

**PENGARUH SERUM KOMBINASI MINYAK ARGAN
DAN MINYAK ROSEMARY TOPIKAL TERHADAP
KADAR IL-1 β DAN PDGF**

(Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Model Alopecia-Like yang diinduksi
fluconazole).

Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister
(S2)



Magister Ilmu Biomedik

Siti Ambarwati

MBK2423010470

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 IL-1 β DAN PDGF

(Studi Eksperimental pada Tikus Wistar Model Alopecia-Like
yang Diinduksi Fluconazole)

Disusun Oleh:

Siti Ambarwati

MBK2423010470

Telah dipertahankan di depan tim penguji

Pada tanggal 26 Agustus 2025

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I,

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

Pembimbing II,

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

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedoteran 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.



RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama	:	Siti Ambarwati
Tempat / Tanggal lahir	:	Singaraja, 29 April 1974
Agama	:	Islam
Jenis Kelamin	:	Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. TK Bhayangkari Dompu NTB : Lulus 1984
2. SDN Sumbersari I Jember : Lulus 1989
3. SMPN 1 Jember : Lulus 1991
4. SMAN Cianjur : Lulus 1993
5. S1 Kedokteran Universitas Trisakti : Lulus 1999
6. Profesi Dokter FK Universitas Trisakti : Lulus 2002
7. Magister Ilmu Biomedik FK Unnisula : 2024 – Sekarang

C. Riwayat Keluarga

1. Nama Suami : Basuki, SH., MM., MH
2. Nama Anak : Ayu Aprilia Putri Exsanti, SE

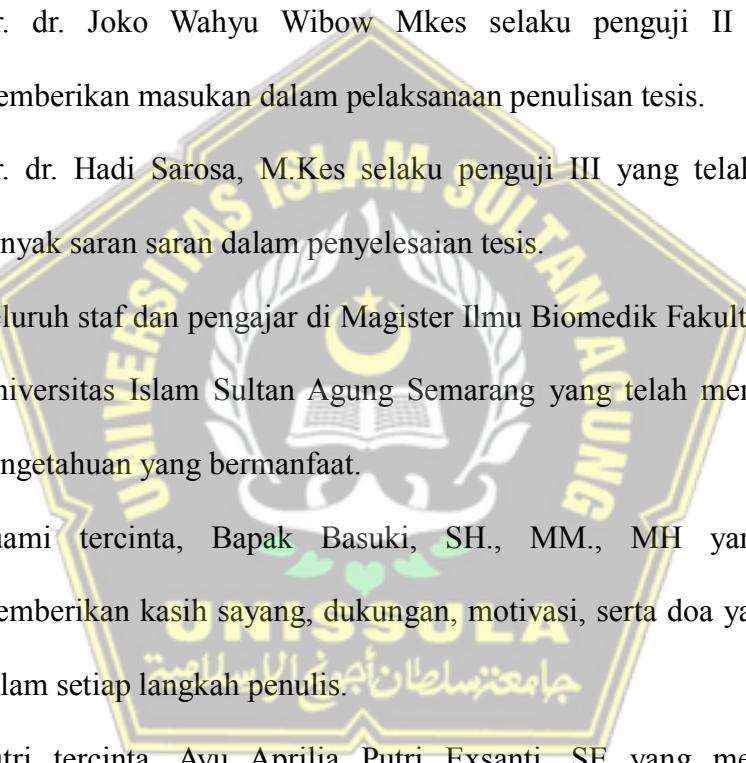
KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan yang Maha Esa, atas segala karunia dan ridho-NYA, sehingga Tesis dengan judul “*Pengaruh Serum Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary Topikal terhadap Kadar IL-1β dan PDGF (Studi Eksperimental pada Tikus Wistar Model Alopecia-like yang diinduksi Fluconazole)*” ini dapat diselesaikan

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Biomedik di program studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Penulis menyadari bahwa tesis dapat diselesaikan berkat dukungan dan bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis berterima kasih kepada semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung memberikan kontribusi dalam menyelesaikan Tesis ini, dengan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. A. Gunarto, SH.,M.Hum selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang
2. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, SH.,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 Universitas Islam Sultan Agung Semarang serta selaku dosen penguji I.

- 
4. Dr. dr. Chodidjah, M.Kes selaku Pembimbing I yang telah dengan penuh kesabaran membimbing, mengarahkan, dan memberikan masukan yang sangat berharga dalam penyusunan tesis ini.
 5. Prof. Dr. Dra. Atina Hessaana, M.Si., Apt selaku Pembimbing II yang telah memberikan ilmu, nasihat, dan motivasi yang tulus selama proses penelitian dan penulisan tesis.
 6. Dr. dr. Joko Wahyu Wibow Mkes selaku penguji II yang banyak memberikan masukan dalam pelaksanaan penulisan tesis.
 7. Dr. dr. Hadi Sarosa, M.Kes selaku penguji III yang telah memberikan banyak saran saran dalam penyelesaian tesis.
 8. Seluruh staf dan pengajar di Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah memberikan ilmu pengetahuan yang bermanfaat.
 9. Suami tercinta, Bapak Basuki, SH., MM., MH yang senantiasa memberikan kasih sayang, dukungan, motivasi, serta doa yang tiada henti dalam setiap langkah penulis.
 10. Putri tercinta, Ayu Aprilia Putri Exsanti, SE yang menjadi sumber semangat dan kebahagiaan, serta pengingat bagi penulis untuk terus berjuang hingga selesai.
 11. Kepada semua pihak yang telah membantu yang tidak dapat penulis sebutkan

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

Semarang, 31 Agustus 2025

(Siti Ambarwati)



ABSTRAK

Latar Belakang: Alopecia adalah kondisi kerontokan rambut yang sering dipengaruhi oleh inflamasi, di mana Interleukin-1 Beta (IL-1 β) berperan dalam proses peradangan dan Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) penting untuk regenerasi folikel rambut. Minyak Argan (*Argania spinosa*) dan minyak rosemary (*Rosmarinus officinalis*) memiliki sifat antiinflamasi dan pro-regeneratif yang dapat mempengaruhi kadar IL-1 β dan PDGF. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh serum kombinasi minyak argan dan minyak rosemary topikal terhadap kadar IL-1 β dan PDGF pada tikus Wistar model alopecia-like yang diinduksi fluconazole.

Metode: Penelitian eksperimental ini menggunakan desain post-test only control group dengan total 36 ekor tikus Wistar yang dibagi menjadi enam kelompok perlakuan: K1 (kontrol sehat), K2 (kontrol negatif), K3 (minyak argan 3%), K4 (minyak rosemary 2%), K5 (kombinasi minyak argan 1,5% + rosemary 1%), dan K6 (kombinasi minyak argan 3% + rosemary 2%). Induksi fluconazole dilakukan selama 14 hari untuk membentuk model alopecia-like, diikuti pemberian serum topikal selama 7 hari. Kadar IL-1 β dan PDGF diukur menggunakan metode ELISA, dengan analisis data menggunakan uji One Way ANOVA dan Post Hoc Tukey.

Hasil: Hasil analisis menunjukkan bahwa kadar IL-1 β tertinggi ditemukan pada K5 ($18,72 \pm 0,396$), sedangkan kadar PDGF tertinggi terdapat pada K4 ($3,96 \pm 0,167$). Uji statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada kadar IL-1 β ($p<0,001$) dan PDGF ($p=0,002$) antar kelompok. Analisis Post Hoc Tukey menunjukkan bahwa kombinasi minyak argan dan rosemary (K5 dan K6) justru tidak lebih efektif dalam menurunkan IL-1 β dibandingkan kontrol negatif, serta tidak menunjukkan peningkatan PDGF yang lebih tinggi dibanding rosemary tunggal. Rosemary tunggal (K4) memberikan peningkatan PDGF paling signifikan dibanding kelompok lain.

Kesimpulan: Pemberian serum kombinasi minyak argan dan rosemary topikal belum mampu menurunkan kadar IL-1 β secara bermakna, dan efek peningkatan PDGF tidak melebihi rosemary tunggal. Dengan demikian, rosemary 2% terbukti lebih konsisten dalam meningkatkan PDGF dan mendukung regenerasi folikel rambut dibandingkan kombinasi dengan minyak argan, sementara minyak argan lebih berperan sebagai agen protektif pendukung.

Kata kunci: Alopecia, IL-1 β , PDGF, Minyak Argan, Minyak Rosemary, Fluconazole, ELISA.

ABSTRACT

Background: Alopecia is a condition of hair loss often influenced by inflammation, where Interleukin-1 Beta ($IL-1\beta$) plays a role in the inflammatory process and Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) is essential for follicular regeneration. Argan oil (*Argania spinosa*) and rosemary oil (*Rosmarinus officinalis*) possess anti-inflammatory and pro-regenerative properties that can impact $IL-1\beta$ and PDGF levels. This study aims to evaluate the effect of a topical combination of argan oil and rosemary oil serum on $IL-1\beta$ and PDGF levels in Wistar rats with alopecia-like conditions induced by fluconazole.

Methods: This experimental study used a post-test only control group design with 36 male Wistar rats, divided into six treatment groups: K1 (healthy control), K2 (negative control), K3 (3% argan oil), K4 (2% rosemary oil), K5 (1.5% argan oil + 1% rosemary oil), and K6 (3% argan oil + 2% rosemary oil). Fluconazole was topically applied for 14 days to induce alopecia-like conditions, followed by topical serum treatment for 7 days. $IL-1\beta$ and PDGF levels were measured using the ELISA method, and data were analyzed using One-Way ANOVA and Post Hoc Tukey tests.

Results: The analysis showed that the highest $IL-1\beta$ level was observed in group K5 (18.72 ± 0.396), while the highest PDGF level was found in group K4 (3.96 ± 0.167). Statistical tests revealed significant differences in $IL-1\beta$ ($p < 0.001$) and PDGF ($p = 0.002$) levels among the groups. Post Hoc Tukey analysis demonstrated that the combination of argan oil and rosemary (K5 and K6) was not more effective in reducing $IL-1\beta$ compared to the negative control, nor did it show higher PDGF levels than rosemary alone. Notably, rosemary alone (K4) produced the most significant increase in PDGF compared to other groups.

Conclusion: Topical administration of the combination of argan and rosemary oils did not significantly reduce $IL-1\beta$ levels, and its effect on PDGF elevation did not surpass that of rosemary alone. Thus, rosemary 2% was more consistent in enhancing PDGF and supporting hair follicle regeneration compared to the combination treatment, while argan oil acted more as a supportive protective agent.

Keywords: Alopecia, $IL-1\beta$, PDGF, Argan Oil, Rosemary Oil, Fluconazole, ELISA.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK	viii
<i>ABSTRACT</i>	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat Teoritis	5
1.4.2. Manfaat Praktis	5
1.5. Originalitas Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. Cytokine pada Alopecia	9
2.1.1. Interleukin-1 β (IL-1 β)	9
2.1.2. Mekanisme Interleukin-1 β dalam Menyebabkan <i>Alopecia – like</i>	10
2.1.3. Patogenesis Interleukin-1 β dalam <i>Alopecia – like</i>	11
2.1.4. Platelet derived Growth Factor (PDGF).....	12

2.1.5. Peran Platelet derived Growth Factor (PDGF) terhadap <i>alopecia – like</i>	13
2.1.1. Mekanisme Platelet derived Growth Factor (PDGF) dalam Regenerasi Folikel Rambut.....	15
2.2. Argania Spinosa	17
2.2.1. Minyak Argan.....	17
2.2.2. Minyak Argan sebagai Anti-inflamasi dan Antioksidan	18
2.3. Rosmarinus Officinalis.....	19
2.3.1. Minyak Rosemary	20
2.3.2. Minyak Rosemary sebagai Anti-inflamasi dan Antioksidan.....	20
2.4. Rambut	21
2.4.1. Siklus Rambut.....	22
2.5. Alopecia	23
2.5.1. Alopecia Areata (AA)	24
2.5.2. Alopecia Totalis.....	25
2.5.3. Alopecia Universalis	25
2.5.4. Alopecia Androgenetik.....	25
2.6. Fluconazole	31
2.6.1. Mekanisme Kerja Fluconazole.....	31
2.6.2. Farmakokinetik Fluconazole	32
2.6.3. Efek Samping Fluconazole	33
2.6.4. Hubungan Fluconazole dalam Menyebabkan Alopecia	33
2.7. Pengaruh Serum Topikal Minyak Argan dan Minyak Rosemary terhadap Interleukin-1 Beta (IL-1 β) dan meningkatkan kadar Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)	34
2.8. Penggunaan Hewan Uji Tikus Wistar	36
2.9. Induksi Hewan Uji	36
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS	38
3.1. Kerangka Teori.....	38
3.2. Kerangka Konsep	42
3.3. Hipotesis.....	42

BAB IV METODE PENELITIAN	43
4.1. Rancangan Penelitian.....	43
4.2. Sampel Penelitian.....	44
4.2.1. Sampel.....	44
4.2.2. Besar Sampel.....	45
4.2.3. Kriteria Inklusi:	45
4.2.4. Kriteria Eksklusi:	45
4.2.5. Kriteria Drop Out	45
4.2.6. Cara Pengambilan Sampel Penelitian	46
4.3. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	46
4.3.1. Variabel Penelitian	46
4.3.2. Definisi Operasional.....	47
4.4. Alat dan Bahan Penelitian.....	48
4.4.1. Alat.....	48
4.4.2. Bahan.....	50
4.5. Prosedur Penelitian.....	50
4.5.1. <i>Ethical Clearance</i>	50
4.5.2. Cara Pembuatan Serum Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary Topikal	51
4.5.3. Perlakuan Pada Hewan Uji dan Validasi	51
4.5.4. Metode Validasi Makroskopis dan Mikroskopis <i>Alopecia-Like</i> .52	52
4.5.5. Terminasi dan Pengambilan Jaringan.....	56
4.5.6. Pembuatan Sampel Jaringan Kulit	57
4.5.7. Pembacaan Kadar IL-1 β dan PDGF dengan <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i> (ELISA)	57
4.5.8. Pembagian Kelompok	59
4.6. Alur Penelitian	61
4.7. Waktu dan Tempat Penelitian.....	62
4.7.1. Tempat Pelaksanaan	62
4.7.2. Waktu Penelitian	62
4.8. Analisis Data	62

BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	64
5.1. Hasil Penelitian	64
5.1.1. Validasi Model Alopecia-Like Secara Makroskopis dan Mikroskopis.....	65
5.1.2. Hasil Pemeriksaan Kadar IL-1 β dari Jaringan Kulit.....	69
5.1.3. Hasil Pemeriksaan Kadar PDGF dari Jaringan Kulit.....	71
5.2. Pembahasan.....	73
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	80
6.1. Kesimpulan	80
6.2. Saran.....	81
DAFTAR PUSTAKA	82
LAMPIRAN	88



DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	Originalitas Penelitian.....	6
Tabel 5.1	Hasil Pembacaan Pemeriksaan Hispatologi	68
Tabel 5.2	Hasil Pemeriksaan Rerata Kadar IL-1 β	69
Tabel 5.3	Hasil <i>Post Hoc Tukey</i> Kadar IL- β antar Kelompok	70
Tabel 5.4	Hasil Pemeriksaan Rerata Kadar PDGF	72
Tabel 5.5	Hasil <i>Post Hoc Tukey</i> Kadar PDGF antar Kelompok	73



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur protein IL-1 β	9
Gambar 2.2	(a) Pohon argan,(b) bunga argan,(c) buah argan,(d) tahapan kematangan buah argan.....	17
Gambar 2.3	Rosmarinus Officinalis.....	19
Gambar 2.4	Anatomi Folikel Rambut.....	22
Gambar 2.5	Siklus Rambut.....	22
Gambar 2.6	Klasifikasi Alopecia androgenik pada pria.....	28
Gambar 2.7	Klasifikasi Alopecia Androgenik pada wanita	30
Gambar 2.8	Struktur Molekul Fluconazole ³⁵	31
Gambar 3.1	Kerangka Teori.....	41
Gambar 3.2	Kerangka Konsep	42
Gambar 4.1	Skema Rancangan Penelitian	43
Gambar 4.2	Alur Penelitian	61
Gambar 5.1	Validasi Makroskopis dan Mikroskopis	67
Gambar 5.2	Rerata Kadar IL-1 β	71
Gambar 5.3	Rerata Kadar PDGF	73



