berbeda antara strain resisten dan rentan, hal ini mengindikasikan bahwa mekanisme resistansi fluconazole tidak bergantung pada respons antioksidan, tetapi kemungkinan melibatkan mekanisme lain seperti peningkatan eflluks obat atau modifikasi target enzim yang dihambat fluconazole.⁴¹

2.7.2. Farmakokinetik Fluconazole

Fluconazole memiliki bioavailabilitas hampir 100% setelah pemberian oral dan tidak dipengaruhi oleh makanan, dengan distribusi luas dalam tubuh serta penetrasi yang baik ke cairan serebrospinal. Obat ini memiliki ikatan protein plasma rendah kurang lebih 11–12% dan sebagian besar diekskresikan melalui ginjal dalam bentuk tidak berubah sekitar 80%, dengan waktu paruh eliminasi sekitar 30 jam yang dapat lebih lama pada pasien dengan gangguan ginjal.⁴² Fluconazole merupakan inhibitor CYP2C19 dan inhibitor sedang CYP3A4, sehingga dapat berinteraksi dengan obat lain yang dimetabolisme oleh enzim ini.⁴³ Pada pasien kritis, variabilitas farmakokinetik yang signifikan dapat terjadi, dipengaruhi oleh fungsi ginjal, dosis, dan metode administrasi, di mana augmented renal clearance atau renal replacement therapy dapat meningkatkan

ekskresi obat sehingga berpotensi menyebabkan underdosing. Oleh karena itu, pemantauan kadar fluconazole dalam plasma penting untuk memastikan dosis yang sesuai agar efektivitas terapinya optimal.⁴²

2.7.3. Efek Samping Fluconazole

Fluconazole dapat menyebabkan beberapa efek samping yang bervariasi dari ringan hingga serius. Efek samping yang sering dilaporkan meliputi gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah, diare, dan nyeri perut. Ada penggunaan dosis tinggi selama kehamilan, fluconazole dikaitkan dengan risiko kelainan kongenital, terutama pada janin yang terpapar selama trimester pertama.⁴⁰

2.7.4. Hubungan Fluconazole dalam Menyebabkan Alopecia

Dalam studi yang dilakukan oleh Thompson *et al*, fluconazole terbukti dapat memicu alopecia, terutama dalam bentuk telogen effluvium, baik pada percobaan hewan maupun pada manusia. Pada percobaan yang melibatkan tikus, ditemukan peningkatan jumlah rambut yang berada dalam fase telogen secara signifikan pada hari ke-7 dan ke-14 setelah pemberian fluconazole, yang menandakan bahwa siklus rambut beralih ke fase telogen lebih cepat dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penelitian ini juga melibatkan lima pasien manusia yang menjalani pengobatan fluconazole dalam jangka panjang, dan semuanya mengalami

kerontokan rambut, dengan hasil pemeriksaan mikroskopis yang menunjukkan bahwa rambut mereka berada dalam fase telogen. Meskipun penelitian ini mengeksplorasi kemungkinan dampak fluconazole terhadap metabolisme asam retinoat yang berhubungan dengan pengaturan siklus pertumbuhan rambut, tidak ditemukan perubahan signifikan pada kadar asam retinoat dalam serum dan jaringan kulit. Hasil ini menunjukkan bahwa fluconazole dapat menyebabkan alopecia sebagai efek samping.¹⁶

2.8. Pengaruh Serum Topikal Minyak Argan dan Minyak Rosemary Terhadap Kadar *C-reactive protein* (CRP) dan *Insulin-like growth factor-1* (IGF-1)

Minyak argan dikenal memiliki kandungan tokoferol, polifenol, dan asam lemak esensial, yang berfungsi sebagai antiinflamasi dan antioksidan.³ Senyawa aktif dalam minyak argan dapat menekan produksi sitokin proinflamasi, seperti IL-6, TNF- α , dan IL-1 β , yang merupakan pemicu utama produksi CRP di hati.¹⁷ Dengan menekan jalur inflamasi ini, minyak argan berpotensi menurunkan kadar CRP, sehingga membantu mengurangi inflamasi pada folikel rambut yang terdampak oleh alopecia. Selain itu, efek antioksidan minyak argan membantu menetralkan ROS (Reactive Oxygen Species) yang berkontribusi terhadap stres oksidatif, sehingga mencegah kerusakan jaringan dan mendukung regenerasi folikel rambut.

Minyak rosemary, memiliki kandungan bioaktif seperti asam rosmarinik, asam karnosik, dan camphor, yang telah terbukti memiliki efek

antiinflamasi dan meningkatkan sirkulasi darah.⁴ Minyak ini bekerja dengan menghambat jalur NF- κ B, yang bertanggung jawab dalam aktivasi respon inflamasi. Penghambatan jalur ini dapat mengurangi produksi CRP dan meningkatkan keseimbangan inflamasi di area folikel rambut. Selain itu, minyak rosemary dapat menghambat enzim 5-alpha reductase, yang berperan dalam konversi testosteron menjadi dihidrotestosteron (DHT), yaitu faktor utama dalam miniaturisasi folikel rambut pada alopecia androgenetik.²⁹

Penurunan kadar CRP mencerminkan berkurangnya peradangan pada jaringan kulit, yang dapat membantu meminimalkan dampak inflamasi terhadap folikel rambut.²² Peningkatan kadar IGF-1 menunjukkan adanya stimulasi regenerasi jaringan dan peningkatan proliferasi sel dermal papilla di folikel rambut, yang berkontribusi pada perbaikan siklus pertumbuhan rambut.²⁵ Oleh karena itu, kombinasi minyak argan dan minyak rosemary dalam serum topikal dapat menjadi alternatif potensial dalam terapi alopecia, terutama dengan mekanisme kerja yang menekan peradangan dan mendukung regenerasi jaringan folikel rambut.

2.9. Penggunaan Hewan Uji Tikus Wistar

Tikus Wistar merupakan sistem uji standar yang sering digunakan dalam studi preklinis, termasuk penelitian toksikologi dan efektivitas obat. Mereka memiliki kumpulan data historis yang besar mengenai toksisitas berbagai substansi, yang membuatnya lebih dapat diandalkan untuk penelitian. Tikus Wistar memiliki umur yang stabil dan perilaku sosial yang

baik, yang memudahkan kelompok dan mengurangi biaya pemeliharaan. Selain itu, mereka memiliki insiden perubahan neoplastik yang lebih rendah dibandingkan dengan strain lain, seperti Sprague-Dawley, yang membuat mereka lebih cocok untuk studi jangka Panjang.⁴⁴

2.10. Induksi Hewan Uji

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Wikramanayake, *et al* dikatakan bahwa kerontokan pada tikus yang diinduksi cyclophosphamide berawal dari area badan lalu ke arah posterior bagian leher.⁴⁵ Studi lain yang dilakukan oleh Thompson GR, *et al.* menyatakan bahwa induksi dengan fluconazole pada tikus menyebabkan peningkatan rambut dalam fase telogen (istirahat), dimulai pada hari ke-7 hingga hari ke-14, menunjukkan telogen effluvium.¹⁶ Dalam penelitian ini, tikus Wistar jantan dengan berat badan 200–250 gram diberi perlakuan fluconazole secara oral dengan dosis 35 mg/kg/hari. Tikus dibagi menjadi dua kelompok: kelompok perlakuan yang menerima fluconazole dan kelompok kontrol yang tidak menerima obat. Tikus diberi pakan standar yang mengandung vitamin A untuk menghindari efek dermatologis akibat defisiensi vitamin tersebut.

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori

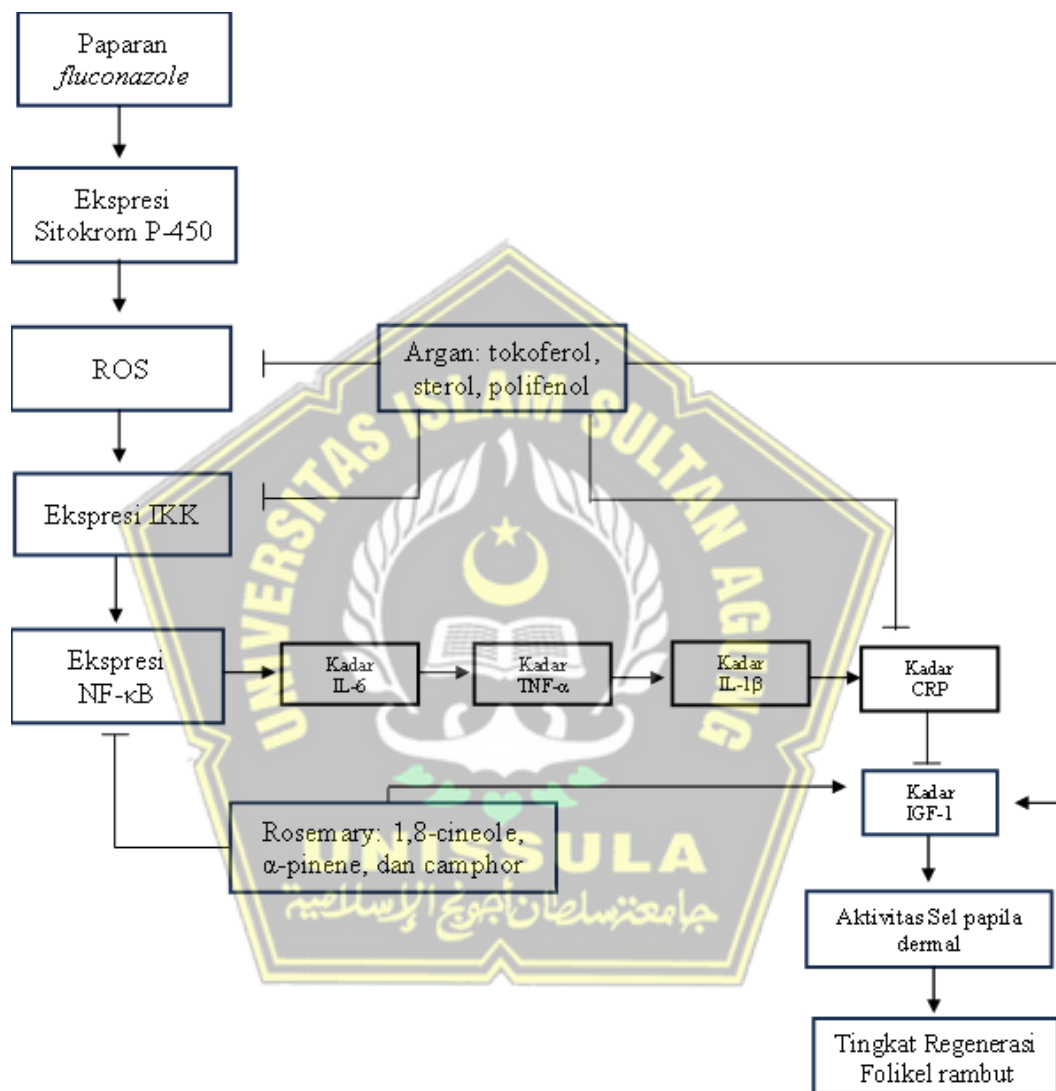
Alopecia merupakan istilah medis untuk kondisi kerontokan rambut yang terjadi baik pada kulit kepala maupun bagian tubuh lainnya. Alopecia dapat disebabkan oleh berbagai faktor, seperti faktor genetik, peradangan, autoimun, stres, atau kondisi medis lainnya. Peradangan memegang peranan penting dalam kondisi alopecia.¹ Peradangan terjadi ketika sistem imun menyerang folikel rambut, yang dianggap sebagai jaringan asing. Proses ini sering kali melibatkan sel-sel imun, seperti sel T yang dapat merusak folikel rambut dan menyebabkan kerontokan rambut. Pelepasan sitokin pro-inflamasi, seperti Interferon- γ , oleh sel T CD8+ berkontribusi pada peradangan di sekitar folikel rambut. Sehingga memicu peningkatan produksi CRP sebagai respons sistemik terhadap inflamasi. Peningkatan kadar CRP mencerminkan adanya inflamasi aktif yang dapat merusak mikrolingkungan folikel rambut melalui stres oksidatif dan kerusakan jaringan.⁴ di sisi lain, inflamasi juga menekan produksi IGF-1, yang merupakan bagian dari jaringan kompleks yang melibatkan faktor pertumbuhan, reseptor, dan protein pengikat yang mengatur proses proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis sel.⁷ Sehingga, Ketika penurunan IGF-1 akibat inflamasi terjadi, menyebabkan gangguan pada siklus rambut, seperti transisi prematur folikel rambut ke fase telogen (istirahat) dan penghambatan pertumbuhan rambut baru.

