

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Keloid masih banyak ditemukan dalam praktek sehari-hari dan masih menjadi masalah baik bagi dermatologis maupun bagi pasien. Hingga saat ini, insiden keloid masih tinggi, khususnya di Asia dan Afrika. Individu berkulit gelap seperti pada ras Asia, Afrika dan Hispanik memiliki risiko tinggi terjadinya keloid dibandingkan ras Kaukasia. Insiden keloid pada populasi berkulit gelap berkisar 4,5% hingga 16%. Pada ras Kaukasia, diperkirakan insiden keloid mencapai 0,1%, sedangkan pada ras Afrika berkisar antara 4 hingga 16%.¹ Hingga saat ini, belum ada penelitian yang melaporkan insiden keloid di Asia. Sun dkk. (2014) di Taiwan melaporkan insiden keloid mencapai 0,15%.² Di Indonesia, terdapat beberapa penelitian yang melaporkan insiden keloid. Andisi dkk. (Indonesia, 2016) melaporkan terdapat 93 kasus keloid (1,68%) di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode 2011–2015.³ Birawati dan Astri pada tahun 2020 melaporkan bahwa di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr. M. Djamil Padang terdapat 157 kasus keloid pada periode Januari 2014 hingga Desember 2018.⁴

Keloid menyebabkan terganggunya kualitas hidup pasien melalui gejala penyerta seperti rasa nyeri dan gatal dan pertumbuhan lesi yang terus menerus. Hal ini mengakibatkan terjadinya stress psikologis pada pasien hingga memengaruhi aktivitas sehari-hari. Kassi dkk. pada tahun 2020 dan Bijlard dkk. pada tahun 2017 menyatakan bahwa gejala pruritus dan nyeri memberikan pengaruh yang signifikan

terhadap kualitas hidup pasien.^{5,6} Hal ini juga dilaporkan oleh Lu dkk. pada tahun 2020 dalam studi retrospektif yaitu keloid dapat memengaruhi kualitas hidup pasien dari derajat ringan hingga berat pada pasien melalui kuisioner *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Hal ini dibuktikan dari 553 pasien dengan keloid, terdapat 278 pasien dengan skor DLQI tiga hingga enam (derajat ringan), 239 pasien memiliki skor enam hingga sepuluh (derajat sedang) dan 36 pasien dengan skor DLQI sebelas hingga 20 (derajat berat).⁷

Keloid merupakan pertumbuhan jaringan parut yang melewati batas luka yang disebabkan oleh adanya respon abnormal dari proses penyembuhan luka. Patogenesis keloid terjadi akibat adanya proliferasi sel fibroblas yang berlebihan disertai peningkatan produksi beberapa *growth factors* seperti *platelet derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor- β* (TGF- β) and *vascular endothelial growth factor* (VEGF). *Transforming growth factor- β 1* (TGF- β 1) merupakan *growth factor* pertama yang dihasilkan oleh platelet pada proses penyembuhan luka, yaitu fase koagulasi. Oleh karena itu, peningkatan TGF- β 1 diyakini berperan dalam patogenesis keloid melalui jalur pensinyalan kanonika dan non kanonikal dalam meningkatkan proliferasi sel fibroblas dan memicu produksi matriks ekstra seluler. Unahabhokha dkk. dalam tinjauan literatur menyatakan bahwa terdapat peningkatan ekspresi TGF- β 1 pada sel fibroblas keloid dibandingkan dengan sel fibroblas normal. Oleh karena itu, dengan menurunkan ekspresi TGF- β 1 diharapkan dapat mensupresi akumulasi kolagen tipe 1, menurunkan proliferasi fibroblas dan menginduksi apoptosis sel sehingga penurunan ekspresi TGF- β 1 dapat dijadikan target terapi pada keloid.^{8,9} Pemeriksaan TGF- β 1 dapat dilakukan dengan beberapa metode, yaitu *polymerase*

chain reaction (PCR) dan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Walaupun kedua metode ini bersifat kuantitatif, PCR dapat dilakukan untuk deteksi berbagai macam sitokin, termasuk TGF- β 1 dari jumlah sampel yang kecil, dibandingkan dengan ELISA yang membutuhkan jumlah cairan dari medium sel yang cukup dan tidak selalu mudah diperoleh.¹⁰