DAFTAR SINGKATAN

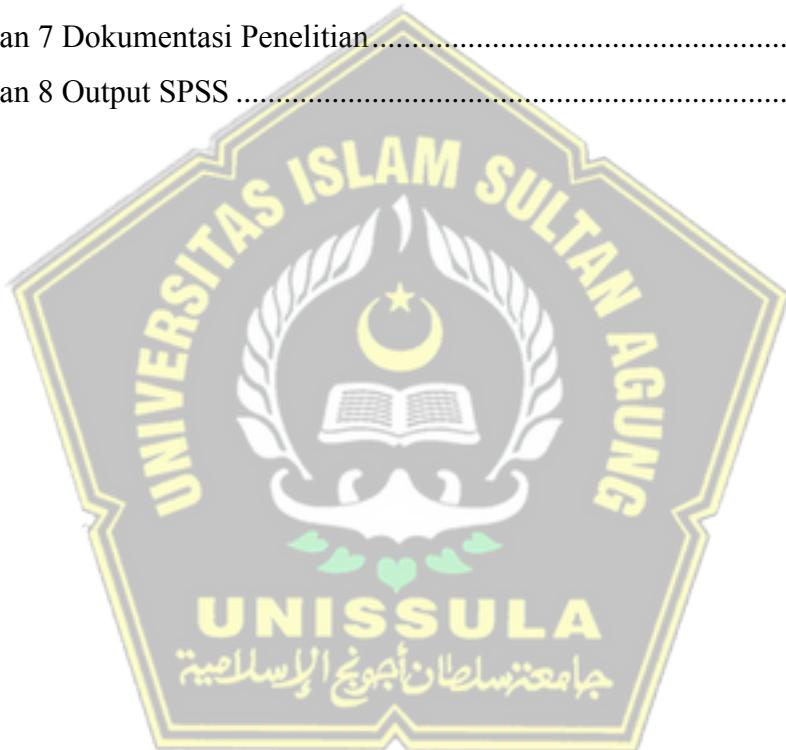
AA	: Alopecia Areata
AGA	: Androgenetic Alopecia
Akt	: Protein Kinase B
ASC	: Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD
AU	: Alopecia Universalis
COX	: Cyclooxygenase
COX-2	: Cyclooxygenase-2
DHT	: Dihidrotestosteron
DMSO	: Dimethyl Sulfoxide
EGF	: Epidermal Growth Factor
ELISA	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FGF	: Fibroblast Growth Factor
H&E	: Hematoxylin and Eosin
HC	: Hair Caliber
IGF-1	: Insulin-like Growth Factor-1
IL-1α	: Interleukin-1 Alpha
IL-1β	: Interleukin-1 Beta
IL-6	: Interleukin-6
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
NaCl	: Natrium Klorida
NF-κB	: Nuclear Factor-kappa B
NO	: Nitric Oxide
ORS	: Outer Root Sheath
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
PDGF-BB	: Platelet-Derived Growth Factor subunit BB
PI3K	: Phosphoinositide 3-Kinase
PKC	: Protein Kinase C
PLC	: Phospholipase C
PP2A	: Protein Phosphatase 2A

PRP	: Platelet-Rich Plasma
ROS	: Reactive Oxygen Species
SKPs	: Skin-derived Precursors
SPF	: Skin-Derived Precursors
TGF-β	: Transforming Growth Factor-beta
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor-alpha
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 <i>Ethical Clearance</i>	88
Lampiran 2 Izin Penelitian.....	89
Lampiran 3 Klasifikasi Tikus.....	90
Lampiran 4 Surat Keterangan Hewan	91
Lampiran 5 Hasil Pemeriksaan Laboratorium pada Jaringan Tikus	92
Lampiran 6 Perubahan Induksi Alopecia	95
Lampiran 7 Dokumentasi Penelitian.....	100
Lampiran 8 Output SPSS	101



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Alopecia adalah kondisi kerontokan rambut yang menjadi masalah kesehatan yang signifikan mempengaruhi jutaan orang di seluruh dunia. Peradangan berperan krusial dalam terjadinya alopecia. Kondisi ini muncul ketika sistem kekebalan tubuh menyerang folikel rambut, sehingga memicu inflamasi yang menghambat siklus pertumbuhan rambut.¹ Salah satu sitokin proinflamasi yang berperan penting dalam proses inflamasi adalah IL-1 β . Peningkatan kadar IL-1 β dapat menghambat regenerasi folikel rambut, dan mempercepat siklus rambut ke fase telogen (fase istirahat), yang pada akhirnya menyebabkan kerontokan.² Salah satu komponen penting dalam regenerasi folikel rambut adalah Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) yang merupakan faktor pertumbuhan yang mendukung proliferasi sel, penyembuhan luka, dan regenerasi jaringan.³ Ketidakseimbangan antara IL-1 β yang meningkat dan PDGF yang menurun sering ditemukan pada kondisi alopecia. Minyak Argan, yang kaya akan vitamin E dan asam lemak esensial, berpotensi menutrisi kulit kepala serta melindungi folikel rambut dari kerusakan akibat stres oksidatif.⁴ Sementara itu, Minyak Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) mengandung berbagai senyawa aktif seperti carnosic acid, 12-methoxycarnosic acid, ursolic acid, oleanolic acid, dan camphor yang memiliki sifat antiinflamasi serta mampu meningkatkan sirkulasi darah.⁵ Kombinasi serum topikal Minyak Argan dan Minyak

Rosemary berpotensi memberikan efek sinergis, tidak hanya dengan meningkatkan efektivitas pengobatan melalui peningkatan sirkulasi darah dan penurunan kadar IL-1 β , tetapi juga dengan mendukung peningkatan PDGF untuk merangsang regenerasi folikel rambut.

Studi mengenai epidemiologi *alopecia* menunjukkan bahwa *alopecia* mempengaruhi pria dan wanita. *alopecia* lebih sering terjadi pada pria berusia 30 -50 tahun.⁶ Penelitian yang melibatkan 64 pasien dengan kelainan rambut yang berobat ke Poliklinik Rawat Jalan Dermatologi Kosmetik dan Venereologi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dalam periode Januari 2017 - Desember 2019. Hasilnya menunjukkan bahwa *alopecia areata* (AA) merupakan jenis kelainan rambut yang paling umum ditemukan (50%), diikuti oleh androgenetic *alopecia* (AGA) (31,2%) dan telogen effluvium (TE) (14%).⁷ *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).⁸ Kondisi ini berpotensi menyebabkan kerusakan permanen pada folikel rambut, serta menimbulkan dampak psikologis, seperti gangguan kepercayaan diri, depresi, dan kecemasan.

Penelitian sebelumnya dilakukan dengan nanoemulsi hair tonic berbasis minyak argan 3% menggunakan model tikus *Mus musculus*, diketahui bahwa aplikasi topikal nanoemulsi Minyak Argan secara signifikan mempercepat fase anagen.⁹ Penelitian yang dilakukan Serrafi A, disebutkan bahwa Minyak Argan kaya akan asam lemak essensial, terutama

asam oleat dan linoleat, serta mengandung senyawa polifenol, tokoferol, sterol, dan squalene, yang memberikan efek antioksidan, antiinflamasi, dan pelembab pada kulit dan rambut.⁴ Penelitian yang dilakukan Borges RS, Minyak rosemary mengandung senyawa bioaktif seperti carnosic acid, rosmarinic acid, α -pinene, camphor, dan 1,8-cineole, yang memiliki efek antiinflamasi, antioksidan, dan meningkatkan sirkulasi darah di kulit kepala

10

Pemberian Serum Topikal Minyak Argan dan Minyak Rosemary pada tikus model alopecia-like dapat menurunkan kadar Interleukin-1 Beta (IL-1 β) dan meningkatkan kadar Platelet-Derived Growth Factor (PDGF). Minyak argan berperan dalam menekan stres oksidatif dan peradangan melalui kandungan tokoferol, polifenol, dan asam lemak esensialnya. Sementara itu, minyak rosemary memiliki efek yang lebih spesifik terhadap peradangan dan sirkulasi darah, di mana kandungan carnosic acid dan rosmarinic acid dapat menghambat jalur NF- κ B dan mengurangi produksi nitric oxide (NO), sehingga mampu menekan inflamasi perifolikular yang sering terjadi pada alopecia.

Kombinasi kedua minyak ini, secara teori dapat mengurangi peradangan di kulit kepala melalui penurunan kadar IL-1 β , serta meningkatkan regenerasi folikel rambut melalui stimulasi PDGF, sehingga siklus pertumbuhan rambut dapat diperbaiki secara optimal. Oleh karena itu penelitian ini akan membuktikan Pengaruh Serum Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary Topikal terhadap Kadar IL-1 β dan PDGF (Studi

Eksperimental In Vivo Tikus Wistar Model Alopecia-Like yang diinduksi fluconazole).

1.2. Rumusan Masalah

Apakah Serum Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary Topikal berpengaruh terhadap Kadar IL-1 β dan PDGF pada Tikus Wistar Model Alopecia-Like.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui Pengaruh Serum Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary Topikal terhadap Kadar IL-1 β dan PDGF pada Tikus Wistar Model Alopecia-Like.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis Pengaruh Serum Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary Topikal terhadap Kadar IL-1 β dan PDGF pada Tikus Wistar Model Alopecia-Like.
2. Menganalisis perbedaan Pengaruh 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% Topikal terhadap Kadar IL-1 β dan PDGF pada Tikus Wistar Model Alopecia-Like .

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis pada penelitian ini adalah adanya infomasi mengenai efektivitas pemberian Serum Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary Topikal pada tikus jantan galur Wistar model Alopecia-Like yang diinduksi Fluconazole berdasarkan pengukuran IL-1 β dan PDGF.

1.4.2. Manfaat Praktis

Mengembangkan pemanfaatan Serum Kombinasi Minyak Argan dan Minyak Rosemary Topikal pada tikus 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 Wistar model Alopecia-Like yang diinduksi Fluconazole dengan menggunakan Uji *In Vivo* berdasarkan pengukuran IL-1 β dan PDGF. Beberapa penelitian yang berhubungan dengan penelitian ini diantaranya:

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian

No	Peneliti	Judul	Metode	Hasil Penelitian
1	Panahi, <i>et al.</i> ¹¹	Rosemary oil vs minoxidil 2% in vivo: for the treatment of androgenetic alopecia: a randomized comparative trial	Eksperimental in vivo: randomized comparative	Kedua kelompok menunjukkan peningkatan signifikan dalam jumlah rambut setelah 6 bulan ($p < 0.05$), namun tidak ada perbedaan signifikan antara dua kelompok. Gatal kulit kepala lebih sering terjadi pada kelompok minoxidil dibanding rosemary ($p < 0.05$)
2	Rahmasari, <i>et al.</i> ⁹	Hair Growth Promotion of Argan Oil Nanoemulsion Hair Tonic Preparation With Mice	Eksperimental in vivo	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.
3	Al-Ghorafi, <i>et al.</i> ¹²	Effect of Rosemary and Myrtus Extracts Combination on Androgenetic Alopecia: A Comparative Study with Minoxidil	Eksperimental in vivo	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.
4	Thompson, <i>et al.</i> ¹³	Fluconazole-induced	Eksperimental in vivo: Post	Fluconazole meningkatkan jumlah

No	Peneliti	Judul	Metode	Hasil Penelitian
		alopecia in animal model and human cohort	Test Only Control Group	rambut dalam fase telogen (telogen effluvium), yang dapat diobservasi pada model tikus dan pasien manusia
5	Khalil, D. Y., et al. ¹⁴	Anti-inflammatory and antioxidant activity of rosemary essential oil.	Eksperimental in Vitro	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.
6	Azizi, S.-E., et al. ¹⁵	Insights on Literatur phytochemistry and pharmacological properties of <i>Argania spinosa</i>		<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.
7	Tomaszewska, K., et al. ¹⁶	Increased serum levels of IFN- γ , IL-1 β , and IL-6 in patients with alopecia areata and nonsegmental vitiligo.	Eksperimental in vivo	kadar serum IL-1 β pada pasien alopecia areata (AA) meningkat secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol sehat ($300,09 \pm 87,97$ vs. $219,61 \pm 60,89$ pg/mL; $p \leq 0,001$), hal ini mengindikasikan peran penting IL-1 β sebagai mediator inflamasi dalam

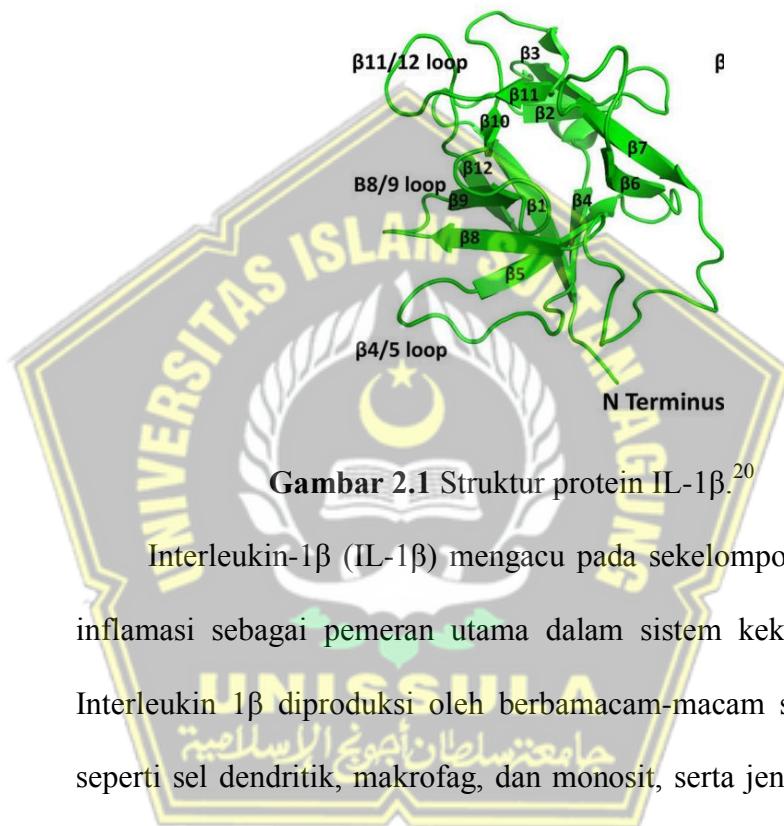
No	Peneliti	Judul	Metode	Hasil Penelitian
8	Kasumagić-Halilovic, E., et al. ¹⁷	Serum levels of interleukin-1 (IL-1 α , IL-1 β) in patients with alopecia areata.	Eksperimental in vivo	patogenesis AA kadar serum IL-1 β pada pasien alopecia areata (AA) sedikit lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol ($2,35 \pm 0,17$ pg/mL vs $2,24 \pm 0,30$ pg/mL), namun perbedaannya tidak signifikan secara statistik ($p > 0,05$).
9	Ren J, Sun J, et al. ¹⁸	The impact of growth factors in platelet-rich plasma combination therapy for androgenic alopecia.	Eksperimental in vivo	platelet-derived growth factor subunit BB (PDGF-BB) menunjukkan peran signifikan dalam modulasi morfologi rambut melalui peningkatan hair caliber (HC). Hal ini membuktikan bahwa PDGF-BB (platelet-derived growth factor subunit BB) terbukti memiliki peran signifikan dalam meningkatkan ketebalan batang rambut (hair caliber).
10	Alves R, Grimalt R. ¹⁹	Growth factor concentrations in platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: An intra-subject, randomized, blinded, placebo-controlled, pilot study.	Eksperimental in vivo	PDGF sebagai salah satu komponen bioaktif utama dalam PRP yang berkontribusi terhadap regenerasi folikel rambut dan peningkatan efektivitas terapi alopecia androgenetik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Cytokine pada Alopecia

2.1.1. Interleukin-1 β (IL-1 β)



Gambar 2.1 Struktur protein IL-1 β .²⁰

Interleukin-1 β (IL-1 β) mengacu pada sekelompok sitokin pro-inflamasi sebagai pemeran utama dalam sistem kekebalan tubuh.