Tikus yang diinduksi *fluconazole* akan terjadi gangguan pada sitokrom P-450 yang mengakibatkan kenaikan kadar ROS sehingga menyebabkan alopecia-like. Penderita alopecia mengalami disregulasi kadar T serum dalam serum secara signifikan menyebabkan terganggunya sistem imun. Demikian pula seperti yang diamati pada alopecia-like disebabkan oleh terganggunya keseimbangan antara produksi ROS dan aktivitas antioksidan berkontribusi terhadap patogenesis alopecia-like. Peningkatan ROS dikarenakan induksi fluconazole kemudian memfosforilasi IKK, sehingga NF- κ B dapat berpindah ke nukleus dan menginduksi transkripsi gen-gen yang mengkodekan sitokin proinflamasi, seperti IL-6, IL-1 β , dan TNF- α .³⁸ Sehingga, sitokin-sitokin ini memicu peningkatan produksi CRP di hati sebagai respons terhadap inflamasi. Peningkatan kadar ROS yang terus-menerus, bersamaan dengan tingginya kadar CRP dan sitokin inflamasi, berdampak negatif pada produksi IGF-1. Penurunan kadar IGF-1 menghambat proliferasi dan diferensiasi sel folikel rambut, serta meningkatkan risiko apoptosis, yang akhirnya memperburuk kondisi alopecia-like.

Minyak argan kaya akan zat berkhasiat seperti asam lemak tak jenuh (terutama asam oleat dan linoleat), polifenol, tokoferol, dan sterol. Terutama γ -tokoferol (γ T), yang memiliki kemampuan bertindak sebagai anti-inflamasi dengan memengaruhi transkripsi gen inflamasi melalui modifikasi jalur sinyal atau menghambat aktivitas enzim dalam biosintesis eikosanoid. α -tokoferol (α T) bekerja terutama dengan menghambat sinyal seluler,

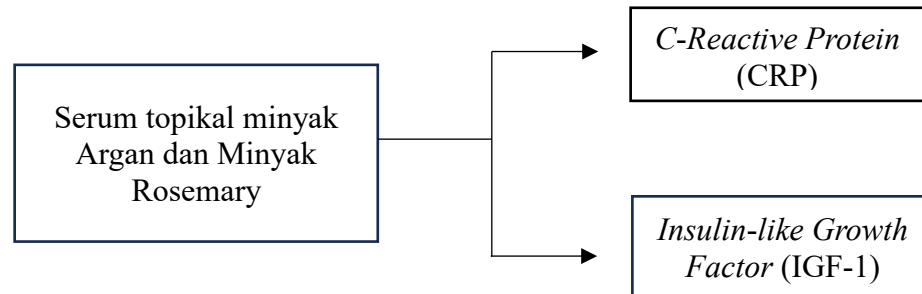
sedangkan γ -tokoferol (γ T) secara kuat menghambat biosintesis prostaglandin E2. Jalur sinyal terkait melibatkan enzim dan molekul seperti Akt, p38MAPK, PDK, PI3K, PKC, PLC, dan PP2A. Di sisi lain, tokoferol bertindak sebagai antioksidan yang kuat; bukti in vitro menunjukkan fungsi vitamin E sebagai penangkap radikal peroksil dan penghambat peroksidasi lipid yang telah terdokumentasi dengan baik. sehingga, dapat membantu mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan IL-1 β , yang merupakan pemicu utama produksi CRP oleh hati.⁴ Dengan menekan aktivitas jalur inflamasi, minyak argan dapat menurunkan kadar CRP dalam tubuh, sehingga membantu mengurangi inflamasi. Selain itu, senyawa aktif dalam minyak argan juga memiliki efek antioksidan yang kuat, sehingga mampu menetralkan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan mengurangi stres oksidatif. Hal ini penting karena stres oksidatif yang tinggi dapat menghambat produksi IGF-1.⁷ Minyak Rosemary mengandung senyawa bioaktif seperti asam rosmarinik, asam karnosik, karnosol, dan camphor. Hal ini dapat membantu menekan produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 dan TNF- α , yang berperan dalam produksi CRP sebagai penanda adanya inflamasi. Sehingga minyak rosemary dapat mengurangi inflamasi di kulit kepala yang sering mengakibatkan pertumbuhan rambut terhambat. kandungan antioksidannya mampu menetralkan ROS (*Reactive Oxygen Species*), yang berkontribusi pada stres oksidatif dan menghambat pertumbuhan rambut. Sehingga, minyak rosemary dapat mendukung peningkatan IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) dengan memperbaiki

sirkulasi darah di kulit kepala dan memberikan pasokan nutrisi yang optimal untuk mendukung pertumbuhan rambut baru, dan mengatasi kondisi seperti alopecia-like.



Gambar 3.1. Kerangka Teori

3.2. Kerangka Konsep



Gambar 3.2. Kerangka Konsep

3.3. Hipotesis

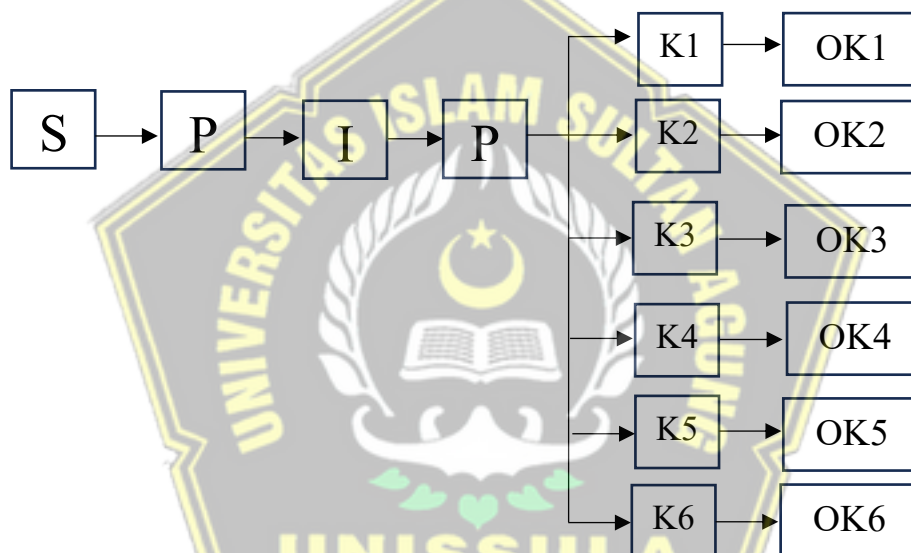
Terdapat pengaruh pemberian serum topikal minyak argan dan minyak rosemary terhadap kadar *C-reactive protein* (CRP) dan *Insulin-like growth factor-1* (IGF-1) pada tikus jantan galur Wistar model *alopecia-like* yang diinduksi *fluconazole*.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental in vivo dengan desain *Post Test only Control Group Design*. Dalam desain ini, hewan coba dibagi menjadi kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.



Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

- S = Sampel
- P = Penyesuaian
- I = Induksi *Fluconazole* pada tikus
- P = Perlakuan pemberian serum topikal Minyak Argan dan Minyak Rosemary
- K1 = Tikus tidak diberi perlakuan (hanya dicukur sebagian dan diberi NaCL (0.9%))
- K2 = Tikus model diberi perlakuan pemberian base serum topikal

- K3 = Tikus model diberi perlakuan pemberian minyak argan 3% secara topikal
- K4 = Tikus model diberi perlakuan pemberian minyak rosemary 2% secara topikal
- K5 = Tikus model diberi perlakuan pemberian serum topikal minyak argan 1,5% dan minyak rosemary 1%
- K6 = Tikus model diberi perlakuan pemberian serum topikal minyak argan 3% dan minyak rosemary 2%
- OK1 = Observasi tikus tanpa perlakuan
- OK2 = Observasi tikus diberi perlakuan pemberian base serum topikal
- OK3 = Observasi tikus diberi perlakuan pemberian minyak argan 3% secara topikal
- OK4 = Observasi tikus diberi perlakuan pemberian minyak rosemary 2% secara topikal
- OK5 = Observasi tikus diberi perlakuan pemberian serum topikal minyak argan 1,5% dan minyak rosemary 1% secara topikal
- OK6 = Observasi tikus diberi perlakuan pemberian serum topikal minyak argan 3% dan minyak rosemary 2% secara topikal

4.2. Sampel Penelitian

4.2.1. Sampel

Studi ini menggunakan hewan coba Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diperoleh dari Kemuning.co.id. Jumlah keseluruhan sampel tikus yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 30 ekor usia 2-3 bulan dengan berat 200 – 250 gram.

4.2.2. Besar Sampel

Besar sampel dihitung menggunakan rumus Federer sebagai berikut:

Rumus Federer : $(n-1) \times (t-1) \geq 15$

Keterangan : n = Jumlah sampel

: t = Jumlah kelompok

Banyak Kelompok : 6 kelompok (t =)

Sampel tiap kelompok : $(n-1) \times (t-1) \geq 15$

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

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

$$5n - 5 \geq 15$$

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

$$n \geq 4$$

Berdasarkan perhitungan tersebut, penelitian menggunakan 4 ekor per perlakuan. Setiap kelompok akan ditambahkan 1 ekor tikus wistar sebagai cadangan apabila ada sampel yang drop out. Penelitian ini dikerjakan pada 6 kelompok perlakuan, yang di setiap kelompok terdiri atas 5 ekor tikus. Dengan demikian, total keseluruhan sampel tikus adalah 30 ekor.

4.2.2.1. Kriteria Inklusi:

Sampel studi dibatasi pada tikus wistar jantan berwarna putih dan memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut:

1. Usia 2-3 bulan.
2. Tikus Wistar dengan berat badan 200 – 250 gram.
3. Jenis kelamin Jantan.
4. Tikus dalam kondisi sehat dan aktif selama periode penelitian.

4.2.2.2. Kriteria Eksklusi:

1. Tikus yang tidak menunjukkan tanda-tanda alopecia-like setelah diberikan fluconazole.

4.2.2.3. Kriteria *Drop Out*

Tikus mati saat penelitian berlangsung.

4.2.3. Cara Pengambilan Sampel Penelitian

Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan cara *simple random sampling*. Empat perlakuan diberikan pada tikus *Wistar* Jantan: Perlakuan K1 (hanya di cukur dan diberi NaCl 0,9%), K2 (di beri paparan fluconazole dan di beri base serum topikal), K3 (diberi perlakuan pemberian minyak argan 3% topikal), K4 (diberi perlakuan pemberian minyak rosemary 2% topikal), K5 (diberi perlakuan pemberian serum kombinasi minyak argan 1,5% dan minyak rosemary 1% topikal), K6 (diberi perlakuan pemberian serum kombinasi minyak argan 3% dan minyak rosemary 2% topikal).

4.3. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1. Variabel Penelitian

4.3.1.1. Variabel Bebas

Variable bebas dalam penelitian ini adalah dosis serum topikal Minyak Argan dan Minyak Rosemary.

4.3.1.2. Variabel Tergantung

C-reactive protein (CRP) dan *Insulin-like Growth Factor* (IGF-1) pada model tikus Alopecia.

4.3.1.3. Variabel Prakondisi

Induksi Alopecia-like pada tikus dilakukan dengan memberikan perlakuan fluconazole secara oral dengan dosis 35 mg/kg/hari selama 14 hari dan fisik dengan metode pencukuran lokal. Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary dibuat sediaan serum topikal.

4.3.2. Definisi Operasional

4.3.2.1. Kombinasi Serum Topikal Minyak Argan dan Minyak Rosemary

Kombinasi serum topikal minyak argan dan minyak rosemary yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari dua jenis formula, yaitu:

- **Kombinasi 1:** minyak argan 1,5% dan minyak rosemary 1%
- **Kombinasi 2:** minyak argan 3% dan minyak rosemary 2%

Serum topikal ini disiapkan dengan mencampurkan minyak argan dan minyak rosemary dalam basis gel carbopol dengan emulgator Tween 20, lalu disesuaikan pH-nya dalam rentang 5.5–6.0 untuk memastikan kenyamanan

aplikasi pada kulit tikus. Serum ini kemudian diaplikasikan pada kulit tikus jantan galur Wistar yang telah diinduksi fluconazole selama 7 hari berturut-turut, sekali sehari

4.3.2.2. *C-reactive protein* (CRP)

Pengukuran kadar *C-reactive protein* (CRP) pada model tikus wistar diperiksa dari sampel jaringan kulit dan darah pada hari ke 7 setelah pengolesan Serum Topikal Minyak Argan dan Minyak Rosemary untuk melihat kadar *C-reactive protein* (CRP) pada jaringan kulit kemudian dianalisis menggunakan *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA).

Unit: ng/mL

Skala: Data Rasio

4.3.2.3. *Insulin-like Growth Factor* (IGF-1)

Pengukuran kadar *Insulin-like Growth Factor* (IGF-1) pada model tikus wistar diperiksa dari sampel jaringan kulit pada hari ke 7 setelah pengolesan Serum Topikal Minyak Argan dan Minyak Rosemary untuk melihat kadar *Insulin-like Growth Factor* (IGF-1) pada jaringan kulit kemudian dianalisis menggunakan *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA).