Modalitas terapi yang saat ini digunakan pada penatalaksanaan keloid adalah pembedahan, krioterapi, injeksi kortikosteroid intralesi, *5-Fluorouracil* (5-FU) dan injeksi intralesi *Botulinum Toxin Type A* (BTX-A). Namun, keberhasilan terapi keloid saat ini masih menjadi tantangan dikarenakan tingkat rekurensi yang masih tinggi. Salah satu contoh modalitas terapi yang digunakan saat ini adalah injeksi triamsinolon asetonid intralesi. Injeksi triamsinolon asetonid dengan dosis 10 hingga 40 mg/ml, walaupun dikenal murah dan banyak tersedia, memiliki tingkat rekurensi mencapai 33-55% pada lima tahun pertama dengan efek samping yang terjadi pada 50% pasien berupa hipopigmentasi, telangiectasis dan atrofi.¹¹

Saat ini telah banyak penelitian yang ditujukan untuk mencari modalitas terapi terbaru pada keloid dengan efek samping yang lebih minimal yaitu salah satunya penggunaan bahan alam. Unahabhokha dkk. menyatakan bahwa senyawa fitokimia pada bahan alam dapat memengaruhi kaskade pensinyalan molekular pada patogenesis keloid khususnya penurunan ekspresi TGF- β sehingga terjadi penurunan migrasi dan proliferasi sel fibroblas diikuti oleh penurunan produksi kolagen. Beberapa senyawa fitokimia yang ditemukan dalam berbagai tanaman memiliki potensi menurunkan produksi TGF- β yaitu asiatikosida, kuersetin dan ekstrak bawang (*Extractum cepae*), namun belum ada studi yang melaporkan yang menyatakan keberhasilan yang cukup memuaskan dari bahan alam tersebut dalam

penatalaksanaan keloid. Oleh karena itu, pemanfaatan bahan alam lain telah banyak diteliti untuk penatalaksanaan keloid, termasuk di Indonesia. Salah satu upaya penggunaan bahan alam di Indonesia dengan tujuan menurunkan ekspresi TGF- β adalah dengan menggunakan alfa mangostin yang didapatkan dari kulit buah manggis.^{8,12,13}

Manggis (*Garcinia mangostana L.*) merupakan salah satu buah tropis yang paling banyak ditemukan di Asia Tenggara, khususnya Thailand, Indonesia, Malaysia, Srilanka, Filipina, Myanmar dan India. Manggis merupakan salah satu komoditas unggulan dan spesifik Propinsi Sumatera Barat. Hampir semua kabupaten dan kota di Sumatera Barat membudidayakan tanaman manggis. Menurut Dinas Pertanian Tanaman Pangan dan Hortikultura Provinsi Sumbar, daerah sentra produksi manggis di Sumatera Barat adalah Kabupaten Limapuluh Kota, Kabupaten Padang Pariaman, Kabupaten Sawahlunto/Sijunjung, Kabupaten Agam, Kabupaten Solok, Kabupaten Pasaman, dan Kabupaten Pesisir Selatan.¹⁴⁻¹⁶ Melia dkk. pada tahun 2019 melakukan analisis menggunakan buah manggis dari Pariaman dan menyatakan bahwa kulit buah manggis sebagian besar mengandung xanton, yaitu alfa mangostin (37,5 mg/100 ml), tannin 3.02% dan antosianin 1.85%.¹⁷

Manggis saat ini sudah menjadi obat herbal asli Indonesia sesuai dengan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 6 Tahun 2016 tentang Formularium Obat Herbal Asli Indonesia sebagai herbal untuk paliatif dan suportif kanker.¹⁸ Berbagai senyawa fitokimia telah banyak ditemukan dalam buah manggis, seperti xanton, benzofenon, flavonoid dan antosianin. Xanton adalah komponen bioaktif utama yang ditemukan dalam manggis. Setidaknya lebih dari

68 turunan xanton yang diisolasi dari buah manggis telah dilaporkan antara lain α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin, gartanin, *8-deoxygartanine*, *mangostinone*, 11α -mangostin, mangostanol, 1-isomangostin, 3-isomangostin dan *garcinone E*. Turunan xanton yang paling banyak ditemukan pada buah manggis adalah α -mangostin dan γ -mangostin.^{19,20}