Interleukin 1 β diproduksi oleh berbanyak-macam sel kekebalan, seperti sel dendritik, makrofag, dan monosit, serta jenis sel lainnya, termasuk sel epitel dan fibroblas. Terdapat dua bentuk utama IL-1 β : IL-1 α (interleukin-1 alfa) dan IL-1 β (interleukin-1 beta). Baik IL-1 α maupun IL-1 β adalah mediator pro- inflamasi kuat yang bertindak sebagai molekul pemberi sinyal yang terlibat dalam mengatur respons imun, peradangan, dan pertahanan dalam tubuh.²⁰

Interleukin-1 β (IL-1 β) memberikan efeknya dengan mengikat reseptor permukaan sel tertentu yang disebut reseptor IL-1 β (IL-1R).

Setelah berikatan, IL-1 β mengaktifkan jalur pensinyalan hilir, yang mengarah pada produksi berbagai sitokin lain, seperti IL-6 dan TNF- α , serta perekutan dan aktivasi sel kekebalan. IL-1 β terlibat dalam berbagai proses fisiologis dan patologis, termasuk demam, peradangan, perbaikan jaringan, dan regulasi respons imun adaptif. Disregulasi sinyal IL-1 β telah terlibat dalam berbagai penyakit, termasuk gangguan autoimun, peradangan kronis, dan beberapa jenis kanker. Akibatnya, IL-1 β telah menjadi target intervensi terapeutik, dan obat-obatan yang memblokir aktivitas IL-1 β telah dikembangkan untuk pengobatan kondisi peradangan tertentu.¹⁷

2.1.2. Mekanisme Interleukin-1 β dalam Menyebabkan *Alopecia – like*

Mekanisme aktivasi IL-1 β dimulai dari pengenalan sinyal bahaya, seperti asam ribonukleat untai ganda (dsRNA), oleh reseptor toll-like 3 (TLR3) pada sel outer root sheath (ORS) folikel rambut. Aktivasi TLR3 akan memicu transduksi sinyal melalui jalur nuklear faktor-kappa B (NF- κ B), yang menginduksi transkripsi komponen inflamasome seperti NLRP3, ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD), dan pro-caspase-1.¹⁶ Pembentukan kompleks inflamasome NLRP3 memungkinkan aktivasi caspase-1, yang kemudian memproses pro-IL-1 β menjadi bentuk aktifnya. IL-1 β matang selanjutnya dilepaskan ke lingkungan mikro folikel rambut, menginisiasi peradangan lokal serta aktivasi jalur pyroptosis—bentuk kematian sel imunogenik yang ditandai dengan

pelepasan mediator alarmin seperti HMGB1. Proses ini mengganggu homeostasis folikel rambut melalui penghambatan proliferasi sel ORS, apoptosis, serta penangkapan fase anagen dalam siklus rambut.²¹

2.1.3. Patogenesis Interleukin-1 β dalam *Alopecia – like*

Interleukin-1 β adalah sitokin proinflamasi yang sangat tinggi untuk mendorong aktivasi limfosit-T, neutrophil dan makrofag ke jaringan yang mengalami inflamasi. IL-1 α , IL-1 β dan TNF- α juga memiliki efek penghambatan pada pertumbuhan rambut. Dosis penghambatan dari ketiga sitokin ini memiliki efek yang sama pada morfologi folikel rambut yang dikultur yang dihasilkan dalam pola anagen distrofi, yang ditandai dengan kon densifikasi papilla dermal dengan gangguan dan keratinisasi abnormal dari sel-sel perikortikal matriks rambut.²² Fitur-fitur ini mirip dengan folikel patologi *alopecia* areata dan oleh karena itu gen untuk sitokin ini adalah gen kandidat dalam *alopecia* areata.²³

Dalam sebuah penelitian menunjukkan bahwa kadar serum IL-1 β pada pasien *alopecia* areata (AA) meningkat secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol sehat ($300,09 \pm 87,97$ vs. $219,61 \pm 60,89$ pg/mL; $p \leq 0,001$), hal ini mengindikasikan peran penting IL-1 β sebagai mediator inflamasi dalam patogenesis AA.¹⁶ dalam penelitian lain menunjukkan bahwa kadar serum IL-1 β pada pasien *alopecia* areata (AA) sedikit lebih tinggi dibandingkan

kelompok kontrol ($2,35 \pm 0,17$ pg/mL vs $2,24 \pm 0,30$ pg/mL), namun perbedaannya tidak signifikan secara statistik ($p > 0,05$). Selain itu, tidak ditemukan korelasi antara kadar IL-1 β dengan durasi penyakit. Hasil ini menunjukkan bahwa meskipun IL-1 β memiliki potensi peran dalam patogenesis AA melalui efek proinflamasi dan penghambatan pertumbuhan rambut secara *in vitro*, kadar sistemiknya tidak cukup berbeda pada pasien AA untuk dijadikan indikator aktivitas penyakit.¹⁷

2.1.4. Platelet derived Growth Factor (PDGF)

Platelet derived Growth Factor (PDGF) ialah protein yang berperan utama dalam pertumbuhan, pembelahan, serta penyembuhan luka. PDGF terutama dilepaskan oleh trombosit darah, serta jenis sel lain seperti sel otot polos, sel endotel dan makrofag. PDGF adalah sebagai protein dimer yang terdiri dari dua subunit yang identik atau serupa, yang dikenal sebagai rantai A (PDGF-A) atau rantai B (PDGF-B). Kombinasi yang berbeda dari subunit ini dapat membentuk lima isoform yang berbeda: PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC, dan PDGF-DD. Isoform ini berikatan dengan reseptor permukaan sel spesifik yang disebut reseptor PDGF (PDGFR), yang terdapat pada berbagai jenis sel.²⁴

Ketika PDGF berikatan dengan reseptornya, PDGF memicu kaskade pensinyalan di dalam sel, yang mengarah pada respons seluler seperti pertumbuhan sel, proliferasi, migrasi, dan produksi

komponen matriks ekstraseluler. *Platelet derived Growth Factor* memainkan peran penting dalam pengembangan dan perbaikan jaringan, terutama dalam proses yang melibatkan penyembuhan luka, angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru), dan renovasi jaringan. Selain perannya dalam proses fisiologis normal, PDGF telah terlibat dalam berbagai kondisi patologis. Kelainan pada pensinyalan PDGF telah dikaitkan dengan penyakit seperti fibrosis, aterosklerosis, dan beberapa jenis kanker. Akibatnya, menargetkan PDGF atau reseptornya telah dieksplorasi sebagai strategi terapeutik dalam pengobatan kondisi ini. Secara keseluruhan, PDGF adalah faktor pertumbuhan penting yang terlibat dalam mengatur perilaku sel, perkembangan jaringan, dan penyembuhan luka, dan disregulasinya dapat memiliki implikasi yang signifikan bagi kesehatan manusia.³

2.1.5. Peran Platelet derived Growth Factor (PDGF) terhadap *alopecia – like*.

Platelet derived Growth Factor (PDGF) telah terlibat dalam patogenesi dan pengobatan *alopecia* (kerontokan rambut) dalam konteks yang berbeda. Berikut adalah dua peran potensial PDGF dalam *alopecia* antara lain:²⁵

1. Pengembangan dan Pemeliharaan Folikel Rambut: PDGF berperan dalam pengembangan dan pemeliharaan folikel rambut. Selama perkembangan embrionik, pensinyalan PDGF

terlibat dalam pembentukan dan diferensiasi folikel rambut. Ini membantu mengatur proliferasi dan migrasi sel yang terlibat dalam perkembangan folikel rambut. Kasus *alopecia* seperti *alopecia androgenetik* (pola kerontokan rambut), miniaturisasi folikel rambut diamati. Penelitian telah menunjukkan bahwa PDGF dapat berperan dalam menghambat miniaturisasi folikel rambut dan meningkatkan pertumbuhan dan pemeliharaan folikel rambut. Dengan merangsang proliferasi sel dan mencegah apoptosis (kematian sel), pensinyalan PDGF dapat berkontribusi pada pemeliharaan folikel rambut yang sehat.^{25,26}

2. Penyembuhan Luka dan Regenerasi Jaringan: PDGF memiliki peran penting dalam penyembuhan luka, termasuk penyembuhan luka kulit yang mempengaruhi folikel rambut. Selama proses penyembuhan luka, PDGF dilepaskan oleh trombosit dan sel-sel lain untuk mendorong migrasi sel, proliferasi, dan perbaikan jaringan. PDGF membantu dalam menarik sel-sel kekebalan tubuh dan merangsang produksi pembuluh darah baru, yang sangat penting untuk memasok nutrisi dan oksigen ke jaringan yang sedang beregenerasi.^{25,26}

Berdasarkan penelitian yang meneliti pengaruh konsentrasi faktor pertumbuhan dalam platelet-rich plasma (PRP) terhadap hasil terapi alopecia androgenetik, platelet-derived growth factor subunit BB (PDGF-BB) menunjukkan peran signifikan dalam modulasi

morfologi rambut melalui peningkatan hair caliber (HC). Analisis statistik menunjukkan adanya korelasi positif bermakna antara konsentrasi PDGF-BB dalam platelet-rich plasma (PRP) dengan peningkatan HC pascaterapi ($p < 0.05$), meskipun tidak ditemukan hubungan serupa terhadap peningkatan hair density (HD). Temuan ini mengindikasikan bahwa PDGF-BB lebih berperan dalam aspek struktural daripada prolifatif dari regenerasi folikel rambut. Hal ini membuktikan bahwa PDGF-BB (platelet-derived growth factor subunit BB) terbukti memiliki peran signifikan dalam meningkatkan ketebalan batang rambut (hair caliber).¹⁸

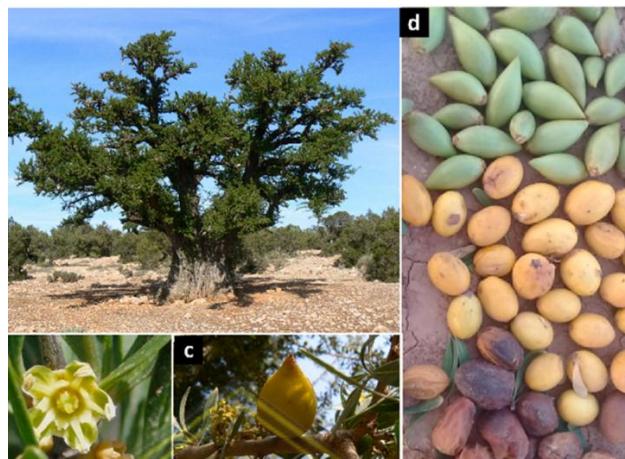
2.1.1. Mekanisme Platelet derived Growth Factor (PDGF) dalam Regenerasi Folikel Rambut

Dalam regenerasi folikel rambut melibatkan aktivasi reseptor PDGFR α yang diekspresikan pada sel dermal folikel rambut, khususnya pada populasi sel punca dermal seperti skin-derived precursors (SKPs). Ikatan ligan PDGF terhadap PDGFR α memicu aktivasi jalur pensinyalan intraseluler PI3K/Akt dan MAPK/Erk, yang secara sinergis berperan dalam mempertahankan viabilitas, proliferasi, serta kapasitas folikulogenik SKPs. Aktivasi jalur ini memungkinkan sel-sel tersebut untuk mempertahankan homeostasis mikrostruktur dermal dan mendukung proses neogenesis folikel melalui penguatan interaksi epitel-mesenkim. Dengan demikian, PDGF berfungsi sebagai mediator utama dalam mempertahankan

potensi regeneratif folikel rambut melalui regulasi mikrolingkungan sel punca dermal.²⁷

Dalam sebuah penelitian yang meneliti pengaruh konsentrasi faktor pertumbuhan dalam platelet-rich plasma (PRP) terhadap alopecia androgenetik, yang dilakukan melalui desain acak tersamar ganda dan kontrol intra-subjek, ditemukan bahwa pemberian PRP yang mengandung PDGF, VEGF, IGF-1, dan EGF secara signifikan meningkatkan densitas rambut dibandingkan dengan plasebo (saline). Melalui evaluasi trikoskopik, peningkatan densitas rambut tercatat lebih tinggi pada area kulit kepala yang menerima PRP, dengan efek paling jelas setelah tiga siklus terapi. Studi ini juga mengungkap adanya variasi antarindividu dalam kadar faktor pertumbuhan PRP, dan menunjukkan bahwa konsentrasi PDGF-AA, VEGF, serta EGF yang lebih tinggi berkorelasi positif dengan respons klinis yang lebih baik. Temuan ini memperkuat peran PDGF sebagai salah satu komponen bioaktif utama dalam PRP yang berkontribusi terhadap regenerasi folikel rambut dan peningkatan efektivitas terapi alopecia androgenetik.¹⁹

2.2. Argania Spinosa



Gambar 2.2 (a) Pohon argan,(b) bunga argan,(c) buah argan,(d) tahapan kematangan buah argan.²⁸

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.¹⁵

2.2.1. 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.¹⁵ 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.⁴

2.2.2. Minyak Argan sebagai Anti-inflamasi dan Antioksidan

Minyak argan sangat kaya akan tokoferol, terutama γ -tokoferol (γT), 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 (αT) bekerja terutama dengan menghambat sinyal seluler, sedangkan γ -tokoferol (γT) 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.⁴

2.3. Rosmarinus Officinalis



Gambar 2.3 Rosmarinus Officinalis.²⁹

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.¹⁰

2.3.1. 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-κB, 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.⁵

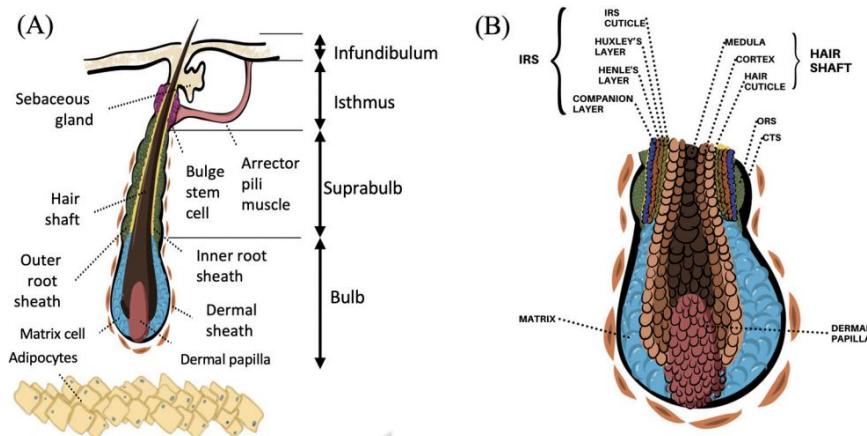
2.3.2. Minyak Rosemary sebagai Anti-inflamasi dan Antioksidan

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-κB, 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 memblokade jalur asam arachidonat melalui penghambatan enzim 5-lipokksigenase (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 menetralisir spesies oksigen reaktif (ROS) yang dihasilkan selama inflamasi melalui aktivitas penghambatan lipid peroksidasi dan kemampuan mengikat ion logam seperti Fe²⁺, yang diketahui berkontribusi pada stres oksidatif. Kombinasi sifat antiinflamasi dan antioksidan ini menjadikan minyak rosemary agen potensial dalam pengobatan berbagai penyakit inflamasi.¹⁰

2.4. Rambut

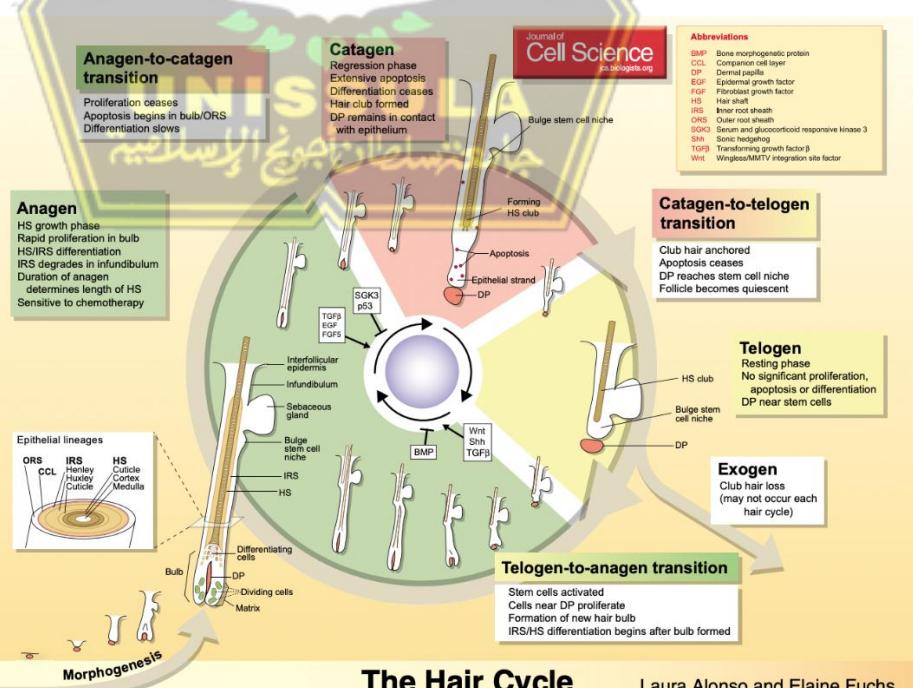
Rambut adalah filamen protein yang berasal dari folikel di dalam dermis. Rata-rata orang memiliki sekitar 5 juta helai rambut di tubuhnya dan sekitar 100.000 folikel rambut di kulit kepalanya.³⁰