Unit: ng/mL

Skala: Data Rasio

4.4. Alat dan Bahan Penelitian

4.4.1. Alat

4.4.1.1. Peralatan untuk Induksi dan Perawatan Tikus:

- Kandang hewan.
- Timbangan digital untuk mengukur berat badan tikus.
- Jarum suntik dan pipet, untuk pemberian fluconazole dan pengambilan sampel darah.
- Alat pencukur bulu, untuk menciptakan area aplikasi serum.

4.4.1.2. Peralatan Formulasi Serum Topikal:

- Beaker gelas, untuk mencampur bahan.
- Magnetic stirrer atau pengaduk manual.
- Timbangan analitik, untuk mengukur minyak dan bahan tambahan.
- pH meter, untuk memastikan pH formulasi sesuai kulit.

4.4.1.3. Alat untuk hewan coba:

1. Kandang hewan laboratorium: Untuk tempat pemeliharaan tikus Wistar.
2. Kapiler heparin.
3. Biosafety Cabinet (BSC).
4. Mikropipet.
5. Dissecting kit.
6. Flask 75T.

7. Mikroskop digital.
8. dan dissecting set untuk mengambil sampel kulit setelah perlakuan.
9. Alat pencukur bulu.

4.4.1.4. Alat pengujian ELISA:

1. Microplate ELISA reader.
2. Pelat ELISA 96-well untuk pengukuran CRP dan IGF-1.
3. Micropipet dan tips untuk memindahkan cairan dengan presisi.
4. Centrifuge

4.4.2. Bahan

1. Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*).
2. Minyak Argan.
3. Minyak Rosemary.
4. Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary Topikal.
5. Rat ELISA CRP kit.
6. Rat ELISA IGF-1 kit.
7. Ketamin.
8. Etanol.
9. Fluconazole.
10. Aquadest.
11. Pakan tikus.
12. Tween 20.

13. Carbopol.

14. NaCl.

15. EDTA.

16. pH Meter.

4.5. Prosedur Penelitian

4.5.1. Perolehan *Ethical Clearance*

Ethical clearance penelitian diajukan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

4.5.2. Cara Pembuatan Serum Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary Topikal

Pembuatan serum topikal minyak argan dan minyak rosemary dimulai dengan mempersiapkan gel base dengan melarutkan carbopol (1% w/v) ke dalam air destilasi sambil diaduk menggunakan magnetic stirrer hingga larut sempurna, kemudian pH disesuaikan ke 5.5–6.0 menggunakan larutan NaOH atau asam sitrat 0.1 N. Selanjutnya, campurkan minyak argan dan minyak rosemary dengan emulgator Tween 20 dalam beaker terpisah, lalu aduk hingga homogen. Tambahkan campuran minyak ini secara perlahan ke dalam gel base sambil terus diaduk dengan magnetic stirrer selama 10–15 menit hingga tercampur sempurna. Setelah itu, pH serum diperiksa dan disesuaikan kembali jika diperlukan, lalu serum dituang ke dalam botol serum steril yang kedap udara untuk

disimpan di tempat sejuk dan terlindung dari cahaya matahari langsung.

4.5.3. Pemberian Perlakuan Pada Hewan Uji

Untuk memunculkan alopecia pada tikus maka dilakukan proses pencukuran dan induksi dengan pemberian *Fluconazole* secara oral. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Thompson GR, *et al.* menyebutkan bahwa induksi alopecia pada tikus dilakukan dengan pemberian Fluconazole secara oral sebanyak 35mg/kg/hari selama 14 hari untuk memicu kerontokan.¹¹ Sehingga dalam penelitian ini untuk menginduksi tikus *alopecia-like* tikus akan diberi perlakuan pemberian Fluconazole secara oral sebanyak 35mg/kg/hari selama 14 hari. Setelah 14 hari perlakuan dilakukan validasi di hari ke 15 secara makroskopis, tikus yang memenuhi kriteria inklusi dan telah memenuhi validasi *alopesia-like* yaitu tikus yang mengalami perhambatan pertumbuhan rambut dan pemendekan dibandingkan kelompok tikus sehat. Dan secara mikroskopis dengan mengamati preparat jaringan kulit yang diwarnai Hematoxylin-Eosin (HE) menggunakan mikroskop digital. Selanjutnya tikus *alopecia-like* dioles serum topikal yang mengandung Minyak Argan 1,5% Minyak Rosemary 1% dan Minyak Argan 3% Minyak Rosemary 2% setiap hari selama 7 hari sebanyak 1x sehari pada pagi hari antara pukul 08.00 hingga 10.00

pagi. Pengambilan sampel dilakukan satu kali pada hari ke-21 setelah pemberian hari terakhir pemberian serum.

4.5.4. Metode Validasi *Alopecia-Like*

Validasi dilakukan secara makroskopis dengan menggunakan foto sampel dan secara mikroskopis dengan pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE) yang diamati menggunakan mikroskop digital.

4.5.4.1. Validasi Makroskopis

Sebelum perlakuan dimulai, bulu tikus dicukur pada area yang akan diamati, seperti kulit kepala atau punggung, untuk memudahkan pemantauan perubahan kulit dan rambut. Pencukuran dilakukan dengan alat khusus secara hati-hati agar tidak melukai kulit. Setelah itu, tikus diberi fluconazole secara oral dengan dosis 35 mg/kg/hari selama 14 hari²⁷ berturut-turut untuk menginduksi *Alopecia-Like* dengan mengganggu siklus pertumbuhan rambut, sehingga menyebabkan kerontokan. Pemantauan dilakukan secara berkala setiap dua hari untuk mencatat perubahan seperti rambut rontok, perubahan tekstur kulit, atau tanda inflamasi, kemudian semuanya didokumentasikan secara rinci. Evaluasi akhir dilakukan pada hari ke-14, di mana perubahan pada rambut dan kulit sudah tampak jelas, seperti

munculnya area tanpa rambut yang menunjukkan keberhasilan induksi kondisi *alopecia-like*.

4.5.4.2. Validasi Mikroskopis

- Sampel kulit diperoleh dari masing-masing kelompok dan digunakan untuk membuat potongan histologis menggunakan pewarnaan HE dan teknik paraffin.
- Sampel kulit tikus diperoleh dari masing-masing kelompok dan diawetkan dalam larutan NBF 10% atau Neutral Buffer Formalin.
- Sampel kulit dibersihkan dari sisa larutan fiksatif dengan membilasnya menggunakan alkohol 70%.
- Sampel ditandai dan ditempatkan dalam keranjang tisu setelah difiksasi dalam larutan BNF 10%.
- Alkohol absolut dan alkohol bergradasi 70, 80%, 90%, dan 96% digunakan untuk mendehidrasi sampel jaringan.
- Sampel dimasukkan ke dalam toluol selama satu jam, atau hingga menjadi bening atau transparan.
- Sampel kemudian diinfiltrasi menggunakan parafin dalam oven bersuhu 560oC. Caranya dengan memasukkannya ke dalam kombinasi toluol dan parafin dengan perbandingan 3:1, 1:1, dan 1:3 masing-masing selama 30 menit. Masing-masing selama tiga puluh

menit, sampel kulit direndam dalam parafin murni I, parafin murni II, dan parafin murni III.

- Kemudian sampel ditanam (embedding) dalam parafin dan blocking ditunggu hingga paraffin mengeras.
- Dengan menggunakan mikrotom, potong blok jaringan menjadi irisan berukuran 6µm. Kemudian letakkan potongan-potongan tersebut di atas permukaan kaca yang telah dilapisi perekat Mayer Albumin, ditetesi sedikit air suling, dan dipanaskan di atas hot plate hingga menempel sempurna. 37
- Sebelum pewarnaan jaringan, parafin dihilangkan (deparaffinisasi) dengan xylol selama sehari penuh.
- Pewarna HE digunakan untuk pewarnaan. Kertas kering digunakan untuk menyerap kandungan xylol, yang kemudian secara bertahap ditambahkan ke air sulingan dan larutan alkohol dengan persentase yang semakin rendah (96%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, dan 30%), masing-masing, untuk durasi 1- 2 menit
- Setelah jaringan diwarnai selama 5–10 detik dengan hematoksilin, jaringan dibilas lagi selama 10 menit dengan air mengalir.
- Selama 3-5 menit, preparata direndam dalam alkohol masing- masing 30%, 40%, 50%, 60%, dan 70%.

- Selanjutnya jaringan diwarnai dengan pewarnaan eosin selama 2 menit. Kemudian dikeringkan dengan kertas saring dan dimasukkan ke dalam larutan alkohol bertingkat (70%, 80%, 90%, dan 96%) masing-masing selama 3-5 menit.
- Setelah 15 menit clearing xylol, balsam Kanada diteteskan ke dalam sediaan histologi.
- Memasang slide jaringan dengan kaca penutup, memberi label, dan memasukkannya ke dalam kotak sediaan melengkapi prosedur ini.
- Evaluasi jaringan kulit dilakukan dengan menggunakan mikroskop digital yang terhubung dengan perangkat lunak analisis digital.
- Validasi dilakukan dengan mengamati preparat jaringan kulit yang diwarnai Hematoksin-Eosin (HE) menggunakan mikroskop digital. Ditandai dengan adanya degenerasi, atrofi, atau kerusakan folikel rambut, serta perubahan morfologi folikel seperti pemendekan atau gangguan siklus pertumbuhan rambut, ditemukan dominasi folikel rambut dalam fase telogen (fase istirahat), dan penurunan jumlah folikel aktif

4.5.5. Prosedur Pengambilan Sampel Darah

Pada hari ke-7 setelah perlakuan, tikus Wistar dianestesi menggunakan kombinasi ketamin (80 mg/kg BB) dan xylazine (10 mg/kg BB) yang disuntikkan secara intraperitoneal.⁵³ Setelah dipastikan mencapai anestesi yang ditandai dengan hilangnya respons terhadap rangsangan sentuhan ringan, dilakukan pengambilan darah sebanyak ± 1 mL melalui vena retro-orbital menggunakan kapiler heparin steril. Darah yang diperoleh ditampung ke dalam tabung mikrosentrifuge dan segera disentrifugasi pada 3000 rpm selama 15 menit untuk memisahkan serum. Serum yang telah diperoleh disimpan pada suhu -20°C hingga dilakukan analisis kadar CRP menggunakan metode ELISA.

4.5.6. Prosedur Pembuatan Sampel Jaringan Kulit

Sebelum Pengambilan sampel jaringan kulit, matikan tikus dengan dosis koktail yang mematikan. Kemudian organ kulit diambil dari bangkai tikus. jaringan kulit diambil dan dipotong kecil-kecil menggunakan alat bedah steril. Jaringan kulit tersebut kemudian dimasukkan ke dalam tabung sentrifuge dan dihancurkan menggunakan Phosphate-Buffered Saline (PBS) untuk memecah sel dan melepaskan sitokin yang terlarut. Homogenisasi dilakukan menggunakan vortex alat penghomogenisasi dengan kecepatan tinggi selama beberapa menit. Sampel yang telah terhomogenisasi disentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 15 menit pada suhu

4°C untuk memisahkan padatan jaringan dari cairan supernatan. Serum yang telah diperoleh disimpan pada suhu -20°C hingga dilakukan analisis kadar CRP dan IGF-1 menggunakan metode ELISA.

4.5.7. Pembagian Kelompok

Kelompok perlakuan dibagi menjadi 6 dan tiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus.