Alfa mangostin (α -mangostin) merupakan turunan xanton yang paling banyak terkandung dalam kulit buah manggis (*Garcinia mangostana Linn.*). Alfa mangostin menjadi salah satu senyawa yang paling banyak diteliti dengan sifat farmakologis sebagai anti oksidan, anti infeksi, anti karsinogenik, neuroprotektif, hepatoprotektif dan kardioprotektif.²¹ Efek anti proliferasi dari alfa mangostin telah terbukti melalui beberapa penelitian. Zhang dkk. pada suatu tinjauan literatur menyatakan bahwa alfa mangostin dapat berperan dalam menghambat proliferasi sel dan menginduksi apoptosis.²⁰ Kritsanawong dkk. dalam studi *in vitro* menyatakan alfa mangostin dapat menginduksi apoptosis sel dan menghambat proliferasi sel kanker melalui jalur apoptosis serta inhibisi jalur pensinyalan HER2/PI3K/Akt dan MAPK.²²

Aktivitas antifibrotik α -mangostin telah diteliti sebelumnya oleh Rahmaniah dkk. dan Lestari dkk. Pada penelitian yang dilakukan oleh Rahmaniah dkk. pada tahun 2017, alfa mangostin dengan menggunakan konsentrasi 2 μ M, 5 μ M, 10 μ M, 20 μ M, 40 μ M, 80 μ M and 100 μ M dapat menurunkan proliferasi *hepatic stellate cells* (HSC) yang ditandai dengan penurunan kadar TGF- β pada medium sel, diikuti dengan penurunan ekspresi *collagen type I alpha 1 chain* (COL1A1), *tissue inhibitor of metalloproteinase* (TIMP)-1, *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), *alpha Smooth Muscle Actin* (α -SMA) dan *Phosphorylated*

Smad3 (p-Smad3) setelah 24 jam. Efek antiproliferatif dan antifibrotik ini diketahui bersifat *dose-dependent*. Rahmaniah dkk. menyatakan bahwa penurunan viabilitas sel lebih dari 50% terjadi pada konsentrasi alfa mangostin 100 μM .²³ Lestari dkk. pada tahun 2018 menggunakan alfa mangostin konsentrasi 10 μM dan 20 μM untuk mengetahui efek antifibrotik alfa mangostin terhadap HSC yang diinduksi dengan *acetaldehyde*. Setelah 24 jam, terdapat penurunan proliferasi dan migrasi HSC disertai dengan penurunan ekspresi Ki-67 dan pERK $\frac{1}{2}$ pada HSC. Hasil ini juga diikuti dengan penurunan kadar TGF- β dan penurunan ekspresi ekspresi COL1A1, TIMP1, and TIMP3 pada HSC yang diberikan alfa mangostin yang bersifat *dose-dependent*.²⁴ Adenina dkk. pada tahun 2019 menggunakan HSC yang diinduksi dengan TGF- β namun memberikan α -mangostin dengan konsentrasi 5 μM dan 10 μM . Adenina dkk. menemukan bahwa α -mangostin dapat menurunkan ekspresi TGF- β 1, reseptor TGF- β 1 dan MMP3 dengan bersifat *dose-dependent*. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa α -mangostin dapat berpotensi sebagai anti proliferasi dan anti fibrogenik.²⁵ Penelitian lain yang dilakukan oleh Adenina dkk. pada tahun 2020 menyatakan bahwa alfa mangostin juga dapat meningkatkan ekspresi TGF- β 1 pada kultur sel human hepatocellular carcinoma HEPG2 pada konsentrasi 10 μM .²⁶