Gambar 2. 4 Anatomi Folikel Rambut.³⁰

(A), folikel rambut dibagi menjadi empat wilayah utama, yaitu bulb, suprabulb, isthmus, dan infundibulum. Sementara itu, bagian (B) menampilkan tampilan penampang melintang dari folikel rambut, yang terlihat seperti sebuah silinder yang terdiri dari delapan lapisan konsentris. Lapisan-lapisan ini membentuk struktur utama seperti outer root sheath (ORS) atau selubung akar luar, inner root sheath (IRS) atau selubung akar dalam, dan batang rambut (hair shaft). Inner root sheath sendiri tersusun atas empat lapisan, yaitu companion layer, Henle's layer, Huxley's layer, dan IRS cuticle. Sedangkan batang rambut terdiri dari tiga komponen utama: medulla, cortex, dan hair cuticle.³⁰

2.4.1. Siklus Rambut



Gambar 2.5 Siklus Rambut.³¹

Laura Alonso and Elaine Fuchs

Gambar 2.5 menggambarkan fase-fase utama siklus rambut, yaitu anagen (fase pertumbuhan aktif), catagen (fase regresi), telogen (fase istirahat), dan exogen (fase pelepasan rambut), serta transisi di antaranya. Proses ini dikendalikan oleh interaksi kompleks antara sel punca (bulge stem cells), dermal papilla (DP), dan berbagai faktor sinyal molekuler seperti Wnt, BMP, TGF- β , dan FGF. Selama anagen, proliferasi dan diferensiasi sel aktif terjadi di bulb folikel, sedangkan pada fase catagen, apoptosis meluas menyebabkan regresi struktur folikel. Telogen ditandai oleh keadaan diam folikel tanpa aktivitas proliferatif, dan exogen mengatur pelepasan rambut lama. Gambar 2.5 juga menunjukkan hubungan spasial antara unit folikel rambut dengan komponen epidermal di sekitarnya dan memberikan wawasan penting mengenai dinamika siklus rambut untuk studi regenerasi jaringan dan gangguan kerontokan rambut.

2.5. 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.²²

2.5.1. 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).²³ 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.³² 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.³²

2.5.2. 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.³²

2.5.3. 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.³²

2.5.4. 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.²² 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.³³

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.³³

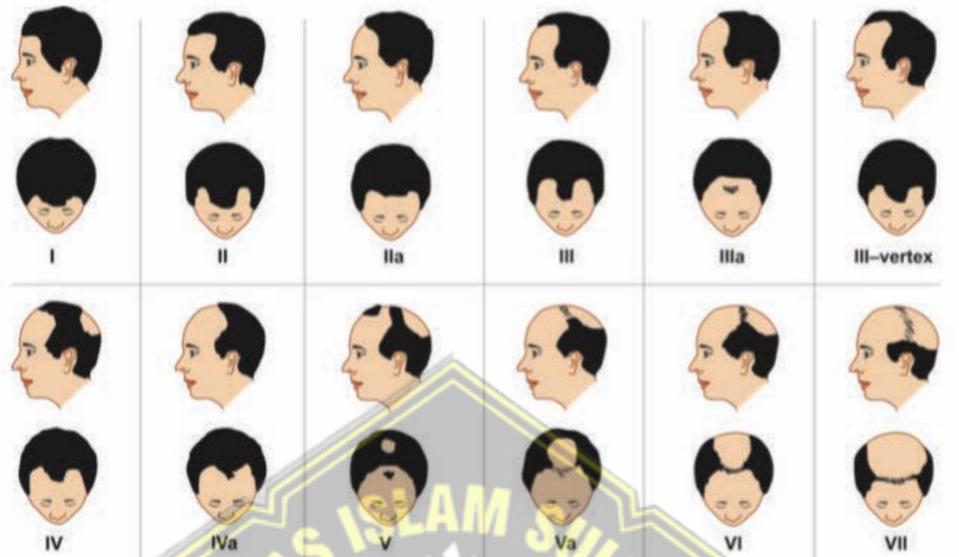
Alopecia androgenik paling banyak dijumpai pada ras Kaukasia. Insidens meningkat pada usia 20 tahun akhir atau awal usia 30 tahun, lebih banyak pada laki-laki.²² Prevalensi AGA lebih tinggi pada pria, bervariasi antara 3,7% dan 80%, dan meningkat seiring bertambahnya usia. AGA memengaruhi setengah dari pria Eropa pada usia 50 tahun dan 80% pada usia 80 tahun, tetapi memengaruhi lebih dari sepertiga wanita Iran. Di Afrika, penelitian

berbasis populasi menunjukkan prevalensi antara 3,3% dan 48,7%, sedangkan penelitian berbasis komunitas menunjukkan prevalensi antara 22,6% dan 65%.³⁴

2.5.4.1 Patologi Alopecia Androgenerik

Papilla dermis yang berasal dari mesenkim memegang peranan penting pada folikel rambut dan menentukan tipe rambut yang diproduksi. Hormon androgen di sirkulasi masuk ke papilla dermis melalui pembuluh darah kapiler, dimetabolisme menjadi DHT oleh enzim 5 alfa-reduktase tipe II dan akan berikatan kuat pada reseptor androgen yang banyak terdapat pada folikel rambut terutama area frontal dan vertex. Setelah androgen berikatan dengan reseptornya, ekspresi gen berubah sehingga produksi faktor pertumbuhan atau protein matriks ekstraseluler terganggu. Target indirek meliputi sel keratinosit, melanosit, dan pembuluh darah. Kerusakan-kerusakan ini mengakibatkan fase anagen menjadi lebih singkat dan fase telogen lebih panjang, sehingga terjadi miniaturisasi folikel rambut terminal yang seharusnya panjang, tebal, berpigmen menjadi kecil, tipis, dan kurang berpigmen. Selama proses miniaturisasi, glandula sebasea yang terpengaruh androgen membesar sehingga kulit kepala menjadi berminyak serta pasokan darah ke folikel menurun.³⁴

2.5.4.2 Klasifikasi Alopecia Androgenetik



Gambar 2.6 Klasifikasi Alopecia androgenik pada pria³⁴

KLASIFIKASI

- Tipe I
Rambut masih tampak penuh
- Tipe II
Pengurangan rambut pada sepanjang garis fronto-temporal berbentuk segitiga dan simetris
- Tipe II a:
Garis batas rambut 2 cm anterior dari garis korona di antara kedua daun telinga
- Tipe III
Border line. Pengurangan rambut area fronto-temporal pada tipe II yang semakin jelas terlihat, simetris, dan dibatasi oleh rambut di area frontal

- Tipe III a

Garis batas rambut tepat di pertemuan garis korona dan di antara kedua daun telinga

- Tipe III vertex:

Kebotakan dominan terjadi pada area vertex dengan pengurangan rambut yang minimal pada daerah fronto-temporal

- Tipe IV

Pengurangan rambut daerah fronto- temporal lebih berat dibandingkan tipe III dan sangat sedikit rambut atau bahkan tidak ada lagi rambut di area vertex. Kedua area ini dipisahkan oleh jembatan rambut yang telah menipis dan kedua ujungnya menyatu dengan rambut dibagian temporal

- Tipe IV a

Garis batas rambut melewati garis korona di antara kedua daun telinga tetapi belum mencapai vertex

- Tipe V

Kebotakan pada area vertex masih terpisah dengan area fronto-temporal, namun jaraknya semakin sempit dikarenakan area kebotakan yang meluas dan jembatan rambut di antara keduanya semakin menipis

- Tipe V a

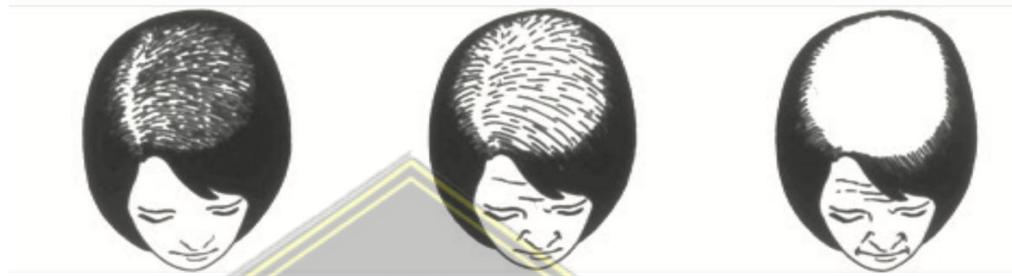
Garis batas rambut sudah mencapai vertex

- Tipe VI

Kebotakan di area vertex dan fronto- temporal telah menjadi satu dan area kebotakan semakin meluas

- Tipe VII

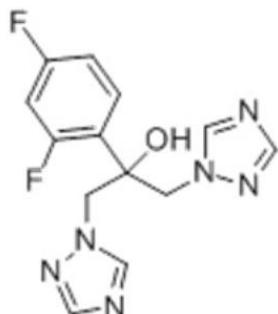
Tipe kebotakan paling berat, rambut yang tersisa di tepi sisi kanan dan kiri dan oksipital dengan pola menyerupai tapal kuda. Rambut di area tersebut tampak tipis dan densitasnya menurun.



Gambar 2.7 Klasifikasi Alopecia Androgenik pada wanita³⁴

- Tipe I
Mulai terjadi pengurangan rambut pada bagian frontal dan vertex
- Tipe II
Mulai tampak pengurangan rambut yang signifikan, rambut terlihat semakin tipis
- Tipe III
Kebotakan rambut jelas terlihat, tetapi rambut di bagian frontal masih ada

2.6. Fluconazole



Gambar 2.8 Struktur Molekul Fluconazole³⁵

Fluconazole adalah agen antijamur dari golongan triazol.³⁵ 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.

2.6.1. Mekanisme Kerja Fluconazole

Fluconazole bekerja dengan menghambat enzim lanosterol 14α -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.³⁶ efektif melawan berbagai spesies *Candida*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, dan jamur lainnya, kecuali *Candida glabrata* dan *Candida krusei* yang memiliki resistansi lebih tinggi.³⁵

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 efekluks obat atau modifikasi target enzim yang dihambat fluconazole.³⁷

2.6.2. 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.³⁸ Fluconazole merupakan inhibitor CYP2C19 dan inhibitor sedang CYP3A4, sehingga dapat berinteraksi dengan obat lain yang dimetabolisme oleh enzim ini.³⁹ 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.³⁸

2.6.3. 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.³⁵

2.6.4. Hubungan Fluconazole dalam Menyebabkan Alopecia

Dalam studi yang dilakukan oleh Thompson et al. (2019), 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.¹³

2.7. Pengaruh Serum Topikal Minyak Argan dan Minyak Rosemary terhadap Interleukin-1 Beta (IL-1 β) dan meningkatkan kadar Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)

Alopecia merupakan kondisi yang sering dikaitkan dengan peradangan kronis dan stres oksidatif yang berkontribusi terhadap disfungsi folikel rambut. Peningkatan kadar IL-1 β dapat memicu inflamasi perifolikular dan mempercepat transisi folikel rambut ke fase telogen (fase istirahat), sehingga memperburuk kerontokan rambut. Sementara itu, PDGF berperan dalam stimulasi proliferasi sel dermal papilla dan regenerasi jaringan, yang sangat penting dalam pertumbuhan rambut baru.

Minyak argan mengandung tokoferol, polifenol, dan asam lemak esensial yang berfungsi sebagai antioksidan dan antiinflamasi alami. Senyawa-senyawa ini dapat menghambat jalur inflamasi yang dimediasi oleh NF- κ B dan mengurangi produksi sitokin proinflamasi, termasuk IL-1 β . Dengan demikian, aplikasi topikal minyak argan dapat membantu

menciptakan lingkungan yang lebih kondusif bagi regenerasi folikel rambut dengan menurunkan stres oksidatif dan menghambat inflamasi perifolikular. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak dari Argania spinosa mampu meningkatkan proliferasi sel dermal papilla dan mengurangi stres oksidatif, yang berkontribusi pada stimulasi pertumbuhan rambut.

Minyak rosemary mengandung asam rosmarinik, asam karnosik, dan senyawa terpenoid lainnya yang memiliki efek antiinflamasi dan meningkatkan sirkulasi darah di kulit kepala. Efek antiinflamasi dari minyak rosemary terutama bekerja melalui penghambatan jalur NF-κB dan penurunan produksi nitric oxide (NO), yang berperan dalam proses inflamasi dan kerusakan jaringan folikel rambut. Selain itu, minyak rosemary juga mampu menghambat aktivitas enzim 5-alpha reductase, yang mengurangi konversi testosteron menjadi dihidrotestosteron (DHT), suatu faktor utama dalam alopecia androgenetik. Dengan meningkatnya aliran darah ke folikel rambut, distribusi nutrisi dan oksigen juga lebih optimal, sehingga mendukung peningkatan kadar PDGF yang berperan dalam regenerasi jaringan.

Pemberian serum topikal yang mengandung kombinasi minyak argan dan minyak rosemary secara signifikan dapat menurunkan kadar IL-1 β dan meningkatkan ekspresi PDGF dalam jaringan folikel rambut. Kombinasi ini tidak hanya menghambat inflamasi melalui penurunan IL-1 β , tetapi juga mempercepat regenerasi folikel rambut dengan peningkatan PDGF, yang secara keseluruhan mendukung perbaikan siklus pertumbuhan rambut.

Dengan demikian, penggunaan serum topikal berbasis minyak argan dan minyak rosemary berpotensi menjadi terapi alternatif yang efektif dalam mengatasi alopecia dengan pendekatan yang lebih alami dan minim efek samping dibandingkan terapi konvensional seperti Minoxidil.

2.8. 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.⁴⁰

2.9. 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.¹³ 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.¹³ 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 kondisi kerontokan rambut yang dapat terjadi pada kulit kepala maupun bagian tubuh lainnya dan disebabkan oleh berbagai faktor seperti genetika, autoimun, peradangan, stres, atau kondisi medis lainnya. Peradangan memegang peran utama dalam perkembangan alopecia, di mana sistem imun menyerang folikel rambut, menganggapnya sebagai jaringan asing. Proses ini melibatkan sel-sel imun, seperti sel T, yang melepaskan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , IL-1 β , sebagai mediator inflamasi utama, memicu respons inflamasi sistemik yang meningkatkan stres oksidatif dan kerusakan jaringan di sekitar folikel rambut. Akumulasi stres oksidatif ini juga berdampak negatif pada produksi PDGF, faktor pertumbuhan penting untuk regenerasi jaringan. Penurunan aktivitas PDGF memperburuk lingkungan folikel rambut, menghambat proses regenerasi, dan menyebabkan gangguan siklus rambut, termasuk transisi prematur ke fase telogen (fase istirahat), yang mengakibatkan kerontokan rambut lebih lanjut.

Pada kondisi alopecia-like yang diinduksi oleh stres oksidatif, seperti melalui penggunaan fluconazole, terdapat gangguan pada sitokrom P-450 yang meningkatkan produksi Reactive Oxygen Species (ROS). Peningkatan ROS ini mengaktifkan jalur NF- κ B melalui fosforilasi IKK, yang kemudian meningkatkan transkripsi gen pro-inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α .