1. Kelompok I: Tikus Sehat di cukur dan tidak diberi perlakuan hanya di basuh NaCl 0,9%
2. Kelompok II: Kelompok kontrol (Kontrol Negatif, tikus yang dicukur lokal dan di induksi Fluconazole diberi base serum topikal)
3. Kelompok III: Kelompok perlakuan 1 (perlakuan 1, tikus dicukur lokal dan di induksi Fluconazole diberi Minyak Argan 3% secara topikal)
4. Kelompok IV: Kelompok perlakuan 2 (perlakuan 2, tikus dicukur lokal dan di induksi Fluconazole diberi Minyak Rosemary 2% secara topikal)
5. Kelompok V: Kelompok perlakuan 3 (perlakuan 3, tikus dicukur lokal dan di induksi Fluconazole diberi serum topikal Minyak Argan 1,5% dan Minyak Rosemary 1% secara topikal)

6. Kelompok VI: Kelompok perlakuan 4 (perlakuan 3, tikus dicukur lokal dan di induksi Fluconazole diberi serum topikal Minyak Argan 3% dan Minyak Rosemary 2% secara topikal)

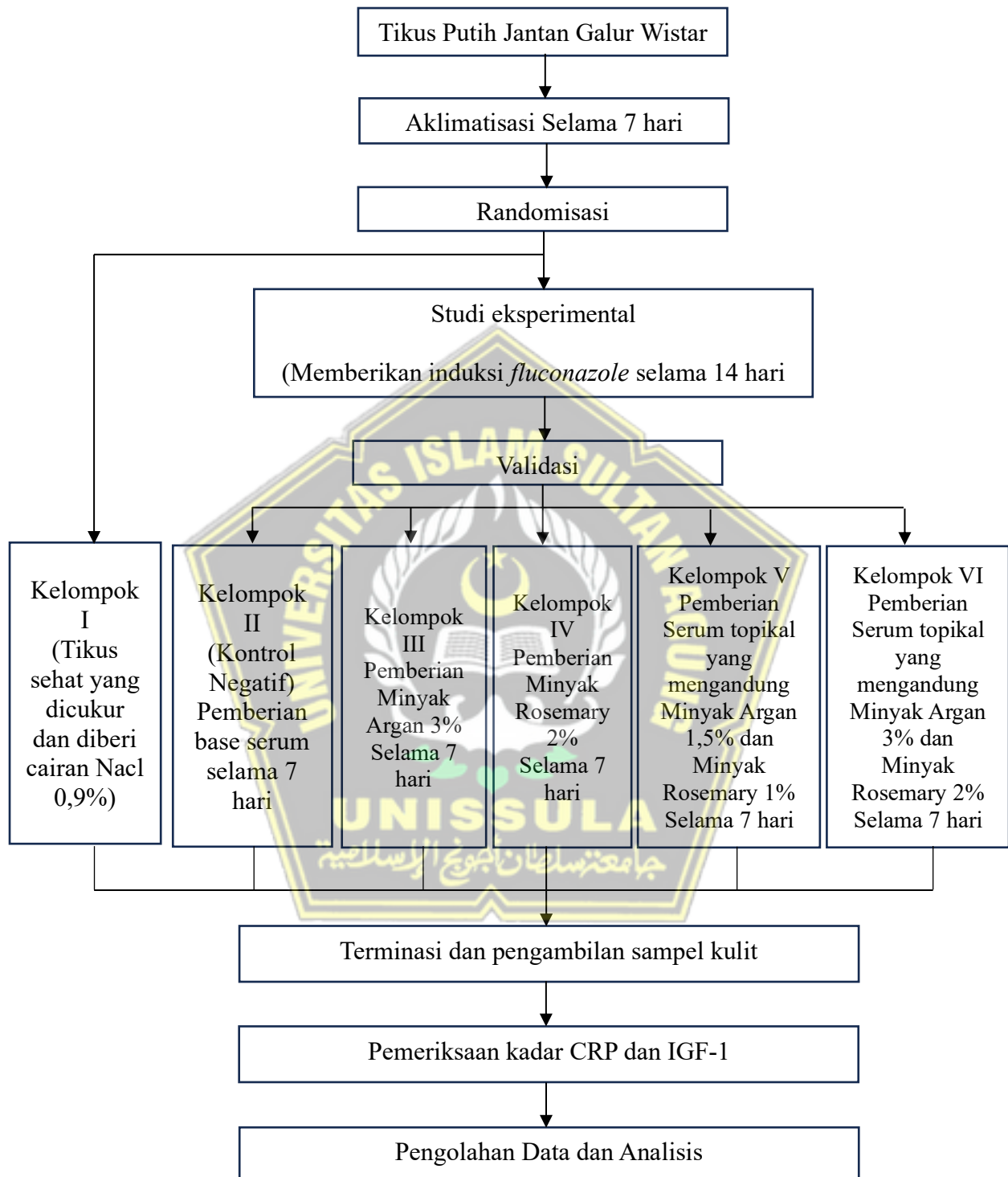
4.5.8. Pembacaan Kadar CRP dan IGF-1 dengan *Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)*

1. Sampel serum darah dan homogenat jaringan kulit disiapkan dari penyimpanan dan didiamkan hingga suhu ruang sebelum digunakan.
2. Pelat ELISA 96 well disiapkan untuk 72 sampel (6 kelompok $\times$ 6 tikus $\times$ 2 jenis sampel: serum darah dan supernatan sampel jaringan), serta 6–8 titik standar dan 1 blanko. Sampel dimasukkan sesuai urutan kelompok: kontrol negatif, kontrol positif, Minyak Argan, Minyak Rosemary, Kombinasi Minyak Argan 1,5% dan Minyak Rosemary 1%, dan Kombinasi Minyak Argan 3% dan Minyak Rosemary 2%, Pembacaan dilakukan duplo. Pelat ditutup dan dilanjutkan ke tahap inkubasi.
3. Sebanyak 50 μ L sampel serum atau jaringan ditambahkan ke masing-masing well yang telah dilapisi antibodi primer spesifik (pre-coated). Sampel dikocok perlahan dan diinkubasi selama 30–60 menit pada suhu ruang.
4. Setelah inkubasi, pelat dicuci 3–5 kali menggunakan larutan pencuci (*wash buffer*) untuk menghilangkan sisa sampel yang

tidak terikat. Setiap kali pencucian, pelat dibalik dan dikeringkan dengan tisu bebas serat.

5. Sebanyak 50 μ L antibodi sekunder terkonjugasi dengan enzim Horseradish Peroxidase (HRP) ditambahkan ke setiap well. Pelat kemudian diinkubasi kembali selama 30–60 menit pada suhu ruang.
6. Pelat dicuci ulang sebanyak 3–5 kali seperti sebelumnya untuk menghilangkan antibodi sekunder bebas.
7. Ditambahkan 50 μ L larutan substrat TMB ke masing-masing well. Inkubasi dilakukan selama 10–15 menit dalam kondisi gelap hingga muncul warna biru.
8. Ditambahkan 50 μ L larutan stop (asam sulfat) ke masing-masing well untuk menghentikan reaksi. Warna berubah dari biru menjadi kuning.
9. Pelat dibaca menggunakan microplate reader pada panjang gelombang 450 nm. Nilai absorbansi masing-masing sampel dicatat.
10. Nilai absorbansi dibandingkan dengan kurva standar untuk menghitung kadar CRP dan IGF-1. Data hasil konversi ditabulasi dan dianalisis statistik menggunakan SPSS.

4.6. Alur Penelitian



Gambar 4.2. Alur Penelitian

4.7. Waktu dan Tempat Penelitian

4.7.1. Tempat Pelaksanaan

Penelitian dilakukan di *Integrated Biomedical Laboratories* (IBL) Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

4.7.2. Waktu Penelitian

Penelitian akan dimulai bulan Juli-Agustus 2025, dimulai dengan persiapan peralatan, pemesanan reagensia, pemesanan serta persiapan hewan coba.

4.8. Teknis Pengumpulan dan Analisa Data

Setelah data hasil pengukuran kadar CRP dan IGF-1 dari serum darah dan jaringan kulit dibersihkan, dikoreksi, dan ditabulasi, dilakukan uji deskriptif terhadap masing-masing variabel menggunakan skala data rasio. Uji normalitas data dilakukan dengan *Shapiro-Wilk*, sedangkan uji homogenitas varians dilakukan dengan uji *Levene*. Apabila data menunjukkan sebaran normal ($p > 0,05$) dan varian homogen ($p > 0,05$), maka dilakukan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan yang bermakna antar kelompok. Kelompok perlakuan yang memberikan perbedaan paling signifikan kemudian dianalisis lebih lanjut menggunakan uji *Post Hoc Tukey HSD*. Jika ditemukan data yang tidak berdistribusi normal atau tidak homogen, maka dilakukan uji *Kruskal-Wallis*, yang dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* sebagai uji banding antar kelompok. Seluruh proses analisis

data dilakukan dengan menggunakan program *SPSS versi 26.0 for Windows* dengan tingkat signifikansi 5% ($p < 0,05$).



BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk menguji pengaruh pemberian serum kombinasi minyak argan dan minyak rosemary topikal terhadap kadar *C-reactive protein* (CRP) dan *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1) pada tikus Wistar model alopecia-like yang diinduksi fluconazole. Penelitian dilakukan di *Integrated Biomedical Laboratories* (IBL) Universitas Islam Sultan Agung Semarang pada bulan Juli-Agustus 2025. Total subjek yang digunakan dalam penelitian ini adalah 30 ekor tikus Wistar jantan, dengan usia 8-12 minggu dan berat badan 200-250 gram. Tikus dibagi menjadi enam kelompok, yaitu 2 kelompok kontrol dan 4 kelompok perlakuan yang diberikan serum minyak argan dan minyak rosemary. Kelompok 1 (K1) bertindak sebagai kontrol sehat, dimana tikus hanya dicukur dan dibilas dengan NaCl 0,9% tanpa perlakuan lebih lanjut. Kelompok 2 (K2) sebagai kontrol negative, tikus dicukur dan diinduksi fluconazole, lalu diberikan base serum topikal. Kelompok 3 (K3) diberikan minyak argan 3%, Kelompok 4 (K4) diberikan minyak rosemary 2%, Kelompok 5 (K5) diberikan kombinasi minyak argan 1,5% dan rosemary 1%, dan Kelompok 6 (K6) yang diberikan kombinasi minyak argan 3% dan rosemary 2%.

Induksi alopecia dilakukan dengan pemberian fluconazole secara oral dengan dosis 35 mg/kg/hari selama 14 hari berturut-turut. Setelah induksi, perlakuan serum minyak argan dan minyak rosemary diberikan secara topikal

pada kelompok perlakuan satu kali sehari selama 7 hari. Pengambilan sampel dilakukan pada hari ke-21 untuk pemeriksaan kadar CRP dan IGF-1 pada serum darah dan jaringan kulit tikus menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Metode ini digunakan untuk mengukur secara kuantitatif kadar CRP dan IGF-1 sebagai indikator inflamasi dan pertumbuhan sel folikel rambut. Validasi dilakukan untuk memastikan bahwa pengukuran tersebut akurat dan dapat menggambarkan kondisi fisiologis yang relevan pada model tikus.

5.1.1. Hasil Validasi Alopecia-like



Gambar 5.1. Validasi Makroskopis: A. Kulit punggung tikus sehat/normal, B. Kondisi kulit punggung setelah induksi fluconazole selama 14 hari

Fluconazole yang diberikan selama 14 hari menyebabkan gangguan pada kondisi kulit punggung tikus. Efek samping dari fluconazole dapat menghambat regenerasi folikel rambut dan mempengaruhi kesehatan kulit secara keseluruhan. Pada gambar 5.1, terlihat perbedaan yang jelas antara kondisi kulit punggung tikus sehat dibandingkan dengan kulit punggung tikus yang diinduksi fluconazole. Gambar 5.1A menggambarkan kondisi kulit punggung tikus dalam keadaan sehat dan normal, ditunjukkan dengan pertumbuhan rambut yang normal, tekstur kulit yang rata, dan warna yang seragam, tanpa

adanya tanda-tanda kerusakan pada folikel rambut. Rambut tumbuh secara merata, menunjukkan kondisi kulit yang sehat dan tidak terganggu oleh faktor eksternal atau pengaruh obat. Sebaliknya, gambar 5.1B menunjukkan perubahan signifikan pada kulit punggung tikus setelah perlakuan fluconazole selama 14 hari. Terjadi penipisan pada rambut yang tumbuh, dengan bercak-bercak yang menyerupai kondisi *alopecia-like*. Selain itu, warna kulit juga menjadi lebih pucat, menandakan adanya gangguan pada folikel rambut dan pertumbuhan rambut secara umum. Hal ini mencerminkan adanya dampak fluconazole yang menyebabkan gangguan pada pertumbuhan rambut atau bulu pada tikus.

Pemeriksaan mikroskopis juga dilakukan untuk menganalisis lebih mendalam kondisi jaringan kulit tikus. Pemeriksaan mikroskopis dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE) bertujuan untuk menilai perubahan morfologi pada tingkat seluler, khususnya pada kulit dan folikel rambut tikus yang terpapar fluconazole. Teknik pewarnaan ini memungkinkan pengamatan detail terhadap struktur sel dan jaringan, sehingga dapat diketahui apakah ada perubahan signifikan, seperti penipisan epidermis atau gangguan pada pertumbuhan rambut akibat pengobatan dengan fluconazole.

Pada gambar 5.2A, kulit tikus yang sehat menunjukkan lapisan epitel gepeng berlapis yang terstruktur dengan sangat rapi dan teratur, memberikan tampilan yang halus dan kokoh. Folikel rambut yang ada

pada kulit ini tetap utuh dan tersusun dengan baik, menandakan kondisi kulit yang sehat dan tidak mengalami gangguan. Semua struktur pada kulit terlihat sejajar, menunjukkan fungsi normal pada sistem jaringan kulit.