Efek antifibrotik dan anti proliferasi pada sel fibroblas keloid pertama kali dibuktikan oleh Supp dkk. pada tahun 2021. Penelitian tersebut membandingkan pengaruh pemberian alfa mangostin dengan konsentrasi 2,5 μM , 5 μM , 7,5 μM dan 10 μM pada sel fibroblas keloid dan sel fibroblas normal. Supp dkk. menyatakan bahwa terdapat penurunan proliferasi sel fibroblas keloid yang bersifat *dose-dependent*, dengan tingkat penurunan proliferasi paling tinggi yaitu sebesar 99,36%

pada sel fibroblas keloid yang diberikan α -mangostin dengan konsentrasi 10 μ M setelah 24 jam. Supp dkk. juga meneliti ekspresi COL1A1, MMP1, MMP3 dan ekspresi TGF- β 1, namun Supp dkk hanya menggunakan sel fibroblas keloid yang diberikan alfa mangostin dengan konsentrasi 5 μ M serta menggunakan *real-time quantitative polymerase chain reaction* (qPCR). Supp dkk. menemukan adanya penurunan ekspresi COL1A1 dan peningkatan ekspresi MMP1 dan MMP3 namun tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada ekspresi TGF- β 1 antara sel fibroblas keloid dan sel fibroblas normal.²⁷ Oleh karena itu, Penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh alfa mangostin dengan konsentrasi 5, 10, 20, 40 dan 80 μ M terhadap ekspresi TGF- β 1 sel fibroblas keloid dengan menggunakan qPCR dengan masa inkubasi 24 jam.

1.2. Rumusan masalah

Apakah terdapat pengaruh alfa mangostin terhadap ekspresi TGF- β 1 sel fibroblas keloid?

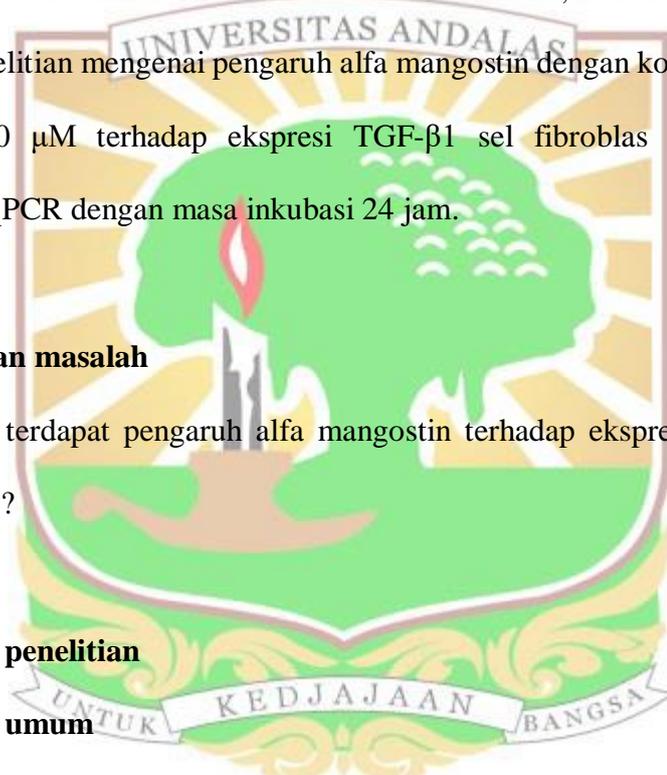
1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh alfa mangostin terhadap ekspresi TGF- β 1 sel fibroblas keloid

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui ekspresi TGF- β 1 sel fibroblas keloid tanpa pemberian alfa mangostin



2. Mengetahui ekspresi TGF- β 1 sel fibroblas keloid pemberian alfa mangostindengan konsentrasi 5 μ M, 10 μ M, 20 μ M, 40 μ M dan 80 μ M
3. Mengetahui pengaruh alfa mangostin konsentrasi 5 μ M, 10 μ M, 20 μ M, 40 μ M dan 80 μ M terhadap ekspresi TGF- β 1 sel fibroblas keloid

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat penelitian di bidang ilmu pengetahuan

1. Menambah pengetahuan tentang pengaruh alfa mangostin terhadap ekspresiTGF- β 1 sel fibroblas keloid
2. Dapat dijadikan dasar dari penelitian lanjutan yang menilai pengaruh pemberian alfa mangostin secara uji klinis

1.4.2 Manfaat untuk praktisi kesehatan

Apabila terbukti, penelitian ini dapat memberikan informasi bahwa alfa mangostin memiliki potensi sebagai salah satu modalitas terapi keloid, namun hal ini masih membutuhkan penelitian lanjutan.