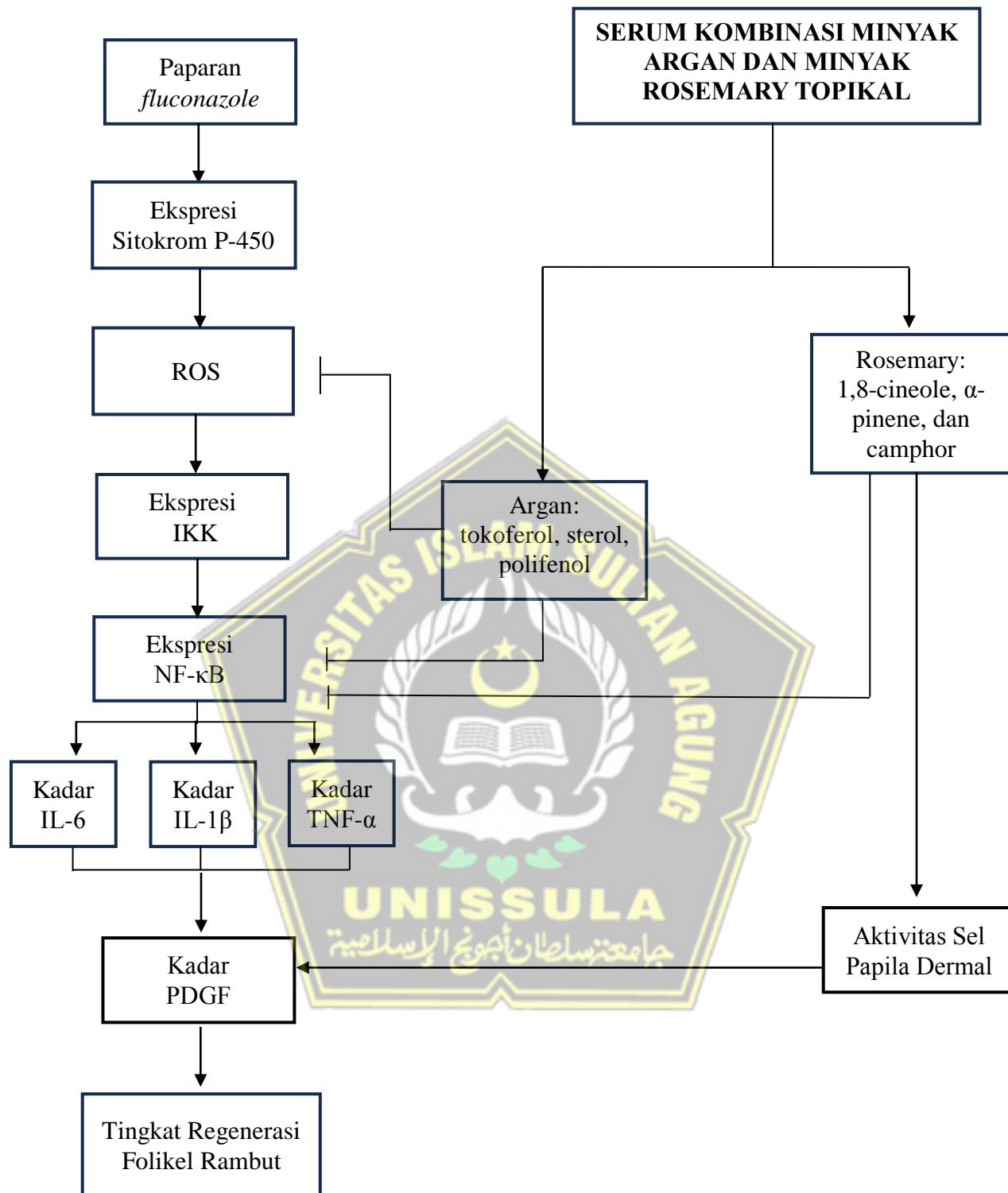
Sitokin-sitokin ini tidak hanya memperburuk inflamasi lokal, tetapi juga menekan aktivitas PDGF yang penting untuk perbaikan jaringan dan regenerasi folikel rambut. Kombinasi stres oksidatif yang terus-menerus dan tingginya kadar IL-1 β serta penurunan PDGF menyebabkan disfungsi folikel rambut, proliferasi yang terganggu, dan peningkatan risiko apoptosis, sehingga memperburuk alopecia-like.

Minyak argan dan minyak rosemary dapat memberikan manfaat dalam mengatasi alopecia melalui mekanisme anti-inflamasi dan antioksidan mereka. Kandungan aktif seperti γ -tokoferol dan α -tokoferol dalam minyak argan mampu menekan produksi IL-1 β dengan menghambat jalur inflamasi NF- κ B dan biosintesis prostaglandin E2 yang dimediasi oleh COX-2. Selain itu, tokoferol bertindak sebagai antioksidan kuat yang menetralkan ROS, sehingga mengurangi stres oksidatif dan melindungi folikel rambut dari kerusakan lebih lanjut. Dengan mengurangi IL-1 β , minyak argan membantu menciptakan lingkungan yang kondusif untuk regenerasi jaringan, mendukung aktivitas PDGF, dan memperbaiki kondisi folikel rambut.

Sementara itu, minyak rosemary, yang kaya akan asam rosmarinik, asam karnosik, dan karnosol, juga berperan dalam mengurangi inflamasi dengan menekan produksi IL-1 β serta sitokin pro-inflamasi lainnya seperti IL-6 dan TNF- α . Aktivitas antioksidan yang kuat dari senyawa-senyawa ini membantu menetralkan ROS, sehingga menurunkan stres oksidatif yang menghambat aktivitas PDGF. Minyak rosemary juga mendukung sirkulasi darah yang lebih baik di kulit kepala, meningkatkan pasokan nutrisi, dan

memperbaiki mikrolingkungan folikel rambut. Dengan demikian, kedua minyak ini tidak hanya mengurangi peradangan tetapi juga memperbaiki fungsi regeneratif yang melibatkan PDGF, sehingga efektif dalam mengatasi alopecia dan mendukung pertumbuhan rambut baru.





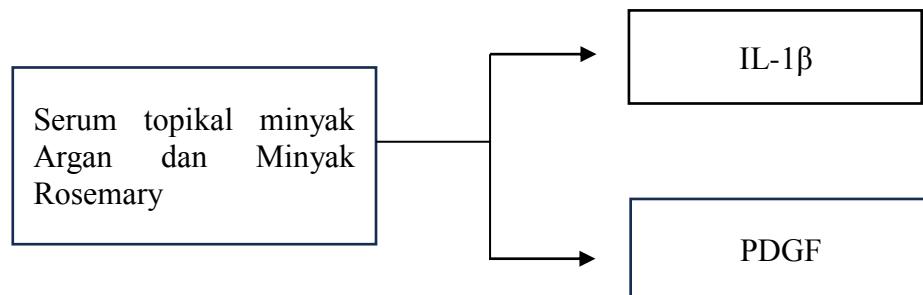
Gambar 3. 1 Kerangka Teori

Keterangan:

→ : memicu

→ : menghambat

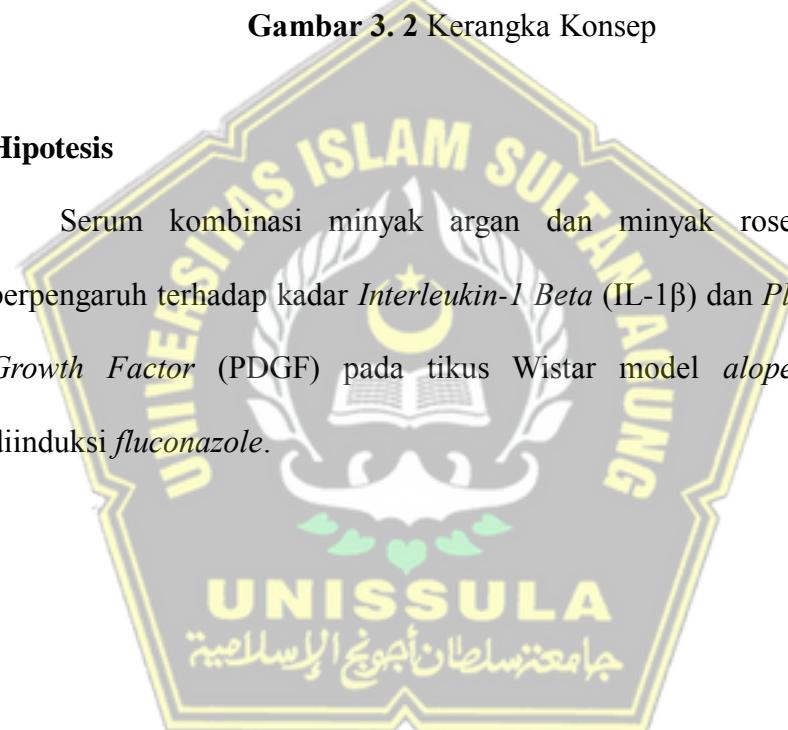
3.2. Kerangka Konsep



Gambar 3. 2 Kerangka Konsep

3.3. Hipotesis

Serum kombinasi minyak argan dan minyak rosemary topikal berpengaruh terhadap kadar *Interleukin-1 Beta* (IL-1 β) dan *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) pada tikus Wistar model *alopecia-like* yang diinduksi *fluconazole*.

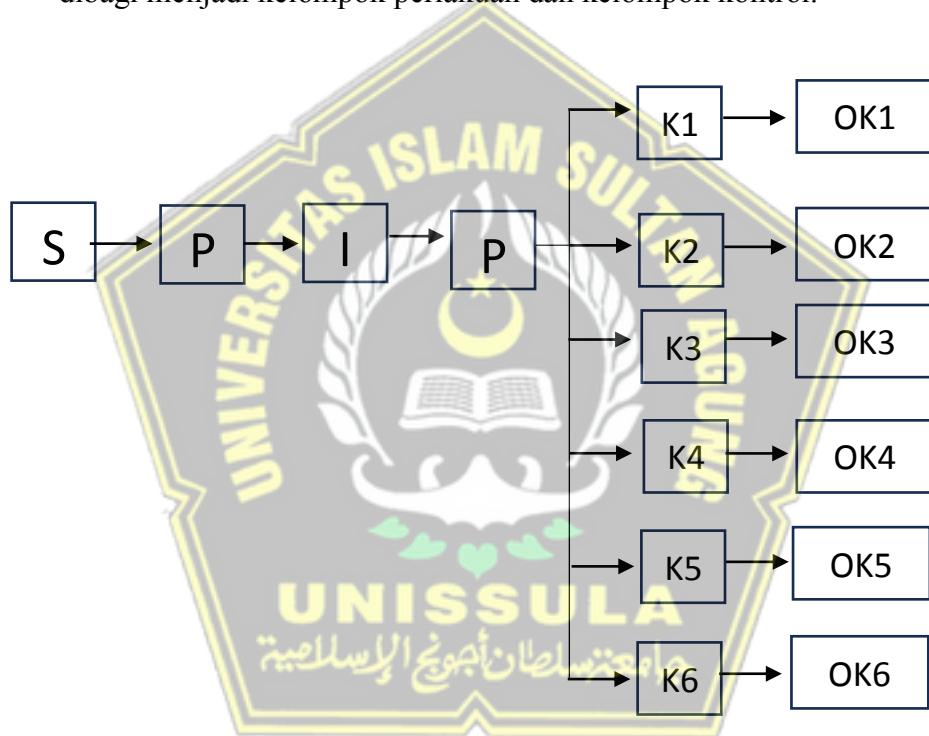


BAB IV

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 topical

4.2. Sampel Penelitian

4.2.1. Sampel

Studi ini menggunakan hewan coba Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) dari Kemuning. 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 menurut WHO, minimal 5 ekor tiap kelompok percobaan. Sehingga dalam masing-masing kelompok percobaan akan menggunakan 5 ekor tikus.²⁴ Pada peneltian ini kelompok percobaan terdiri dari 6 kelompok, yaitu 2 kelompok kontrol dan 4 kelompok perlakuan. Sehingga Jumlah keseluruhan sampel tikus yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 30 ekor.

4.2.3. 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.

4.2.4. Kriteria Eksklusi:

1. Tikus yang tidak menunjukkan tanda-tanda Alopecia-*like* setelah pemberian *Fluconazole*.

4.2.5. Kriteria Drop Out

Tikus mati saat penelitian berlangsung.

4.2.6. Cara Pengambilan Sampel Penelitian

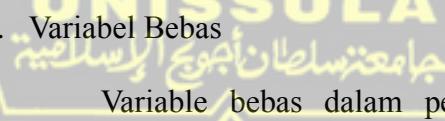
Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan cara *simple random sampling*. Empat perlakuan diberikan pada tikus *Wistar Jantan*:

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

Interleukin-1 Beta (IL-1 β) dan *Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)* 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.

Minyak Argan dan Minyak Rosemary dibuat sediaan serum topikal.

4.3.2. Definisi Operasional

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.

2. Interleukin-1 Beta ((IL-1 β)

Pengukuran kadar *Interleukin-1 β* 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 *Interleukin-1 β* pada jaringan kulit kemudian

dianalisis menggunakan *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA).

Unit: pg/mL

Skala: Data Rasio

3. *Platelet derived Growth Factor* (PDGF)

Pengukuran kadar *Platelet derived Growth Factor* (PDGF) 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 *Platelet derived Growth Factor* (PDGF) pada jaringan kulit kemudian dianalisis menggunakan *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA).

Unit: pg/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. Biosafety Cabinet (BSC).
3. Mikropipet.
4. Dissecting kit.
5. Flask 75T.
6. Mikroskop
7. dan dissecting set untuk mengambil sampel kulit setelah perlakuan.

4.4.1.4. Alat pengujian ELISA:

1. Microplate ELISA reader: Untuk membaca absorbansi pada pelat ELISA.
2. Pelat ELISA 96-well: Untuk pengukuran IL-1 β dan PDGF
3. Micropipet dan tips: Untuk memindahkan cairan dengan presisi.

4. Centrifuge: Untuk memisahkan padatan jaringan dari cairan supernatan.

4.4.2. Bahan

1. Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)
2. Minyak Argan
3. Minyak Rosemary
4. Rat ELISA IL-1 β kit
5. Rat ELISA PDGF kit
6. Ketamin
7. Etanol
8. Fluconazole
9. Aquadest
10. Pakan tikus
11. Tween 20
12. Carbopol



4.5. Prosedur Penelitian

4.5.1. Ethical Clearance

Ethical clearance Universitas Islam Sultan Agung Fakultas Kedokteran Semarang memberikan persetujuan atas studi ini.

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. Perlakuan Pada Hewan Uji dan Validasi

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.¹³ 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 *alopecia-like* yaitu tikus yang mengalami perhambatan pertumbuhan rambut dan pemendekan dibandingkan kelompok tikus sehat. Dan secara mikroskopis dengan dengan mengamati preparat jaringan kulit yang di warnai 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 Makroskopis dan Mikroskopis *Alopecia-Like*

1. Validasi Makroskopis

Validasi makroskopis dilakukan untuk memastikan bahwa model tikus mengalami gejala alopecia akibat induksi fluconazole.

a. Tahapan Validasi:

- Pencukuran Bulu: Dilakukan di area kepala atau punggung untuk memudahkan pengamatan kulit dan rambut.
- Induksi Fluconazole: Diberikan secara oral 35 mg/kg/hari selama 14 hari untuk menimbulkan gejala alopecia-like.
- Pengamatan Berkala: Dilakukan tiap 2 hari untuk mencatat kerontokan rambut, perubahan kulit, dan inflamasi.
- Waktu Validasi: Hari ke-14 dipilih sebagai titik evaluasi utama, di mana gejala seharusnya tampak jelas.

b. Hasil Pengamatan:

- Kerontokan Rambut: Terjadi di area yang dicukur, berupa bercak tidak beraturan.
- Perubahan Kulit: Terlihat kemerahan, pembengkakan ringan, atau perubahan kelembaban.
- Perkembangan area kerontokan: Area botak bisa membesar atau mengecil tergantung respon tikus.

c. Dokumentasi:

Untuk mendukung temuan makroskopis, dokumentasi fotografis dilakukan untuk setiap fase pengamatan. Foto-foto ini digunakan untuk mencatat perubahan yang terjadi pada kulit dan rambut tikus.

2. Validasi Mikroskopis

Pemantauan mikroskopis menggunakan mikroskop digital dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE).