Gambar 5.2. Validasi Mikroskopis: A. Hasil pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE) tikus sehat, B. Hasil pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE) tikus yang diinduksi fluconazole. (Perbesaran 100x)

Sementara itu, pada gambar 5.2B, kerusakan pada struktur histologis kulit terlihat jelas dengan folikel rambut yang mengalami kerusakan dan penurunan jumlah yang aktif yang menunjukkan gangguan pada proses regenerasi rambut. Selain itu, lapisan epitel

terlihat lebih tipis dan tidak tersusun dengan rapat, yang mengindikasikan penurunan kualitas dan integritas jaringan kulit akibat induksi fluconazole. Perubahan yang terjadi pada bulu tikus tersebut mencirikan fenomena seperti alopecia, yang bisa disebabkan oleh gangguan pada folikel rambut.

Tabel 5.1. Hasil Pembacaan Pemeriksaan Folikel Rambut

Kelompok	Lapang Pandang Pembacaan 10x					Rata-rata
	I	II	III	IV	V	
Normal (n=1)	5	7	10	7	10	7,8
Fluconazole (n=1)	4	4	6	3	3	4,4

Tabel 5.1 menunjukkan jumlah folikel rambut pada dua kelompok, yaitu kelompok normal dan kelompok yang telah diinduksi fluconazole dengan lima lapang pandang pembacaan yang berbeda. Kelompok Normal menunjukkan nilai pembacaan berkisar antara 5 hingga 10 pada setiap lapang pandang, dengan rata-rata 7,8. Ini menunjukkan bahwa kulit dalam kondisi normal memiliki struktur yang cukup terjaga pada berbagai tingkat pembacaan folikel rambut.

Kelompok Fluconazole menunjukkan penurunan nilai pembacaan pada setiap lapang pandang. Nilai pembacaan berkisar antara 3 hingga 6, dengan rata-rata 4,4. Penurunan ini menunjukkan adanya kerusakan yang jelas pada struktur histologis kulit akibat induksi fluconazole, yang dapat dilihat dari penurunan jumlah pembacaan dibandingkan dengan kelompok normal. Kerusakan ini serupa dengan kondisi alopecia, yang ditandai dengan penurunan jumlah folikel rambut serta perubahan pada struktur epitel kulit. Hasil ini menunjukkan bahwa model

alopecia yang diinduksi fluconazole dalam penelitian ini terbukti valid untuk uji perlakuan. Penurunan jumlah folikel rambut yang signifikan pada kelompok fluconazole dibandingkan kontrol normal mendukung penggunaan model ini untuk menguji agen yang dapat merangsang pertumbuhan rambut.

5.1.2. Hasil Pemeriksaan Kadar CRP Kuantitatif pada Jaringan Kulit dan Serum

Tabel 5.2. Hasil Pemeriksaan Rata-rata Kadar CRP Kuantitatif pada Serum dan Jaringan Kulit

Kelompok	Tikus Sehat (K1)	Kontrol Negatif (K2)	Minyak Argan 3% (K3)	Minyak Rosemary 2% (K4)	Argan 1,5% + Rosemary 1% (K5)	Argan 3% + Rosemary 2% (K6)	<i>p value</i>
Kadar CRP Kuantitatif pada Serum (ng/mL) (n=5)							
Mean	2,76	3,20	2,64	2,54	2,30	1,64	
SD	0,18	0,24	0,40	0,15	0,33	0,17	
Shapiro-Wilk	0,254	0,563	0,227	0,492	0,182	0,314	
Levene Test							0,144
One-Way ANOVA							<0,001
Kadar CRP Kuantitatif pada Jaringan Kulit (ng/mL) (n=2)							
Mean	6,95	7,30	7,25	5,25	5,65	6,70	
SD	0,21	0,99	0,49	1,48	0,92	0,57	
Keterangan:							
Shapiro-Wilk = Distribusi normal ($p > 0,05$)							
Levene Test = Data homogen ($p > 0,05$)							
One-Way ANOVA = Terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($p < 0,05$)							

Kadar CRP kuantitatif ditampilkan pada Tabel 5.2. Kadar CRP terendah ditemukan pada Kelompok K6 (Minyak Argan + Rosemary 3% + 2%) dengan nilai $1,64 \pm 0,17$ ng/mL, diikuti oleh kelompok K5 (Minyak Argan + Rosemary 1% + 2%) dan K4 (Minyak Rosemary 2%) dengan kadar CRP berturut-turut adalah $2,30 \pm 0,16$ ng/mL dan $2,54 \pm 0,33$ ng/mL. Kelompok K3 (Minyak Argan 3%) memiliki kadar CRP $2,64 \pm 0,40$ ng/mL yang mendekati Kelompok K1 (Tikus Sehat), yaitu

$2,76 \pm 0,18$ ng/mL. Kelompok K2 (Kontrol Negatif), kelompok tikus yang diinduksi fluconazole dan hanya dibilas dengan NaCl 0,9%, menunjukkan kadar CRP tertinggi dengan nilai $3,20 \pm 0,24$ ng/mL dengan kelompok perlakuan.

Hasil uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa data pada seluruh kelompok memiliki distribusi normal dengan nilai $p > 0,05$, yang mengindikasikan bahwa data dapat dianalisis menggunakan metode statistik parametrik. Selanjutnya, uji *Levene* menunjukkan bahwa varians antar kelompok adalah homogen dengan nilai $p > 0,05$, yang berarti variasi dalam data antar kelompok tidak berbeda secara signifikan dan memenuhi asumsi untuk melanjutkan analisis dengan *One-Way ANOVA*.

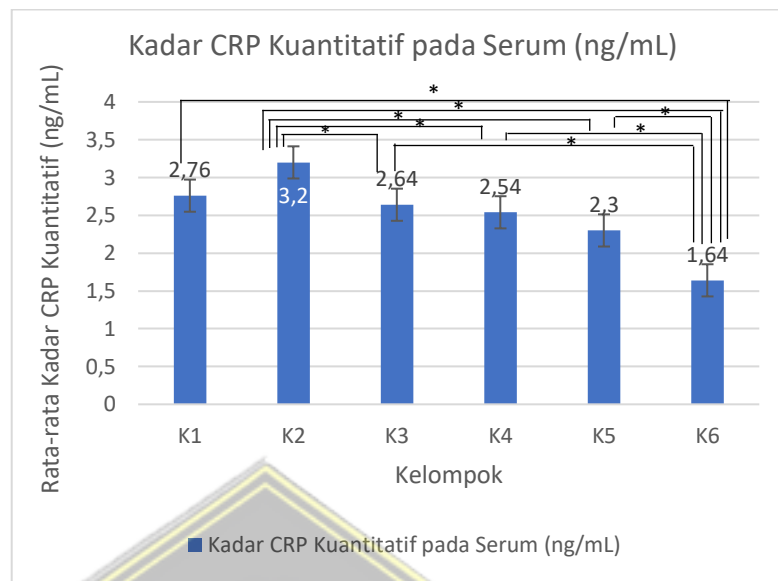
Hasil dari *One-Way ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antar kelompok dengan nilai $p < 0,05$. Hal ini mengindikasikan bahwa perlakuan dengan minyak argan, rosemary, dan kombinasi keduanya berpengaruh terhadap penurunan kadar CRP pada tikus. Adanya perbedaan signifikan ini menunjukkan bahwa setidaknya satu kelompok perlakuan memiliki perbedaan yang nyata dibandingkan dengan kelompok kontrol atau perlakuan lainnya. Untuk mengetahui perbedaan spesifik antar kelompok, analisis lanjutan dengan uji *Tukey HSD* akan dilakukan. Uji ini akan mengidentifikasi kelompok mana yang memiliki perbedaan signifikan dalam kadar CRP dan menunjukkan perlakuan yang paling efektif menurunkan kadar CRP pada tikus.

Tabel 5.3. Hasil Uji Post Hoc Tukey terhadap Rata-rata Kadar CRP Serum

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6
K1	-	0,122	0,977	0,767	0,097	<0,001*
K2		-	0,027*	0,006*	<0,001*	<0,001*
K3			-	0,990	0,345	<0,001*
K4				-	0,699	<0,001*
K5					-	0,006*
K6						-

Keterangan: *Bermakna $p < 0,05$

Berdasarkan hasil uji *Post Hoc Tukey*, kelompok K2 dan K6 menunjukkan perbedaan signifikan dengan semua kelompok lainnya. Kelompok K2, yang diinduksi fluconazole dan diberi base serum, memperlihatkan perbedaan yang jelas dalam kadar CRP dibandingkan dengan kelompok lainnya. Begitu juga dengan kelompok K6, yang mendapatkan perlakuan dengan kombinasi minyak argan 3% dan rosemary 2%, menunjukkan perbedaan signifikan dengan seluruh kelompok lainnya. Dengan demikian, baik kelompok K2 maupun K6 memiliki pengaruh signifikan terhadap kadar CRP, yang membedakannya dari kelompok-kelompok lain yang tidak menunjukkan perbedaan signifikan.



Gambar 5.3. Grafik Kadar CRP Kuantitatif pada tiap kelompok

Hasil pengujian kadar CRP kuantitatif juga dilakukan pada jaringan kulit yang menunjukkan nilai relatif seragam di antara semua kelompok. Berdasarkan data yang diperoleh, kelompok K1 hingga K6 memiliki nilai rata-rata yang tidak menunjukkan perbedaan signifikan. Kadar CRP pada jaringan kulit berkisar antara 5,25 ng/mL hingga 7,30 ng/mL, dengan standar deviasi (SD) yang juga menunjukkan variasi yang tidak terlalu besar di setiap kelompok. Meskipun ada sedikit perbedaan antar kelompok, hasil ini tidak terlalu menunjukkan perbedaan yang ditemukan pada kadar CRP serum darah. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun perlakuan yang berbeda diberikan, kadar CRP pada jaringan kulit tidak mengalami perubahan yang signifikan seperti yang terjadi pada serum, sehingga menunjukkan respons yang lebih konsisten pada jaringan kulit dibandingkan dengan darah.

5.1.3. Hasil Pemeriksaan Kadar IGF-1 pada Jaringan Kulit

Tabel 5.4. Hasil Pemeriksaan Rata-rata Kadar IGF-1 pada Jaringan Kulit

Kelompok	Tikus Sehat (K1)	Kontrol Negatif (K2)	Minyak Argan 3% (K3)	Minyak Rosemary 2% (K4)	Argan 1,5% + Rosemary 1% (K5)	Argan 3% + Rosemary 2% (K6)	<i>P value</i>
Kadar IGF-1 (ng/mL)							
Mean	252,30	282,10	244,52	260,50	245,34	269,50	
SD	17,09	12,36	17,40	14,17	25,33	14,13	
<i>Shapiro-Wilk</i>	0,571	0,112	0,069	0,788	0,654	0,996	
<i>Levene Test</i>							0,516
<i>One-Way ANOVA</i>							0,014

Keterangan:

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

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

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

Hasil pengujian kadar IGF-1 menunjukkan variasi yang jelas di antara kelompok-kelompok yang diuji. Kelompok K2 memiliki kadar IGF-1 tertinggi dengan nilai rata-rata $282,10 \pm 12,36$ ng/mL, diikuti oleh K6 dengan $269,50 \pm 14,13$ ng/mL, K4 dengan $260,50 \pm 14,17$ ng/mL, dan K1 dengan $252,30 \pm 17,09$ ng/mL. Kelompok K5 menunjukkan kadar IGF-1 rata-rata $245,34 \pm 25,33$ ng/mL, sementara kelompok K3 memiliki kadar IGF-1 terendah, yaitu $244,52 \pm 17,40$ ng/mL.

Hasil uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa data pada semua kelompok berdistribusi normal ($p > 0,05$). Uji *Levene* menunjukkan bahwa varians antar kelompok homogen, dengan nilai p sebesar 0,516. Hal ini menunjukkan bahwa asumsi homogenitas varians terpenuhi dan dapat dilakukan analisis lebih lanjut dengan *One-Way ANOVA*. Berdasarkan hasil uji *One-Way ANOVA* yang menunjukkan perbedaan signifikan ($p = 0,014$), analisis lanjutan menggunakan uji

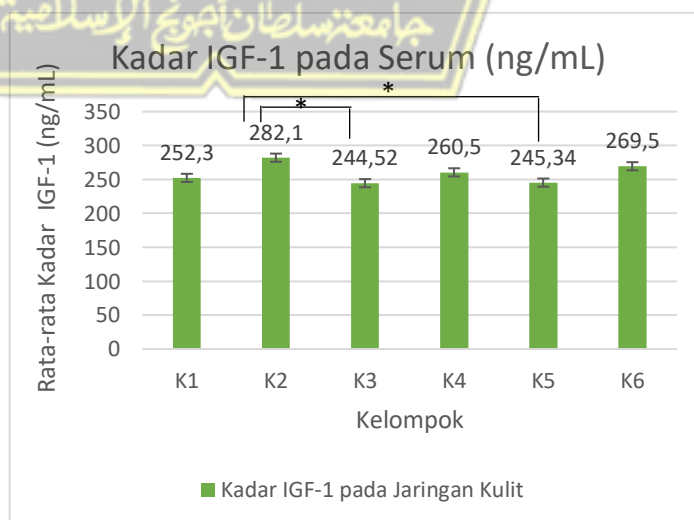
Tukey akan dilakukan untuk mengidentifikasi kelompok mana saja yang berbeda secara signifikan.