- 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 diinfiltasi menggunakan parafin dalam oven bersuhu 56 °C 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 6 μ m. Kemudian letakkan potongan-potongan tersebut di atas permukaan kaca yang telah dilapisi perekat Mayer Albumin, diteteskan 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 alopecia-like dilakukan dengan mengamati preparat jaringan kulit yang diwarnai Hematoksilin-Eosin (HE) menggunakan mikroskop digital. Kondisi alopecia-like 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. Terminasi dan Pengambilan Jaringan

Tikus diberikan kombinasi xylazine (20 mg/kgbb) dan ketamine (60 mg/kgbb) untuk menginduksi anestesi. Setelah tikus tidak responsif terhadap rangsangan, matikan tikus dengan dosis

koktail yang mematikan. Kemudian organ kulit diambil dari bangkai tikus.³⁷

4.5.6. Pembuatan Sampel Jaringan Kulit

Jaringan kulit diambil dari bangkai tikus yang sebelumnya telah di euthanasia dengan dosis koktail mematikan, jaringan kulit diambil dan dipotong kecil-kecil. 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. Supernatan yang mengandung IL-1 β dan PDGF, kemudian dipindahkan ke tabung lain untuk dianalisis menggunakan ELISA.

4.5.7. Pembacaan Kadar IL-1 β dan PDGF dengan *Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)*

1. Sampel jaringan kulit dari setiap tikus dihomogenisasi menggunakan buffer PBS sesuai volume yang ditentukan, lalu disentrifugasi pada 3000 rpm selama 15 menit pada suhu 4°C untuk memisahkan padatan jaringan dari cairan supernatant. Supernatan yang mengandung sitokin, seperti IL-1 β dan PDGF,

kemudian dipindahkan ke tabung lain untuk dianalisis menggunakan ELISA.

2. Pelat ELISA 96 well disiapkan untuk menampung sampel dari 6 kelompok tikus (masing-masing 6 ekor), termasuk 6–8 titik kurva standar dan 1 blanko. Sampel dimasukkan ke dalam well sesuai urutan kelompok.
3. Sebanyak 50 μL supernatan jaringan ditambahkan ke tiap well yang telah dilapisi antibodi primer spesifik IL-1 β dan PDGF, lalu diinkubasi selama 1–2 jam pada suhu ruang.
4. Pelat dicuci 3–5 kali menggunakan wash buffer untuk menghilangkan sampel yang tidak berikatan, kemudian dikeringkan dengan tisu bebas serat.
5. Antibodi sekunder berkonjugasi enzim Horseradish peroxidase (HRP) sebanyak 50 μL ditambahkan ke setiap well dan diinkubasi kembali selama 30–60 menit.
6. Pelat dicuci ulang 3–5 kali untuk menghilangkan antibodi sekunder yang tidak berikatan.
7. Substrat Tetramethylbenzidine (TMB) ditambahkan ke tiap well dan diinkubasi selama 10–15 menit dalam kondisi gelap hingga muncul warna biru.
8. Sebanyak 50 μL larutan stop ditambahkan untuk menghentikan reaksi, menyebabkan perubahan warna dari biru menjadi kuning.

9. Absorbansi dibaca menggunakan microplate reader pada panjang gelombang 450 nm, dan nilai tiap sampel dicatat.
10. Konsentrasi IL-1 β dan PDGF dihitung berdasarkan kurva standar ELISA dan dianalisis secara statistik.

4.5.8. Pembagian Kelompok

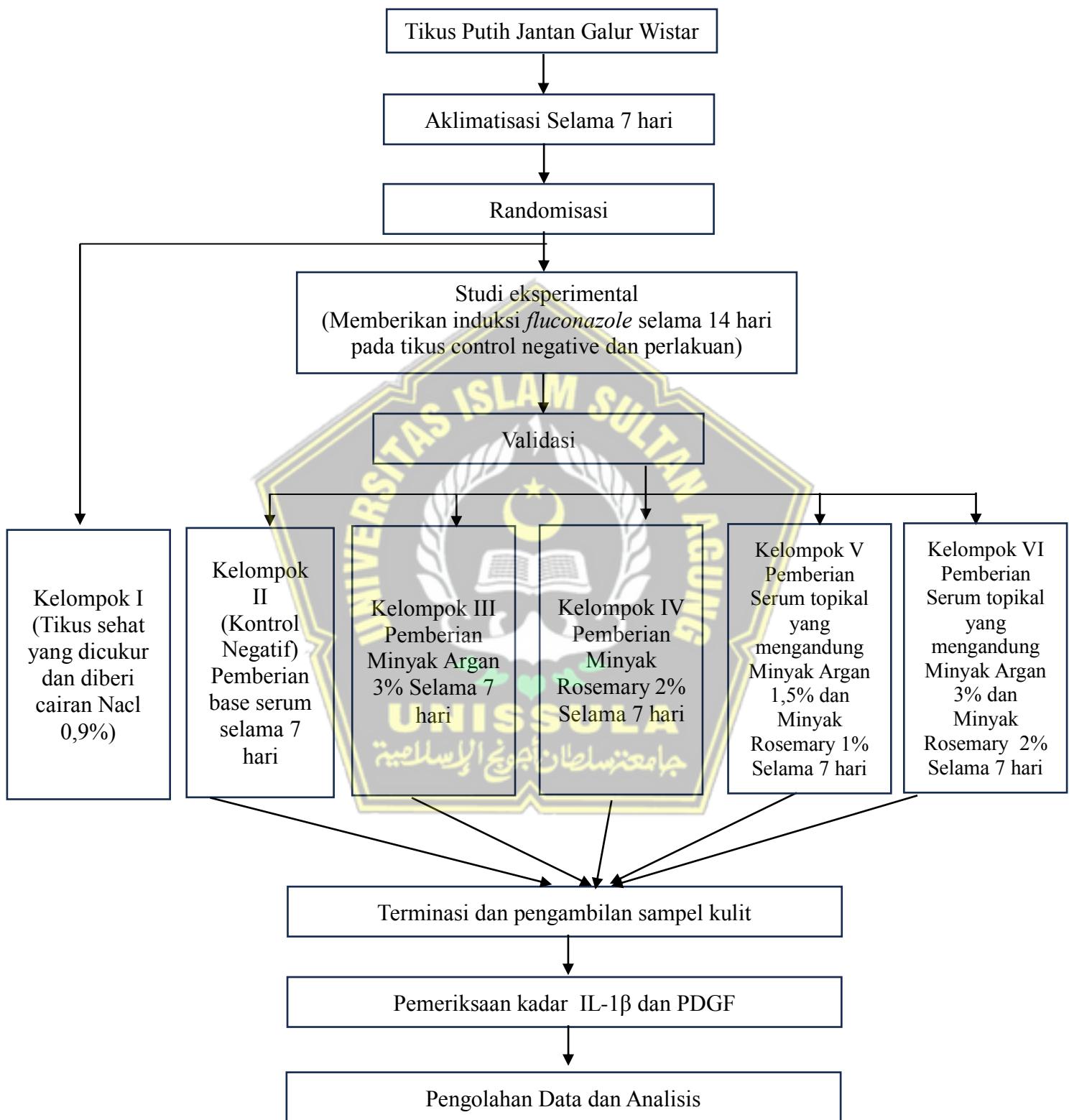
Kelompok perlakuan dibagi menjadi 4 dan tiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus.

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 4, tikus dicukur lokal dan di induksi Fluconazole diberi serum topikal Minyak Argan 3% dan Minyak Rosemary 2% secara topikal)



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. Analisis Data

Data yang diperoleh dari pengukuran IL-1 β dan PDGF, dalam jaringan 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 LSD*. 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 pada $p<0,05$.



BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh serum kombinasi minyak argan dan minyak rosemary topikal terhadap kadar IL-1 β dan PDGF pada tikus Wistar model alopecia-like yang diinduksi fluconazole. Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus yang dibagi ke dalam enam kelompok perlakuan, masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok 1 (K1) merupakan kontrol sehat, yaitu tikus hanya dicukur dan dibasuh dengan NaCl 0,9% tanpa perlakuan lebih lanjut. Kelompok 2 (K2) sebagai kontrol negatif dicukur dan diinduksi fluconazole kemudian diberikan base serum topikal. Kelompok 3 (K3) diberikan minyak argan 3%, Kelompok 4 (K4) diberikan minyak rosemary 2%, Kelompok 5 (K5) mendapat kombinasi minyak argan 1,5% dan rosemary 1%, sedangkan Kelompok 6 (K6) diberikan kombinasi minyak argan 3% dan rosemary 2%.

Induksi fluconazole dilakukan secara topikal pada kulit punggung tikus selama 14 hari berturut-turut untuk memicu kondisi alopecia-like. Setelah induksi selesai, dilakukan validasi untuk memastikan terbentuknya model *alopecia-like* yang sesuai. Selanjutnya, perlakuan serum topikal diberikan setiap hari selama 7 hari sesuai dengan pembagian kelompok perlakuan. Selama periode penelitian, tidak ditemukan kematian pada hewan coba, yang menunjukkan bahwa prosedur induksi dan pemberian serum berlangsung aman tanpa menimbulkan efek samping fatal. Pada hari ke-22,

setelah 14 hari induksi dan 7 hari perlakuan, tikus diterminasi dan dilakukan pengambilan sampel jaringan kulit pada area perlakuan. Sampel jaringan kemudian dianalisis menggunakan metode ELISA untuk mengukur kadar IL-1 β sebagai penanda inflamasi serta PDGF sebagai faktor pertumbuhan, dengan tujuan menilai perbedaan respon antar kelompok perlakuan.

5.1.1. Validasi Model Alopecia-Like Secara Makroskopis dan Mikroskopis

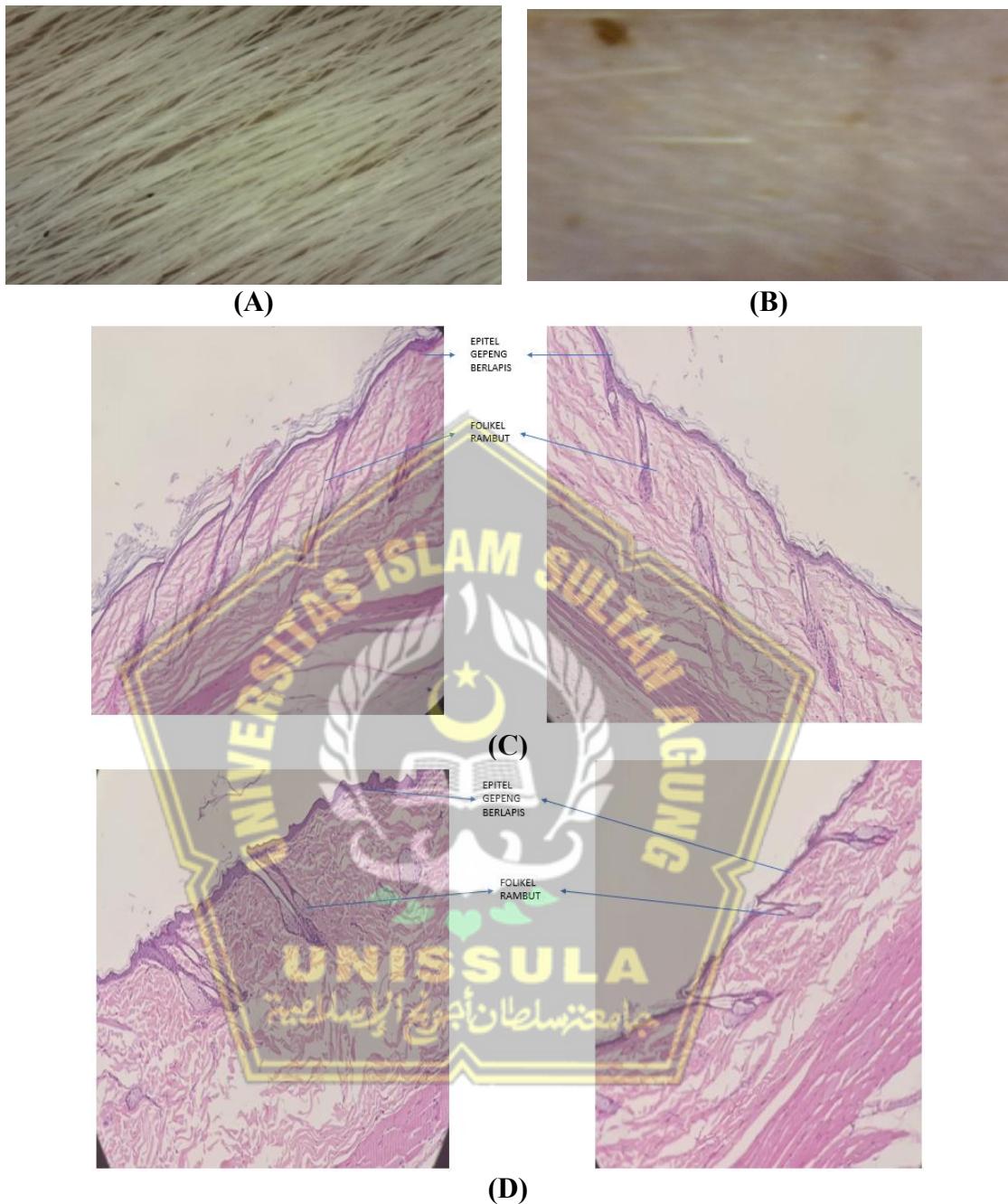
Paparan fluconazole topikal selama 14 hari pada tikus Wistar menyebabkan perubahan morfologi kulit yang berbeda dengan kondisi kulit normal. Hasil pengamatan makroskopis menunjukkan bahwa kulit punggung tikus dalam kondisi sehat sebelum induksi memiliki permukaan yang halus dengan distribusi rambut merata dan tidak tampak adanya perubahan warna maupun kerusakan permukaan kulit (Gambar 5.1A). Sebaliknya, pada tikus yang telah diinduksi fluconazole tampak adanya penurunan kepadatan rambut, perubahan warna kulit, serta munculnya bercak-bercak yang menandakan adanya proses patologis menyerupai alopecia-like (Gambar 5.1B).

Hasil pengamatan histopatologi dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE) menunjukkan adanya perbedaan yang jelas antara kulit tikus sehat dan tikus hasil induksi. Pada kulit tikus sehat (Gambar 5.1C) tampak lapisan epitel gepeng berlapis yang teratur dan folikel rambut yang masih utuh serta tersusun normal.

Sebaliknya, pada kulit tikus hasil induksi fluconazole (Gambar 5.1D) tampak adanya perubahan struktur histologis berupa kerusakan folikel rambut, penurunan jumlah folikel aktif, serta gambaran epitel yang lebih tipis dan tidak sekompak kelompok sehat.

Hasil ini menunjukkan bahwa induksi fluconazole selama 14 hari berhasil membentuk model alopecia-like pada tikus Wistar, ditandai dengan perubahan makroskopis berupa berkurangnya rambut dan perubahan warna kulit, serta perubahan mikroskopis berupa kerusakan struktur folikel rambut pada pemeriksaan histopatologi.





Gambar 5.1 Validasi Makroskopis dan Mikroskopis: (A) Kulit punggung tikus sehat/normal, (B) Kondisi kulit punggung setelah induksi fluconazole selama 14 hari, (C) Hasil pewarnaan *Hematoksilin-Eosin* (HE) tikus sehat, (D) Hasil pewarnaan *Hematoksilin-Eosin* (HE) tikus yang diinduksi fluconazole.

Tabel 5.1 menunjukkan hasil pembacaan jumlah folikel rambut pada 5 lapang pandang dengan perbesaran 10x. Pada kelompok

normal, rerata jumlah folikel rambut sebesar 7,8, sedangkan pada kelompok yang diinduksi fluconazole jumlah folikel rambut menurun menjadi 4,4. Hasil ini memperlihatkan adanya perbedaan yang jelas antara kelompok normal dan kelompok induksi. Penurunan jumlah folikel rambut pada kelompok fluconazole menunjukkan bahwa induksi selama 14 hari berhasil membentuk model alopecia-like pada tikus Wistar.

Secara histologis, hal ini ditandai dengan berkurangnya jumlah folikel rambut aktif yang dapat diamati dalam lapang pandang. Kondisi tersebut menyerupai mekanisme patologis pada alopecia, di mana terjadi gangguan pada siklus folikel rambut yang menyebabkan penurunan jumlah rambut yang tumbuh. Dengan demikian, model alopecia-like yang diinduksi fluconazole dalam penelitian ini terbukti valid untuk digunakan pada tahap uji perlakuan, karena secara histologis terlihat adanya penurunan jumlah folikel rambut yang signifikan dibandingkan kelompok normal. Hal ini mendukung penggunaan model ini dalam menilai efektivitas agen terapi untuk stimulasi pertumbuhan rambut.