Tabel 5.5. Hasil Uji Post Hoc Tukey terhadap Rata-rata Kadar IGF-1

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6
K1	-	0,106	0,979	0,973	0,987	0,622
K2		-	0,023*	0,383	0,027*	0,854
K3			-	0,690	1,000	0,238
K4				-	0,734	0,960
K5					-	0,269
K6						-

Keterangan: *Bermakna $p < 0,05$

Hasil uji *Post Hoc Tukey* (Tabel 5.5) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan antara kelompok K2 dan K3 dengan nilai p sebesar 0,023, serta antara kelompok K2 dan K5 dengan nilai p sebesar 0,027. Hal ini mengindikasikan bahwa kadar IGF-1 pada kelompok-kelompok tersebut berbeda signifikan. Perbedaan signifikan ini menunjukkan bahwa perlakuan yang diterima oleh kelompok K2 memberikan pengaruh yang lebih besar terhadap kadar IGF-1 jika dibandingkan dengan kelompok K3 dan K5.



Gambar 5.4. Grafik Kadar IGF-1 pada tiap kelompok

5.2. Pembahasan

Fluconazole adalah obat antijamur golongan triazol yang sering digunakan dalam pengobatan infeksi jamur sistemik dan superfisial. Namun, penggunaan jangka panjang, terutama dengan dosis tinggi (≥ 400 mg/hari), telah dikaitkan dengan efek samping berupa alopecia reversibel. Dalam penelitian ini, fluconazole digunakan sebagai induksi untuk mempelajari efeknya terhadap kadar IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) dan CRP (*C-Reactive Protein*) pada tikus. Pemilihan fluconazole sebagai induksi didasarkan pada bukti klinis dan eksperimen yang menunjukkan bahwa obat ini dapat menyebabkan perubahan pada siklus rambut, khususnya dengan memicu telogen effluvium, yaitu fase istirahat dini pada folikel rambut yang menyebabkan kerontokan rambut.⁴⁶

Mekanisme pasti fluconazole dalam menyebabkan alopecia masih belum sepenuhnya dipahami, namun beberapa penelitian mengungkapkan bahwa fluconazole dapat memengaruhi metabolisme retinoid dalam tubuh, yang memiliki peran penting dalam regulasi pertumbuhan rambut. Salah satu mekanisme yang mungkin terjadi adalah penghambatan enzim CYP26A1, yang bertanggung jawab untuk metabolisme asam retinoat, salah satu bentuk aktif dari vitamin A. Asam retinoat berperan penting dalam mengatur siklus pertumbuhan rambut dengan memengaruhi fase-fase dalam siklus rambut, yaitu fase anagen (pertumbuhan), catagen (degenerasi), dan telogen (istirahat). Penghambatan aktivitas enzim CYP26A1 oleh fluconazole dapat menyebabkan peningkatan kadar asam retinoat dalam tubuh, yang mengganggu

keseimbangan regulasi siklus rambut, sehingga mempercepat transisi rambut ke fase telogen, yang berujung pada kerontokan rambut.^{46,47}

Fluconazole juga dapat memengaruhi ekspresi gen yang terlibat dalam siklus rambut. Penurunan ekspresi reseptor asam retinoat ($RAR\beta$) pada folikel rambut dapat terjadi akibat pemberian fluconazole, yang berkontribusi pada gangguan transisi fase pertumbuhan rambut.⁴⁶ $RAR\beta$ memiliki peran penting dalam pengaturan pertumbuhan rambut, dan penurunan ekspresi reseptor ini dapat mengganggu proses transisi dari fase anagen ke fase catagen dan telogen.⁴⁸ Hal ini dapat menyebabkan folikel rambut memasuki fase istirahat lebih awal dari seharusnya, yang pada akhirnya menyebabkan terjadinya telogen effluvium, suatu kondisi kerontokan rambut yang bersifat sementara.

Tikus yang diinduksi fluconazole selama 14 hari menunjukkan penurunan jumlah rambut pada area kulit yang terpapar fluconazole. Perubahan yang jelas terlihat pada tekstur dan kepadatan rambut ini menunjukkan bahwa fluconazole mengganggu proses regenerasi rambut dan mengakibatkan percepatan transisi rambut ke fase telogen, yang menyebabkan kerontokan rambut.

Hasil pemeriksaan histopatologi mikroskopis menunjukkan adanya kerusakan pada struktur histologis kulit tikus yang diinduksi fluconazole. Terdapat kerusakan pada folikel rambut, yang terlihat dengan penurunan jumlah folikel rambut yang aktif. Selain itu, lapisan epitel pada kulit terlihat lebih tipis dan tidak tersusun rapat, yang mengindikasikan gangguan pada integritas struktural kulit akibat pengaruh fluconazole. Kerusakan ini

menunjukkan bahwa fluconazole dapat mengganggu proses regenerasi dan pemeliharaan folikel rambut serta lapisan epitel kulit.

Hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kulit normal dan kulit yang diinduksi fluconazole. Pada kulit normal, nilai pembacaan histopatologi menunjukkan rata-rata 7,8, yang mengindikasikan struktur kulit yang utuh dengan folikel rambut yang sehat dan lapisan epitel yang tersusun rapat. Sebaliknya, pada kulit yang diinduksi fluconazole, rata-rata pembacaan histopatologi menurun menjadi 4,4, yang menunjukkan adanya kerusakan pada struktur kulit. Penurunan nilai ini mengindikasikan kerusakan pada folikel rambut, penipisan lapisan epitel, dan ketidakteraturan dalam susunan sel-sel kulit. Perbedaan signifikan ini menggambarkan dampak buruk fluconazole terhadap integritas kulit, yang dapat mengganggu regenerasi dan pemeliharaan folikel rambut serta kesehatan kulit secara keseluruhan.

Hasil pemeriksaan mikroskopis menunjukkan adanya kerusakan pada struktur kulit yang diinduksi fluconazole, termasuk kerusakan folikel rambut dan penipisan lapisan epitel. Kerusakan-kerusakan ini dapat memicu reaksi peradangan dalam tubuh. Salah satu indikator yang umum digunakan untuk mengukur tingkat peradangan adalah CRP. CRP adalah protein yang diproduksi oleh hati sebagai respons terhadap peradangan, dan kadar CRP dalam darah akan meningkat ketika tubuh mengalami infeksi atau peradangan. Fungsi utama CRP adalah untuk membantu sistem kekebalan tubuh dalam melawan

infeksi dan memperbaiki jaringan yang rusak, dengan cara mengikat patogen dan memfasilitasi proses inflamasi.⁴⁹

CRP dapat ditemukan baik dalam serum darah maupun dalam jaringan tubuh, dan keduanya memberikan informasi yang penting terkait tingkat peradangan.⁵⁰ CRP dalam serum sering digunakan sebagai indikator umum untuk menilai adanya peradangan sistemik atau infeksi, sedangkan kadar CRP pada jaringan memberikan gambaran yang lebih spesifik mengenai peradangan lokal yang terjadi pada area tertentu, seperti kulit yang terpapar fluconazole dalam penelitian ini. Kadar CRP yang lebih tinggi dalam serum dapat mencerminkan respons peradangan sistemik, sedangkan kadar CRP pada jaringan lebih menggambarkan peradangan yang terjadi langsung pada jaringan yang terdampak.

Hasil pemeriksaan CRP kuantitatif pada jaringan kulit menunjukkan nilai yang tidak jauh berbeda antar kelompok perlakuan, yang mengindikasikan bahwa meskipun terdapat kerusakan struktural pada kulit yang diinduksi fluconazole, peradangan lokal pada jaringan kulit tidak menunjukkan variasi yang signifikan antara kelompok-kelompok tersebut. Hal ini berbeda dengan hasil yang diperoleh dari pemeriksaan kadar CRP serum, yang menunjukkan perbedaan tidak signifikan pada K1, K2, K4, dan K5 namun kelompok K6 berbeda signifikan dengan seluruh kelompok. Hasil uji post hoc Tukey menunjukkan bahwa Kelompok K2 yang diinduksi fluconazole dan diberi base serum topikal menunjukkan perbedaan signifikan terhadap K3, K4, K5, dan K6. Penurunan kadar CRP serum pada kelompok perlakuan tertentu, seperti

pada kelompok yang menerima minyak argan dan rosemary, menunjukkan adanya respons peradangan yang lebih rendah, yang mungkin tidak tercermin sejelas itu pada jaringan kulit. Dengan demikian, meskipun peradangan pada jaringan kulit dapat terdeteksi, respons inflamasi sistemik yang tercermin dalam serum memberikan gambaran yang lebih jelas tentang efek perlakuan terhadap keseluruhan sistem tubuh.⁵¹

Kelompok yang menerima perlakuan dengan kombinasi argan 3% + rosemary 2% menunjukkan penurunan kadar CRP yang paling signifikan dibandingkan kelompok lainnya. Penurunan ini terkait dengan sifat antiinflamasi dari kedua bahan aktif tersebut. Minyak argan mengandung asam lemak esensial seperti asam linoleat, yang berfungsi mengurangi peradangan, sementara rosemary mengandung senyawa seperti asam rosmarinat dan carnosol yang juga memiliki efek antiinflamasi kuat.

Asam linoleat dalam minyak argan dapat mengatur respons inflamasi dengan memodulasi jalur NF- κ B. Jalur ini, yang berperan dalam pengaturan ekspresi gen proinflamasi seperti COX-2 dan TNF- α , dapat mempengaruhi produksi mediator inflamasi dan CRP. Penghambatan NF- κ B oleh minyak argan mengurangi ekspresi mediator inflamasi, yang kemungkinan juga akan menurunkan produksi CRP dalam tubuh. Dengan mengurangi ekspresi gen yang terkait dengan peradangan, minyak argan dapat membantu mengendalikan kadar CRP yang tinggi, yang sering kali menunjukkan adanya inflamasi sistemik.⁵²

Komponen bioaktif lainnya dalam minyak argan, seperti γ -tokoferol dan fitosterol, dapat meningkatkan aktivitas antioksidan melalui jalur Nrf2, yang berperan dalam melindungi sel tubuh dari stres oksidatif yang dapat memperburuk peradangan.⁵² Mengurangi stres oksidatif dapat berkontribusi pada pengurangan peradangan sistemik, yang pada akhirnya dapat berdampak pada penurunan kadar CRP.

Rosemary mengandung senyawa bioaktif seperti asam rosmarinat dan carnosol yang memiliki efek antiinflamasi melalui beberapa mekanisme. Asam rosmarinat menghambat produksi nitrat oksida (NO) dan siklooksigenase-2 (COX-2), yang merupakan enzim utama dalam sintesis prostaglandin dan mediator inflamasi lainnya. Asam rosmarinat juga menghambat produksi interleukin-1 β (IL-1 β), yang berperan dalam proses peradangan. Carnosol, senyawa lain dalam rosemary, juga menunjukkan aktivitas antiinflamasi dengan mengurangi produksi oksidatif dan menurunkan tingkat inflamasi melalui penghambatan jalur NF- κ B, yang merupakan jalur utama dalam regulasi inflamasi dan respons imun.⁵³ Kombinasi keduanya terbukti efektif dalam mengurangi respon peradangan akibat induksi fluconazole, yang tercermin dalam penurunan kadar CRP. Gabungan kedua minyak ini memberikan efek sinergis dalam meredakan peradangan, baik pada level lokal di kulit maupun pada peradangan sistemik, dengan mengurangi produksi sitokin inflamasi dan menurunkan kadar CRP.

Kelompok yang menerima perlakuan argan 1,5% + rosemary 1% menunjukkan hasil yang juga baik dalam hal penurunan kadar CRP, meskipun

tidak serendah kelompok yang menerima kombinasi argan 3% + rosemary 2%. Kadar CRP pada kelompok ini tetap lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan tunggal, hal ini memperkuat pemahaman bahwa meskipun pada dosis yang lebih rendah kombinasi minyak argan dan rosemary tetap efektif dalam mengurangi inflamasi.

Dosis yang lebih tinggi dari kombinasi argan dan rosemary memberikan efek antiinflamasi yang lebih signifikan, yang tercermin dalam penurunan kadar CRP yang lebih besar. Hal ini menunjukkan adanya kemungkinan kombinasi minyak argan dan minyak rosemary bersifat dosis-dependen, di mana peningkatan dosis akan menghasilkan efek yang lebih besar dalam mengurangi peradangan.⁵⁴

Hasil pengukuran kadar CRP menunjukkan kelompok perlakuan dengan minyak argan 2% memiliki kadar CRP terendah setelah kelompok kombinasi minyak argan dan rosemary. Hal ini mengindikasikan bahwa minyak argan memiliki efek antiinflamasi dalam mengurangi peradangan sistemik, sebagaimana tercermin pada penurunan kadar CRP. Sedangkan kelompok dengan perlakuan rosemary 2% menunjukkan kadar CRP paling rendah diantara seluruh kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa rosemary, meskipun memiliki potensi antiinflamasi yang kuat, tidak seefektif minyak argan dalam menurunkan kadar CRP.

Hasil uji *post-hoc Tukey* menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan base serum dan kelompok kombinasi argan 3% dan rosemary 2% memiliki perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan semua

kelompok lainnya. Hal ini mengindikasikan bahwa kedua kelompok tersebut menunjukkan respons yang berbeda terhadap perlakuan yang diberikan, baik dalam hal pengurangan kadar CRP maupun respon peradangan.

Kelompok K2, yang hanya diberikan base serum sebagai kontrol negatif menunjukkan kadar CRP yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya yang mengindikasikan adanya peradangan. Pemberian base serum pada kelompok ini tidak cukup untuk mengatasi efek inflamasi yang diinduksi fluconazole. Hasil uji post-hoc Tukey memperkuat bahwa kelompok ini berbeda secara signifikan dengan kelompok perlakuan yang diberikan senyawa aktif.⁵⁵

Kelompok K6 yang menerima kombinasi minyak argan 3% dan rosemary 2% menunjukkan hasil yang signifikan dibandingkan dengan kelompok lainnya. Kombinasi kedua bahan ini, yang masing-masing memiliki sifat antiinflamasi yang kuat, menunjukkan kemampuan yang lebih baik dalam menurunkan kadar CRP dan mengurangi peradangan. Pengurangan signifikan pada CRP pada kelompok K6 mengindikasikan bahwa kombinasi argan dan rosemary memberikan efek sinergis yang lebih efektif daripada perlakuan tunggal atau kontrol lainnya.

Pembahasan mengenai kadar CRP yang mencerminkan respons peradangan tubuh akibat induksi fluconazole perlu dilengkapi dengan analisis kadar IGF-1, yang penting dalam proses pemulihan dan pertumbuhan jaringan. IGF-1 berperan penting dalam regulasi siklus rambut, terutama dalam fase anagen, dengan mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi sel folikel rambut.

IGF-1 bekerja melalui jalur sinyal yang melibatkan reseptor IGF-1 (IGF-1R), yang mengaktifkan berbagai jalur downstream seperti PI3K/AKT dan MAPK, berkontribusi pada pertumbuhan dan pemeliharaan folikel rambut.⁵⁶ Penurunan kadar IGF-1 telah dikaitkan dengan gangguan dalam siklus rambut, termasuk transisi prematur ke fase catagen dan telogen, serta penurunan regenerasi folikel rambut.⁵⁷ Sebaliknya, peningkatan kadar IGF-1 dapat memperpanjang fase anagen dan meningkatkan pertumbuhan rambut.

Kelompok K2, yang hanya diberikan base serum, menunjukkan kadar IGF-1 tertinggi di antara semua kelompok perlakuan. Hal ini mungkin disebabkan oleh keberadaan komponen dalam base serum yang mendukung produksi IGF-1 secara alami dalam tubuh. Base serum, yang umumnya mengandung bahan dasar yang dapat mendukung fungsi seluler dan jaringan, dapat memberikan lingkungan yang optimal bagi produksi IGF-1. Keberadaan komponen seperti vitamin, mineral, dan asam amino dalam base serum dapat memfasilitasi proses metabolisme dan sintesis protein, termasuk IGF-1.

Kelompok yang menerima kombinasi minyak argan 3% dan rosemary 2% menunjukkan kadar IGF-1 tertinggi setelah kelompok K2. Kombinasi ini dapat meningkatkan produksi IGF-1 melalui mekanisme sinergis. Asam lemak esensial, tokoferol, dan fitosterol yang terkandung dalam minyak argan dapat memodulasi jalur sinyal inflamasi dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, yang berkontribusi pada peningkatan kadar IGF-1. Minyak argan mengandung asam oleat (43–49%) dan asam linoleat (29–37%), yang memiliki sifat antiinflamasi dan berkontribusi pada kesehatan kulit dan rambut.⁵⁸

Sedangkan, rosemary diketahui memiliki sifat antiinflamasi dan dapat meningkatkan sirkulasi darah ke kulit kepala, yang juga dapat merangsang produksi IGF-1.⁵⁹

Secara statistik, kadar IGF pada K3, K4, K5, dan K6 lebih menurun dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Namun keterbatasan dibuktikan dengan gambar makroskopis digital yang menunjukkan adanya perbaikan pertumbuhan rambut pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan minyak argan dan rosemary. Pada hari pertama, tidak terlihat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kontrol positif dengan kondisi rambut yang relatif sama, yaitu minim pertumbuhan. Pada hari ketiga setelah pemberian perlakuan, mulai terlihat adanya tanda-tanda pertumbuhan rambut yang lebih baik pada kelompok yang diberi perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Pertumbuhan rambut yang lebih tebal dan kuat mulai terlihat pada sebagian area kulit tikus yang sebelumnya tipis pada kelompok perlakuan. Sedangkan kelompok kontrol negatif menunjukkan hasil yang lebih lambat dengan pertumbuhan yang sedikit lebih baik daripada hari pertama.

Pada hari ke-14, kelompok yang mendapatkan perlakuan menunjukkan hasil pertumbuhan rambut yang lebih banyak dan lebih merata di seluruh area yang dirawat. Selain itu, bercak-bercak yang merupakan ciri alopecia dan sebelumnya terlihat pada kelompok perlakuan sudah tidak terlihat lagi. Sedangkan, bercak alopecia pada kelompok kontrol negatif masih terlihat samar dengan tanda-tanda pertumbuhan rambut yang lebih minim.

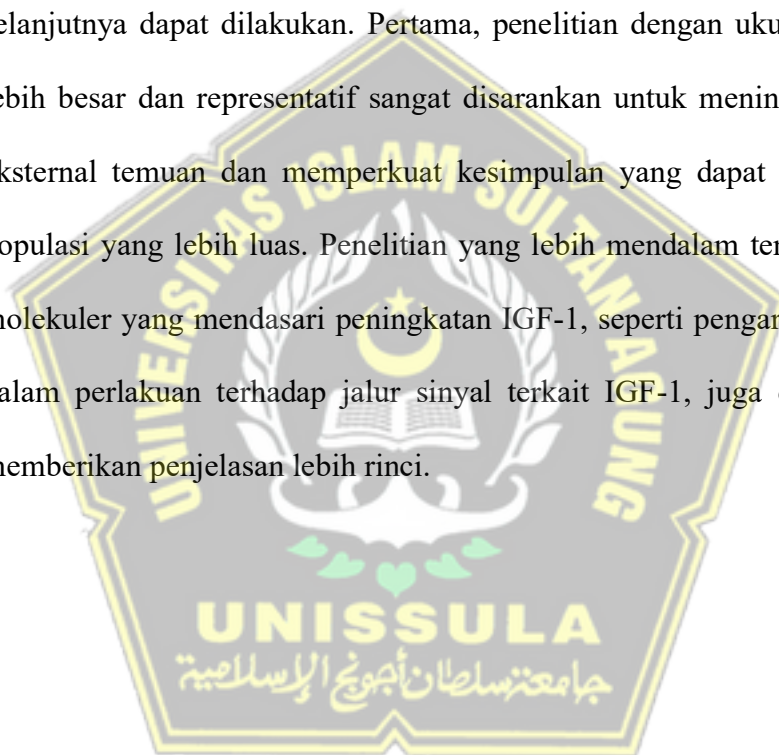
Terdapat beberapa jalur pertumbuhan rambut selain IGF-1 yang dapat dipengaruhi oleh minyak argan dan rosemary dalam merangsang pertumbuhan rambut. Beberapa jalur tersebut melibatkan faktor-faktor pertumbuhan dan proses biologis lain yang memengaruhi kesehatan dan regenerasi folikel rambut. Minyak rosemary dapat meningkatkan ekspresi VEGF di kulit kepala, yang memperbaiki aliran darah dan suplai nutrisi ke folikel rambut.⁶⁰ Hal ini mendukung proses regenerasi folikel dan pertumbuhan rambut yang lebih sehat. Selain itu, keduanya juga dapat merangsang ekspresi PDGF, yang meningkatkan pembentukan pembuluh darah baru di sekitar folikel rambut. Hal ini mempercepat fase anagen dan mendukung regenerasi folikel rambut yang lemah atau rusak.⁶¹

Minyak rosemary juga berperan dalam mengurangi peradangan pada kulit kepala, menciptakan lingkungan yang lebih sehat bagi folikel rambut. TGF- β berperan dalam mengatur siklus pertumbuhan rambut dengan menghambat fase anagen dan mempercepat fase telogen. Rosemary dapat menurunkan aktivitas TGF- β yang berlebihan, memperpanjang fase pertumbuhan rambut. Minyak argan, dengan sifat anti-inflamasi, membantu mengatur TGF- β , mengurangi kerontokan, dan mendukung fase pertumbuhan rambut yang lebih lama.⁶¹

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Pertama, ukuran sampel yang terbatas dapat mempengaruhi generalisasi hasil temuan ke populasi yang lebih luas.⁶² Sebagian kelompok dalam penelitian ini hanya terdiri dari sejumlah kecil individu, yang dapat memengaruhi keakuratan

dan kekuatan statistik dari hasil yang diperoleh. Kedua, durasi penelitian yang terbatas mungkin tidak cukup untuk menilai efek jangka panjang dari perlakuan yang diberikan. Beberapa efek, seperti perubahan kadar IGF-1 atau perbaikan jaringan yang lebih mendalam, mungkin baru terlihat setelah periode waktu yang lebih lama.

Berdasarkan keterbatasan yang ada, beberapa saran untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan. Pertama, penelitian dengan ukuran sampel yang lebih besar dan representatif sangat disarankan untuk meningkatkan validitas eksternal temuan dan memperkuat kesimpulan yang dapat digeneralisasi ke populasi yang lebih luas. Penelitian yang lebih mendalam tentang mekanisme molekuler yang mendasari peningkatan IGF-1, seperti pengaruh senyawa aktif dalam perlakuan terhadap jalur sinyal terkait IGF-1, juga diperlukan untuk memberikan penjelasan lebih rinci.



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

1. Terdapat pengaruh signifikan pemberian serum kombinasi minyak argan dan minyak rosemary topikal pada tikus Wistar model *alopecia-like* yang diinduksi fluconazole berpengaruh terhadap kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Insulin-Like Growth Factor (IGF-1).
2. Terdapat perbedaan pengaruh dosis minyak argan 1,5% dan minyak rosemary 1% dengan dosis minyak argan 3% dan minyak rosemary 2% terhadap Kadar CRP dan IGF-1.
3. Dosis minyak argan 3% dan minyak rosemary 2% menghasilkan penurunan kadar CRP yang lebih signifikan dan peningkatan kadar IGF-1 yang lebih baik dibandingkan dengan dosis minyak argan 1,5% dan minyak rosemary 1%.

6.2. Saran

1. Melakukan penelitian lebih lanjut dengan pengamatan jangka panjang untuk mengevaluasi efek berkelanjutan dari pemberian serum kombinasi minyak argan dan rosemary terhadap perbaikan kondisi folikel rambut.
2. Memperbesar sampel untuk memperoleh hasil yang lebih stabil dan mengurangi bias yang mungkin terjadi akibat ukuran sampel yang kecil.

3. Memperluas studi dengan mengevaluasi efek senyawa aktif terhadap jalur sinyal lain yang berinteraksi dengan CRP dan IGF-1, guna mendapatkan pemahaman yang lebih komprehensif tentang regulasi CRP dan IGF-1.



DAFTAR PUSTAKA

1. Bahashwan E, Alshehri M. Insights into Alopecia Areata: A Systematic Review of Prevalence, Pathogenesis, and Psychological Consequences. *Open Dermatol J*. 2024 Apr 18;18(1).
2. Hamam M, Yasien H, Mahmoud S, Elsherif SabreenAA. Role of insulin-like growth factor-1 receptor in female androgenetic alopecia. *Menoufia Medical Journal*. 2020;33(1):253.
3. Serrafi A, Chegdani F, Bennis F, Kepinska M. The Importance of Argan Oil in Medicine and Cosmetology. Vol. 16, *Nutrients* . Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
4. Rubaian NFB, Alzamami HFA, Amir BA. An Overview of Commonly Used Natural Alternatives for the Treatment of Androgenetic Alopecia, with Special Emphasis on Rosemary Oil. Vol. 17, *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* . Dove Medical Press Ltd; 2024. p. 2495–503.
5. Attiyah S. Chronic sleep deprivation, noise and high fat diet markedly induce C-reactive protein level in mice model [Internet]. Vol. 11, Full Length Research Article *Advancements in Life Sciences-International Quarterly Journal of Biological Sciences Advancements in Life Sciences* | www.als-journal.com. 2024. Available from: www.als-journal.com
6. Li J, Yang Z, Li Z, Gu L, Wang Y, Sung C. Exogenous IGF-1 promotes hair growth by stimulating cell proliferation and down regulating TGF- β 1 in C57BL/6 mice in vivo. *Growth Hormone and IGF Research*. 2014;24(2–3):89–94.
7. Shichang L, Jufang Z, Xiangying Y, Yali W, Li N. Self-management in the post-hair transplantation recovery period among patients with androgenetic alopecia: A qualitative study. *Int J Nurs Stud Adv*. 2024 Dec 1;7.
8. Lee HH, Gwillim E, Patel KR, Hua T, Rastogi S, Ibler E, et al. Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis, and universalis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Mar 1;82(3):675–82.