Tabel 5.1 Hasil Pembacaan Pemeriksaan Hispatologi

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

5.1.2. Hasil Pemeriksaan Kadar IL-1 β dari Jaringan Kulit

Berdasarkan tabel 5.2, rerata kadar IL-1 β tertinggi diperoleh pada K5 ($18,72 \pm 0,396$), diikuti oleh K6 ($18,48 \pm 0,967$), K4 (15,04 $\pm 1,879$), K3 ($14,84 \pm 1,593$), K2 ($12,90 \pm 1,469$), dan terendah pada K1 ($10,98 \pm 0,526$). Uji normalitas Shapiro-Wilk menunjukkan nilai $p>0,05$ pada seluruh kelompok, sehingga data berdistribusi normal. Uji homogenitas varians dengan Levene's Test menunjukkan $p=0,073$ ($p>0,05$), yang berarti varians antar kelompok homogen. Analisis One Way ANOVA menunjukkan $p<0,001$ ($p<0,05$), yang berarti terdapat perbedaan bermakna kadar IL-1 β antar kelompok.

Tabel 5.2 Hasil Pemeriksaan Rerata Kadar IL-1 β

Variabel	Kelompok						<i>p value</i>
	K1 Mean \pm SD	K2 Mean \pm SD	K3 Mean \pm SD	K4 Mean \pm SD	K5 Mean \pm SD	K6 Mean \pm SD	
Kadar IL-1β	10.98 \pm 0.526	12.90 \pm 1.469	14.84 \pm 1.593	15.04 \pm 1.879	18.72 \pm 0.396	18.48 \pm 0.967	
<i>Saphiro Wilk</i>	0.206	0.942	0.485	0.951	0.096	0.442	
<i>Levene's Test</i>							0.073
<i>One Way ANOVA</i>							<0.001*

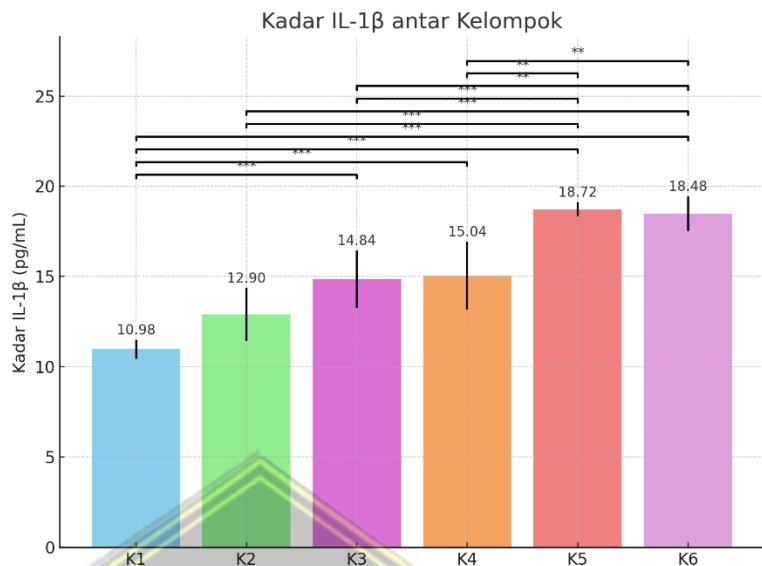
*: berpengaruh signifikan

Berdasarkan hasil uji Post Hoc Tukey terhadap kadar IL-1 β , ditemukan adanya perbedaan bermakna ($p<0,05$) antara K1 dengan K3, K4, K5, dan K6, antara K2 dengan K5 dan K6, serta antara K3 dengan K5 dan K6, dan juga antara K4 dengan K5 dan K6. Hasil ini menegaskan bahwa kelompok K5 (kombinasi minyak argan 1,5% + rosemary 1%) dan K6 (kombinasi minyak argan 3% + rosemary 2%)

menunjukkan peningkatan kadar IL-1 β yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol sehat (K1), kontrol negatif (K2), maupun kelompok perlakuan tunggal argan (K3) dan rosemary (K4). Temuan ini mengindikasikan bahwa kombinasi minyak argan dan rosemary lebih poten dalam memicu respons inflamasi dibandingkan pemberian tunggal. Sementara itu, tidak ditemukan perbedaan bermakna pada pasangan K1–K2, K2–K3, K2–K4, dan K3–K4. Hal ini menunjukkan bahwa kadar IL-1 β pada kelompok sehat, kontrol negatif, serta perlakuan tunggal argan maupun rosemary masih berada dalam rentang yang relatif berdekatan. Dengan demikian, efek peningkatan IL-1 β yang signifikan lebih dominan muncul pada kombinasi perlakuan.

Tabel 5.3 Hasil Post Hoc Tukey Kadar IL- β antar Kelompok

Kadar IL-1 β	K1	K2	K3	K4	K5	K6
K1	-	0.196	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*
K2		-	0.187	0.118	<0.001*	<0.001*
K3			-	1.000	<0.001*	0.002*
K4				-	0.001*	0.003*
K5					-	1.000
K6						-



Gambar 5.2 Rerata Kadar IL-1 β

5.1.3. Hasil Pemeriksaan Kadar PDGF dari Jaringan Kulit

Pada hasil rerata kadar PDGF pada tabel 5.4, kadar tertinggi diperoleh pada K4 ($3,96 \pm 0,167$), diikuti oleh K3 ($3,64 \pm 0,181$), K6 ($3,60 \pm 0,291$), K2 ($3,58 \pm 0,216$), K5 ($3,38 \pm 0,334$), dan terendah pada K1 ($3,24 \pm 0,194$). Uji normalitas Shapiro-Wilk menunjukkan $p>0,05$ pada seluruh kelompok, sehingga data berdistribusi normal. Uji homogenitas varians dengan Levene's Test menunjukkan $p=0,281$ ($p>0,05$), yang berarti varians antar kelompok homogen. Analisis *One Way ANOVA* menunjukkan $p=0,002$ ($p<0,05$), yang berarti terdapat perbedaan bermakna kadar PDGF antar kelompok.

Tabel 5.4 Hasil Pemeriksaan Rerata Kadar PDGF

Variabel	Kelompok						<i>p value</i>
	K1 Mean±SD	K2 Mean±SD	K3 Mean ±SD	K4 Mean ± SD	K5 Mean ± SD	K6 Mean ± SD	
Kadar PDGF	3.24 ± 0.194	3.58 ± 0.216	3.64 ± 0.181	3.96 ± 0.167	3.38 ± 0.334	3.60 ± 0.291	
<i>Sapiro Wilk</i>	0.758	0.272	0.826	0.314	0.737	0.585	
<i>Levene's Test</i>							0.281
<i>One Way ANOVA</i>							0.002*

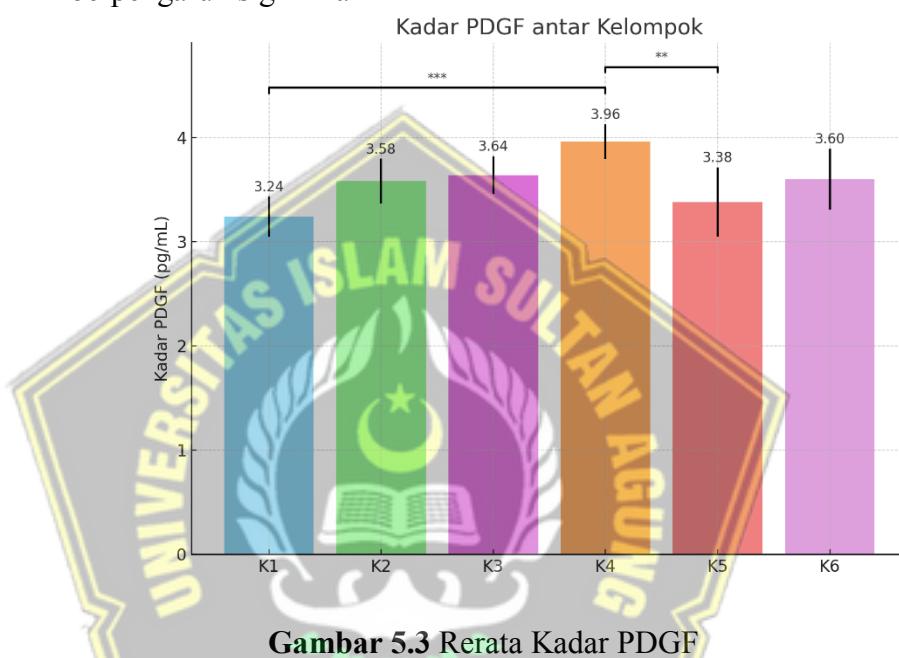
*: berpengaruh signifikan

Pada analisis kadar PDGF, uji *Post Hoc Tukey* pada tabel 5.5 menunjukkan perbedaan bermakna ($p<0,05$) antara K1 dengan K4, , serta K4 dengan K5. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok K4 (perlakuan rosemary 2%) memberikan peningkatan kadar PDGF yang signifikan dibandingkan kelompok sehat (K1), maupun kombinasi argan 1,5% + rosemary 1% (K5). Dengan demikian, rosemary 2% tampaknya memiliki peran yang lebih dominan dalam stimulasi faktor pertumbuhan platelet dibandingkan minyak argan tunggal maupun kombinasi dosis rendah. Adapun pada pasangan kelompok lainnya (misalnya K1–K2, K1–K3, K1–K5, K1–K6, K2–K3, K2–K4, K2–K5, K2–K6, K3–K6, dan K5–K6), tidak ditemukan perbedaan bermakna ($p>0,05$). Hal ini mengindikasikan bahwa kadar PDGF antar kelompok tersebut relatif homogen, sehingga tidak menunjukkan perbedaan signifikan secara statistik.

Tabel 5.5 Hasil Post Hoc Tukey Kadar PDGF antar Kelompok

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6
K1	-	0.253	0.125	<0.001*	0.936	0.203
K2		-	0.999	0.160	0.770	1.000
K3			-	0.313	0.533	1.000
K4				-	0.009*	0.203
K5					-	0.659
K6						-

*: berpengaruh signifikan

**Gambar 5.3** Rerata Kadar PDGF

5.2. Pembahasan

Model alopecia pada tikus Wistar yang diinduksi fluconazole ditandai oleh peningkatan inflamasi dan berkurangnya faktor pertumbuhan yang mendukung regenerasi folikel rambut. Fluconazole dosis panjang diketahui memicu alopecia berat dengan meningkatkan kadar sitokin pro-inflamasi interleukin-1 β (IL-1 β) dan sekaligus menurunkan kadar *platelet-derived growth factor* (PDGF) pada jaringan kulit. Kadar IL-1 β yang tinggi dalam kondisi alopecia mengindikasikan reaksi inflamasi di folikel rambut; hal ini selaras dengan temuan bahwa fluconazole merangsang produksi sitokin

seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan IL-1 β yang merusak folikel rambut. Sebaliknya, PDGF yang berperan penting dalam regenerasi folikel justru menurun, fluconazole dilaporkan menghambat jalur pensinyalan jaringan ikat dan menekan produksi PDGF, yang berkontribusi pada kerontokan rambut Akibatnya, pada kelompok kontrol alopecia (K2, tikus dengan fluconazole tanpa terapi) IL-1 β meningkat signifikan sedangkan PDGF menurun dibanding kontrol sehat (K1). Temuan ini konsisten dengan literatur bahwa alopecia terkait inflamasi ditandai IL-1 β tinggi dan PDGF rendah.⁴¹

IL-1 β adalah penanda inflamasi utama yang dapat merusak folikel rambut. Kadar tinggi IL-1 β di kulit kepala memicu apoptosis sel folikel dan mempercepat masuk ke fase telogen, sehingga pertumbuhan rambut terhambat. Pada model hewan, peningkatan IL-1 β terkait kerontokan menyerupai alopecia areata. Sebaliknya, PDGF berperan dalam regenerasi folikel dengan merangsang proliferasi sel papila dermal dan mengaktifkan stem cell untuk memulai fase anagen. Bersama VEGF, PDGF mendukung perkembangan folikel; VEGF meningkatkan angiogenesis, sementara PDGF mendorong regenerasi. Penurunan keduanya (seperti pada model alopecia fluconazole) mengurangi suplai nutrisi dan sinyal pertumbuhan, sehingga rambut sulit tumbuh kembali. Pada penelitian K1–K2, K1 (kontrol sehat) menunjukkan IL-1 β rendah dan PDGF normal. K2 (alopecia + placebo) mengalami kenaikan IL-1 β dan penurunan PDGF, menandakan inflamasi meningkat dan kemampuan regenerasi folikel menurun.⁴²

Minyak argan (*Argania spinosa*) mengandung berbagai senyawa bioaktif, terutama asam lemak tak jenuh (oleat dan linoleat), vitamin E, sterol, dan polifenol, yang memberikan efek antioksidan dan anti-inflamasi. Mekanisme utamanya adalah dengan menghambat aktivasi NF-κB dan inflamasome caspase-1, sehingga produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β berkurang.⁴³ Pada penelitian ini, kelompok perlakuan alopecia dengan minyak argan (K3) justru menunjukkan peningkatan kadar IL-1 β dibandingkan kelompok tanpa terapi (K2). Hal ini menyimpulkan bahwa minyak argan (K3) masih dalam keadaan inflamasi. Selain itu, kadar PDGF pada K3 cenderung lebih tinggi dibanding K2, meskipun peningkatannya relatif terbatas. Minyak argan tidak secara langsung menstimulasi proliferasi sel papila dermal, namun sifat antioksidan dan nutrisinya membantu mempertahankan kesehatan kulit kepala serta menciptakan kondisi yang mendukung keluarnya faktor pertumbuhan. Dengan demikian, minyak argan belum mencerminkan sebagai agen anti-inflamasi, namun peningkatan PDGF mendukung terciptanya lingkungan regeneratif yang lebih kondusif bagi pertumbuhan rambut yang dapat dilihat K3, K4, K5 dan K6 yang menunjukkan adanya pertumbuhan rambut.⁴⁴

Minyak rosemary (*Rosmarinus officinalis*) dikenal luas sebagai terapi herbal rambut berkat aktivitas anti-inflamasi sekaligus stimulasi pertumbuhan. Kandungan bioaktifnya, terutama 1,8-cineole, α -pinene, kamfor, serta polifenol seperti asam rosmarinat, asam karnosat, dan karnosol, terbukti menekan aktivasi NF-κB dan menurunkan ekspresi sitokin

pro-inflamasi (IL-1 β , IL-6, TNF- α). Senyawa karnosol dan asam karnosat juga menghambat ekspresi enzim inflamasi (COX-2, iNOS) dan mencegah translokasi NF- κ B ke nukleus, sehingga sintesis mediator inflamasi berkurang. Efek ini sejalan dengan bukti praklinis yang menunjukkan ekstrak rosemary menurunkan IL-1 β dan TNF- α serta infiltrasi leukosit pada jaringan kulit meradang. Selain itu, asam rosmarinat memiliki sifat imunomodulator dengan meningkatkan sitokin anti-inflamasi IL-10.

Pada penelitian ini, di mana kelompok K4 (alopecia + rosemary) masih menunjukkan kadar IL-1 β yang tinggi, namun memiliki kadar PDGF tertinggi ($3,96 \pm 0,167$) di antara seluruh kelompok, menunjukkan rosemary belum bisa meredam respon inflamasi di folikel rambut.⁴⁵

Rosemary memiliki efek pro-regeneratif melalui peningkatan sirkulasi mikro di kulit kepala, vasodilatasi kapiler, dan aktivasi pelepasan faktor pertumbuhan. Penelitian klinis menunjukkan bahwa aplikasi topikal rosemary selama enam bulan meningkatkan jumlah rambut setara dengan minoxidil 2%, sedangkan pada model hewan ekstrak rosemary mampu mempercepat fase anagen folikel. Komponen aktif seperti asam ursolat bahkan dilaporkan menghambat 5 α -reduktase dan menekan ekspresi TGF- β 1 serta DKK-1, yang merupakan inhibitor pertumbuhan rambut, sekaligus meningkatkan faktor pertumbuhan IGF-1 dan KGF melalui aktivasi jalur Wnt/ β -catenin.^{46,47} Hasil penelitian ini mendukung mekanisme tersebut, karena kelompok K4 menunjukkan peningkatan PDGF signifikan dibanding K2. Efek ini kemungkinan terkait dengan aktivasi kaskade penyembuhan

dan angiogenesis (VEGF–PDGF) akibat peningkatan perfusi kulit dan aktivitas antioksidan rosemary. Demikian, rosemary bekerja sebagai pro-regeneratif (meningkatkan PDGF).