9. Simakou T, Butcher JP, Reid S, Henriquez FL. Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition. Vol. 98, Journal of Autoimmunity. Academic Press; 2019. p. 74–85.
10. Thompson JM, Park MK, Qureshi AA, Cho E. Race and Alopecia Areata amongst US Women. Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. 2018 Jan 1;19(1):S47–50.
11. Anzai A, Wang EHC, Lee EY, Aoki V, Christiano AM. Pathomechanisms of immune-mediated alopecia. Vol. 31, International Immunology. Oxford University Press; 2019. p. 439–47.
12. Instructor T. Hair Growth Promotion of Argan Oil (*Argania Spinosa* Skeels) Nanoemulsion Hair Tonic Preparation With Mice (*Mus Musculus*).
13. Abd M, Al-Ghorafi H, Alburyhi MM. EFFECT OF ROSEMARY AND MYRTUS EXTRACTS COMBINATION ON ANDROGENETIC ALOPECIA: A COMPARATIVE STUDY WITH MINOXIDIL" [Internet]. Vol. 10, European Journal of Pharmaceutical and Medical Research www.ejpmr.com | . 2023. Available from: www.ejpmr.com
14. Panchaprateep R, Asawanonda P. Insulin-like growth factor-1: Roles in androgenetic alopecia. *Exp Dermatol*. 2014;23(3):216–8.
15. Abdelneam AI, Al-Dhubaibi MS, Bahaj SS, Mohammed GF, Alantry AK, Atef LM. C-reactive protein as a novel biomarker for vitamin D deficiency in alopecia areata. *Skin Research and Technology*. 2024 Mar 1;30(3).
16. Thompson GR, Krois CR, Affolter VK, Everett AD, Katarina Varjonen E, Sharon VR, et al. Examination of fluconazole-induced alopecia in an animal model and human cohort. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Feb 1;63(2).
17. Azizi SE, Dalli M, Roubi M, Moon S, Berrichi A, Maleb A, et al. Insights on Phytochemistry and Pharmacological Properties of *Argania spinosa* L. Skeels: A Comprehensive Review. *ACS Omega*. American Chemical Society; 2024.
18. Khalil DY, Hassan OM. Anti-inflammatory and Antioxidant Activity of Rosemary Essential Oil. *Journal of Angiotherapy*. 2024;8(4).

19. 30.Rosemary oil vs minoxidil research.
20. Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A, Cipolla G, Moro E, Crema F. Effects of experimental colitis in rats on incretin levels, inflammatory markers, and enteric neuronal function. *Archives of Medical Science*. 2021;17(4):1087–92.
21. Purba HHS, Yasmon A. Potential biomarkers of IFN- γ , IL-2 and CXCL9 for diagnosis of Q fever disease. *Indonesian Journal of Biomedicine and Clinical Sciences*. 2024 Apr 24;56(2).
22. Pathak A, Agrawal A. Evolution of C-reactive protein. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
23. Watanabe S, Amiya E, Watanabe M, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, et al. Elevated C-reactive protein levels and enhanced high frequency vasomotion in patients with ischemic heart disease during brachial flow-mediated dilation. *PLoS One*. 2014 Oct 9;9(10).
24. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
25. Bailes J, Soloviev M. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and its monitoring in medical diagnostic and in sports. Vol. 11, *Biomolecules*. MDPI AG; 2021. p. 1–15.
26. Rajabi F, Drake LA, Senna MM, Rezaei N. Alopecia areata: a review of disease pathogenesis. Vol. 179, *British Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 1033–48.
27. Benaouf Z, Kechairi R, Djorf O, Kies ML. Fruiting and Productivity of the Argan (*Argania spinosa*) Tree and Evaluation of the Nutritional Value of Its Early and Late Fruits from Western Algeria. *International Journal of Fruit Science*. 2023;23(1):151–64.
28. Martinos K, Konstantinos MARTINOS H, Skoufogianni E, Danalatos NG. GROWTH AND PRODUCTIVITY OF *Rosmarinus officinalis* L. AS AFFECTED BY IRRIGATION AND NITROGEN FERTILIZATION IN CENTRAL GREECE: FIRST YEAR (ESTABLISHMENT) RESULTS.

- Agrosym [Internet]. 2016;6–9. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/309211283>
29. Borges RS, Ortiz BLS, Pereira ACM, Keita H, Carvalho JCT. Rosmarinus officinalis essential oil: A review of its phytochemistry, anti-inflammatory activity, and mechanisms of action involved. Vol. 229, Journal of Ethnopharmacology. Elsevier Ireland Ltd; 2019. p. 29–45.
 30. Lin X, Zhu L, He J. Morphogenesis, Growth Cycle and Molecular Regulation of Hair Follicles. Vol. 10, Frontiers in Cell and Developmental Biology. Frontiers Media S.A.; 2022.
 31. Ntarelli N, Gahoonia N, Sivamani RK. Integrative and Mechanistic Approach to the Hair Growth Cycle and Hair Loss. Vol. 12, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2023.
 32. Zhang HL, Qiu XX, Liao XH. Dermal Papilla Cells: From Basic Research to Translational Applications. Vol. 13, Biology. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
 33. Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. Vol. 61, Clinical Reviews in Allergy and Immunology. Springer; 2021. p. 403–23.
 34. Stephanie A. CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT Akreditasi PP IAI-2 SKP Tatalaksana Alopesia Androgenetik. Vol. 45. 2018.
 35. Du F, Li J, Zhang S, Zeng X, Nie J, Li Z. Oxidative stress in hair follicle development and hair growth: Signalling pathways, intervening mechanisms and potential of natural antioxidants. Vol. 28, Journal of Cellular and Molecular Medicine. John Wiley and Sons Inc; 2024.
 36. Yu H, Lin L, Zhang Z, Zhang H, Hu H. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. Vol. 5, Signal Transduction and Targeted Therapy. Springer Nature; 2020.
 37. Torkestani S, Moghimi H, Farsiabi R, Khazaei S, Eftekharian MM, Dalvand E. Evaluation of serum levels of IL-6, IL-10, and TNF- α in

- alopecia areata patients: A systematic review and meta-analysis. Vol. 8, Biomedical Research and Therapy. BiomedPress; 2021. p. 4668–78.
38. Tanabe K, Matsushima-Nishiwaki R, Yamaguchi S, Iida H, Dohi S, Kozawa O. Mechanisms of tumor necrosis factor- α -induced interleukin-6 synthesis in glioma cells [Internet]. 2010. Available from: <http://www.jneuroinflammation.com/content/7/1/16>
 39. Rex J, Lutz A, Faletti LE, Albrecht U, Thomas M, Bode JG, et al. IL-1 β and TNF α differentially influence NF- κ B activity and FasL-induced apoptosis in primary murine hepatocytes during LPS-induced inflammation. *Front Physiol.* 2019;10(FEB).
 40. Maria Pacifici G. Clinical pharmacology of fluconazole in infants and children. *Clinical and Medical Investigations.* 2020;5(3).
 41. Mahl CD, Behling CS, Hackenhaar FS, de Carvalho e Silva MN, Putti J, Salomon TB, et al. Induction of ROS generation by fluconazole in *Candida glabrata*: Activation of antioxidant enzymes and oxidative DNA damage. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015 Jul 1;82(3):203–8.
 42. Van Daele R, Wauters J, Lagrou K, Denooz R, Hayette MP, Gijssen M, et al. Pharmacokinetic variability and target attainment of fluconazole in critically ill patients. *Microorganisms.* 2021 Oct 1;9(10).
 43. Chen Y, Ogasawara K, Wood-Horral R, Thomas M, Thomas M, He B, et al. Effect of fluconazole on the pharmacokinetics of a single dose of fedratinib in healthy adults. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2022 Oct 1;90(4):325–34.
 44. Tukhovskaya EA, Ismailova AM, Perepechenova NA, Slashcheva GA, Palikov VA, Palikova YA, et al. Development and Worsening of Hypertension with Age in Male Wistar Rats as a Physiological Model of Age-Related Hypertension: Correction of Hypertension with Taxifolin. *Int J Mol Sci.* 2024 Oct 1;25(20).
 45. Wikramanayake TC, Amini S, Simon J, Mauro LM, Elgart G, Schachner LA, et al. A novel rat model for chemotherapy-induced alopecia. *Clin Exp Dermatol.* 2012 Apr;37(3):284–9.

46. Thompson GR, Krois CR, Affolter VK, Everett AD, Varjonen EK, Sharon VR, et al. Examination of Fluconazole-Induced Alopecia in an Animal Model and Human Cohort. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Feb;63(2).
47. Tiboni GM, Marotta F, Carletti E. Fluconazole alters CYP26 gene expression in mouse embryos. *Reproductive Toxicology*. 2009 Apr;27(2):199–202.
48. Wen L, Fan Z, Huang W, Miao Y, Zhang J, Liu B, et al. Retinoic acid drives hair follicle stem cell activation via Wnt/ β -catenin signalling in androgenetic alopecia. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2025 Jan 17;39(1):189–201.
49. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018 Apr 13;9.
50. Zhou HH, Tang YL, Xu TH, Cheng B. C-reactive protein: structure, function, regulation, and role in clinical diseases. *Front Immunol*. 2024 Jun 14;15.
51. Mouliou DS. C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases*. 2023 Sep 28;11(4):132.
52. Rabbaa S, Bouchab H, Laaziouez Y, Limami Y, Nasser B, Andreoletti P, et al. Argan Oil: A Natural Bioactive Lipid Modulating Oxidative Stress and Inflammation. *Antioxidants*. 2025 Apr 25;14(5):515.
53. Ghasemzadeh Rahbardar M, Amin B, Mehri S, Mirnajafi-Zadeh SJ, Hosseinzadeh H. Anti-inflammatory effects of ethanolic extract of *Rosmarinus officinalis* L. and rosmarinic acid in a rat model of neuropathic pain. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017 Feb;86:441–9.
54. Redelmeier DA, Zipursky JS. A Dose of Reality About Dose–Response Relationships. *J Gen Intern Med*. 2023 Dec 2;38(16):3604–9.
55. Wistrand H, Kaartinen N, Jousilahti P, Jalkanen S, Salmi M, Niiranen T, et al. Lack of Association Between Sodium Intake and Cytokine Levels. *Integr Blood Press Control*. 2024 Dec;Volume 17:51–7.

56. Li K, Sun Y, Liu S, Zhou Y, Qu Q, Wang G, et al. The AR/miR-221/IGF-1 pathway mediates the pathogenesis of androgenetic alopecia. *Int J Biol Sci*. 2023;19(11):3307–23.
57. Mehta A, Motavaf M, Raza D, McLure AJ, Osei-Opare KD, Bordone LA, et al. Revolutionary Approaches to Hair Regrowth: Follicle Neogenesis, Wnt/ β -Catenin Signaling, and Emerging Therapies. *Cells*. 2025 May 26;14(11):779.
58. Gharby S, Charrouf Z. Argan Oil: Chemical Composition, Extraction Process, and Quality Control. *Front Nutr*. 2022 Feb 3;8.
59. Bin Rubaian N, Alzamami H, Amir B. An Overview of Commonly Used Natural Alternatives for the Treatment of Androgenetic Alopecia, with Special Emphasis on Rosemary Oil. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024 Nov;Volume 17:2495–503.
60. Luziani S, Darwinata AE, Praharsini IGAA, Wijaya VO. Rosmarinus officinalis Essential Oil Increases Hair Length and Follicle Diameter of Ultraviolet B-exposed Mice Through VEGF. *The Indonesian Biomedical Journal*. 2023 Aug 25;15(4):347–53.
61. Boo YC. Therapeutic Potential and Mechanisms of Rosmarinic Acid and the Extracts of Lamiaceae Plants for the Treatment of Fibrosis of Various Organs. *Antioxidants*. 2024 Jan 24;13(2):146.
62. Raudenbush SW, Liu XF. Effects of study duration, frequency of observation, and sample size on power in studies of group differences in polynomial change. *Psychol Methods*. 2001;6(4):387–401.