Pada penelitian ini, dua kelompok kombinasi minyak argan dan rosemary, K5 (argan 1,5% + rosemary 1%) dan K6 (argan 3% + rosemary 2%), diharapkan dapat menggabungkan efek anti-inflamasi dari argan dan rosemary serta meningkatkan regenerasi folikel rambut. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kedua kelompok kombinasi (K5 dan K6) tidak lebih baik dibandingkan kontrol alopecia (K2) dalam menurunkan IL-1 β , justru kadar IL-1 β meningkat signifikan. Selain itu, kadar PDGF pada kombinasi tidak lebih tinggi dibandingkan rosemary tunggal (K4). Bahkan pada K5 (argan 1,5% + rosemary 1%), kadar PDGF mengalami penurunan ($3,38 \pm 0,334$) dibandingkan K2 ($3,58 \pm 0,216$).⁴⁴

Pada K6, yang menggunakan dosis tertinggi dari kedua minyak (3% argan dan 2% rosemary), kadar IL-1 β tetap tinggi dan PDGF tidak lebih baik dibandingkan K4. Hal ini mungkin disebabkan oleh efek antagonis parsial pada jalur anti-inflamasi dimana rosemary dengan dosis 2% belum sepenuhnya mampu menghambat jalur NF- κ B secara maksimal, sehingga penambahan argan tidak memberikan efek tambahan yang signifikan. Selain itu, sifat emolien dari argan dapat mengurangi penetrasi senyawa aktif rosemary ke kulit, yang mengurangi potensi efek anti-inflamasi rosemary. Iritasi ringan yang dapat disebabkan oleh rosemary mungkin juga ditekan oleh argan, mengurangi efek stimulasi folikel yang diperlukan untuk

regenerasi. Secara keseluruhan, meskipun kombinasi argan dan rosemary memberikan perbaikan dibandingkan kontrol, dosis yang tidak optimal dan interaksi antara kedua minyak ini mengurangi potensi sinergis yang diharapkan, sehingga efek pada IL-1 β dan PDGF tidak melebihi efek rosemary tunggal.^{44,45,47}

Perbandingan antara kelompok kontrol, perlakuan tunggal, dan kombinasi memberikan wawasan penting mengenai peran IL-1 β dan PDGF dalam model alopecia dan mekanisme molekuler yang mendasari efek intervensi herbal. Pada kontrol sehat (K1), IL-1 β rendah dan PDGF cukup untuk mendukung siklus rambut normal, sedangkan pada kelompok alopecia (K2), fluconazole menyebabkan peningkatan IL-1 β dan penurunan PDGF, mencerminkan aktivasi jalur inflamasi yang merusak folikel.⁴¹ Peningkatkan PDGF melalui aktivasi jalur angiogenik (VEGF) dan proliferasi sel folikel melalui jalur Wnt/ β -catenin. Meskipun kombinasi K5 dan K6 diharapkan menghasilkan efek sinergis, keduanya tidak menunjukkan peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan rosemary tunggal (K4), yang mengindikasikan bahwa kedua minyak ini mungkin berbagi mekanisme molekuler yang sama dalam menekan inflamasi (NF- κ B, MAPK), sehingga tidak ada efek aditif yang kuat.

Secara keseluruhan, kombinasi minyak argan dan rosemary belum mampu menghambat proses inflamasi, yang ditunjukkan oleh kadar IL-1 β pada kelompok K3, K4, K5, dan K6 yang tetap lebih tinggi dibandingkan kontrol alopecia (K2). Sementara itu, kadar PDGF mengalami peningkatan

pada K3, K4, dan K6, tetapi pada K5 justru terjadi penurunan dibandingkan K2. Secara statistik, terapi pada kelompok perlakuan belum sepenuhnya optimal dalam memperbaiki kondisi alopecia yang diinduksi fluconazole, meskipun rosemary (K4) tampak memberikan efek yang lebih konsisten dalam meningkatkan PDGF dan mendukung regenerasi folikel rambut.^{43,44}

Keterbatasan penelitian ini adalah kombinasi minyak argan dan rosemary belum menunjukkan efek yang konsisten sesuai harapan. Hal ini terlihat dari kadar IL-1 β pada kelompok perlakuan (K3, K4, K5, K6) yang tetap lebih tinggi dibandingkan kontrol alopecia (K2), sehingga respon anti-inflamasi belum optimal. Selain itu, kadar PDGF tidak meningkat secara merata; meskipun K3, K4, dan K6 menunjukkan peningkatan, pada K5 justru terjadi penurunan dibandingkan K2. Ketidaksesuaian ini menunjukkan bahwa efek argan dan rosemary, baik tunggal maupun kombinasi, belum sepenuhnya stabil dan mungkin dipengaruhi dosis maupun interaksi antar komponen. Dengan demikian, hasil penelitian ini masih belum dapat menyimpulkan secara pasti potensi sinergis kombinasi kedua minyak terhadap perbaikan alopecia.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

- 1) Pemberian serum kombinasi minyak argan 1,5% dan rosemary 1% (K5) secara topikal tidak menurunkan kadar IL-1 β , bahkan kadarnya lebih tinggi dibandingkan kontrol negatif (K2), serta kadar PDGF justru mengalami penurunan dibandingkan K2. Hal ini menunjukkan kombinasi dosis rendah belum efektif dalam menekan inflamasi maupun meningkatkan faktor pertumbuhan.
- 2) Pemberian serum kombinasi minyak argan 3% dan rosemary 2% (K6) juga tidak menurunkan kadar IL-1 β secara bermakna, meskipun kadar PDGF sedikit lebih tinggi dibandingkan K2. Namun, efek sinergis yang diharapkan tidak tercapai karena nilainya tetap tidak melebihi rosemary tunggal (K4).
- 3) Serum rosemary tunggal (K4) menunjukkan hasil paling menonjol, dengan kadar IL-1 β yang relatif lebih rendah dibanding kombinasi serta kadar PDGF tertinggi di antara seluruh kelompok, sehingga lebih konsisten dalam mendukung regenerasi folikel rambut.
- 4) Secara keseluruhan, kombinasi minyak argan dan rosemary tidak lebih baik dibandingkan rosemary tunggal dalam menekan inflamasi (IL-1 β) maupun meningkatkan faktor pertumbuhan (PDGF). Hal ini menunjukkan bahwa rosemary tunggal lebih efektif, sementara argan lebih berperan sebagai agen protektif pendukung.

6.2. Saran

- 1) Penelitian selanjutnya disarankan untuk mengeksplorasi variasi konsentrasi minyak rosemary tunggal maupun kombinasinya dengan minyak argan, guna menentukan dosis yang benar-benar efektif dalam menurunkan IL-1 β dan meningkatkan PDGF. Mengingat hasil penelitian ini menunjukkan kombinasi belum lebih baik daripada rosemary tunggal, maka fokus pada optimalisasi dosis rosemary perlu diprioritaskan.
- 2) Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan periode aplikasi yang lebih panjang untuk mengevaluasi efek jangka panjang, termasuk konsistensi penurunan IL-1 β , peningkatan PDGF, serta dampaknya terhadap siklus pertumbuhan rambut. Selain itu, penelitian lanjutan juga perlu menilai kemungkinan efek samping dari penggunaan jangka panjang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sánchez-Díaz M, Montero-Vilchez T, Bueno-Rodriguez A, Molina-Leyva A, Arias-Santiago S. Alopecia Areata and Dexamethasone Mini-Pulse Therapy, A Prospective Cohort: Real World Evidence and Factors Related to Successful Response. *J Clin Med.* 2022 Mar 1;11(6).
2. Kim JE, Lee YJ, Lee KJ, Park SH, Kang H. Ex Vivo Treatment with Allogenic Mesenchymal Stem Cells of a Healthy Donor on Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Severe Alopecia Areata: Targeting Dysregulated T Cells and the Acquisition of Immunotolerance. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 1;23(21).
3. Klinkhammer BM, Floege J, Boor P. PDGF in organ fibrosis. Vol. 62, *Molecular Aspects of Medicine.* Elsevier Ltd; 2018. p. 44–62.
4. Serrafi A, Chegani F, Bennis F, Kepinska M. The Importance of Argan Oil in Medicine and Cosmetology. Vol. 16, *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
5. 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.
6. Kamp H, Geilen CC, Sommer C, Blume-Peytavi U, Blume-Peytavi U. Regulation of PDGF and PDGF receptor in cultured dermal papilla cells and follicular keratinocytes of the human hair follicle. Vol. 12, *Exp Dermatol.* # Blackwell Munksgaard; 2003.
7. Legiawati L, Suseno LS, Sitohang IBS, Pratama AI. Hair disorder in dr. Cipto Mangunkusumo cosmetic dermatology and venereology outpatient clinic of Jakarta, Indonesia: A socio-demographic and clinical evaluation. *Dermatol Reports.* 2022;14(3).
8. Müller Ramos P, Melo DF, Radwanski H, de Almeida RFC, Miot HA. Female-pattern hair loss: therapeutic update. Vol. 98, *Anais Brasileiros de Dermatologia.* Elsevier Espana S.L.U; 2023. p. 506–19.

9. Rahmasari D, Setya Fazri ZE, Chasanah U. Hair Growth Promotion of Argan Oil (*Argania Spinosa* Skeels) Nanoemulsion Hair Tonic Preparation With Mice (*Mus Musculus*). *KnE Medicine*. 2022 Sep 15;
10. 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.
11. Panahi Y, Taghizadeh M, Tahmasbpour Marzony E, Sahebkar A. Rosemary Oil vs Minoxidil 2% for the Treatment of Androgenetic Alopecia: A Randomized Comparative Trial. *SKINmed*. 2015
12. 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
13. 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).
14. Khalil DY, Hassan OM. Anti-inflammatory and Antioxidant Activity of Rosemary Essential Oil. *Journal of Angiotherapy*. 2024;8(4).
15. 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.
16. Tomaszewska K, Kozłowska M, Kaszuba A, Lesiak A, Narbutt J, Zalewska-Janowska A. Increased Serum Levels of IFN- γ , IL-1 β , and IL-6 in Patients with Alopecia Areata and Nonsegmental Vitiligo. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020.

17. Kasumagić-Halilovic E, Ovcina-Kurtovic N. Serum levels of interleukin-1 (IL-1 α , IL-1 β) in patients with alopecia areata. *Our Dermatology Online*. 2012 Jul 2;3(3):161–3.
18. Ren J, Sun J, Li Z, Zhao Y, Tuan H. The Impact of Growth Factors in Platelet-Rich Plasma Combination Therapy for Androgenic Alopecia. *Dermatol Ther*. 2024;2024.
19. Siah TW, Guo H, Chu T, Santos L, Nakamura H, Leung G, et al. Growth factor concentrations in platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: An intra-subject, randomized, blinded, placebo-controlled, pilot study. *Exp Dermatol*. 2020 Mar 1;29(3):334–40.
20. Fields JK, Günther S, Sundberg EJ. Structural basis of IL-1 family cytokine signaling. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
21. Shin JM, Choi DK, Sohn KC, Kim SY, Min Ha J, Lee YH, et al. Double-stranded RNA induces inflammation via the NF- κ B pathway and inflammasome activation in the outer root sheath cells of hair follicles. *Sci Rep*. 2017 Mar 7;7.
22. Stephanie A. CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT Akreditasi PP IAI-2 SKP Tatalaksana Alopecia Androgenetik. Vol. 45. 2018.
23. 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.
24. Sil S, Periyasamy P, Thangaraj A, Chivero ET, Buch S. PDGF/PDGFR axis in the neural systems. Vol. 62, *Molecular Aspects of Medicine*. Elsevier Ltd; 2018. p. 63–74.
25. Foo JB, Looi QH, Chong PP, Hassan NH, Yeo GEC, Ng CY, et al. Comparing the Therapeutic Potential of Stem Cells and their Secretory Products in Regenerative Medicine. Vol. 2021, *Stem Cells International*. Hindawi Limited; 2021.

26. Anderi R, Makdissy N, Azar A, Rizk F, Hamade A. Cellular therapy with human autologous adipose-derived adult cells of stromal vascular fraction for alopecia areata. *Stem Cell Res Ther.* 2018 May 15;9(1).
27. González R, Moffatt G, Hagner A, Sinha S, Shin W, Rahmani W, et al. Platelet-derived growth factor signaling modulates adult hair follicle dermal stem cell maintenance and self-renewal. *NPJ Regen Med.* 2017 Apr 14;2(1).
28. Mechqoq H, El Yaagoubi M, El Hamdaoui A, Momchilova S, Guedes da Silva Almeida JR, Msanda F, et al. Ethnobotany, phytochemistry and biological properties of Argan tree (*Argania spinosa* (L.) Skeels) (Sapotaceae) - A review. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2021 Dec 5 [cited 2025 Aug 19];281:114528. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874121007571?via%3Dihub>
29. Banjaw B DT, Wolde TG, Gebre A. Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) Variety Verification Trial at Wondogenet, South Ethiopia. *Med Aromat Plants (Los Angel)*. 2016;5(5).
30. Cuevas-Diaz Duran R, Martinez-Ledesma E, Garcia-Garcia M, Bajo Gauzin D, Sarro-Ramírez A, Gonzalez-Carrillo C, et al. The Biology and Genomics of Human Hair Follicles: A Focus on Androgenetic Alopecia. Vol. 25, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
31. Alonso L, Fuchs E. The hair cycle. *J Cell Sci.* 2006 Feb 1;119(3):391–3.
32. 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.
33. 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.

34. Oiwoh SO, Enitan AO, Adegbosin OT, Akinboro AO, Onayemi EO. Androgenetic Alopecia: A Review. Vol. 31, Nigerian Postgraduate Medical Journal. Wolters Kluwer (UK) Ltd.; 2024. p. 85–92.
35. Maria Pacifici G. Clinical pharmacology of fluconazole in infants and children. *Clinical and Medical Investigations*. 2020;5(3).
36. Routsi C, Meletiadis J, Charitidou E, Gkoufa A, Kokkoris S, Karageorgiou S, et al. Epidemiology of Candidemia and Fluconazole Resistance in an ICU before and during the COVID-19 Pandemic Era. *Antibiotics*. 2022 Jun 1;11(6).
37. 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.
38. Van Daele R, Wauters J, Lagrou K, Denooz R, Hayette MP, Gijsen M, et al. Pharmacokinetic variability and target attainment of fluconazole in critically ill patients. *Microorganisms*. 2021 Oct 1;9(10).
39. Chen Y, Ogasawara K, Wood-Horrell 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.
40. 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).
41. Jessika C, Putra A, Sumarawati T. Therapeutic Potential of Secretome from Hypoxic-Mesenchymal Stem Cell (SH-MSC) in Regulating PDGF and IL-1 β Gene Expression in Fluconazole-Related Alopecia. *Biosaintifika*. 2024 Apr 1;16(1):10–22.
42. Rahardja CK, Mulyani SP, Putra A. Secretome of Hypoxic Mesenchymal Stem Cells Improves Fluconazole-Induced Alopecia in Rats via

- Immunoregulatory Modulation of IL-15 and IFN- γ . Biosaintifika. 2024 Apr 1;16(1):23–36.
- 43. 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. Vol. 14, Antioxidants. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025.
 - 44. Hartinger R, Fenzl FQ, Nalewaja VM, Djabali K. Argan Callus Extract Restores Skin Cells via AMPK-Dependent Regulation of Energy Metabolism, Autophagy, and Inflammatory Pathways. Antioxidants. 2025 Jul 1;14(7).
 - 45. Gonçalves C, Fernandes D, Silva I, Mateus V. Potential Anti-Inflammatory Effect of Rosmarinus officinalis in Preclinical In Vivo Models of Inflammation. Vol. 27, Molecules. MDPI; 2022.
 - 46. Yunes P, Mohsen aghizadeh, Eisa TM, Amirhossein S. Rosemary oil vs minoxidil 2% for the treatment of androgenetic alopecia: a randomized comparative trial. Skinmed. 2015 Jan;13:15–21.
 - 47. 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. Indonesian Biomedical Journal. 2023;15(4):296–368.