

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Keloid merupakan gangguan penyembuhan luka dimana terdapat pertumbuhan ekspansif dari luka dengan penyebaran yang melewati garis batas awal luka.<sup>1</sup> Kondisi tersebut merupakan bentuk dari fibrosis kulit yang disebabkan migrasi dan proliferasi sel fibroblas yang diikuti deposisi matriks ekstraseluler secara berlebih.<sup>2,3</sup> Terdapat ketidakseimbangan mediator inflamasi, sintesis dan degradasi kolagen pada jaringan keloid.<sup>4,5</sup>

Keloid diperkirakan terjadi lebih banyak pada individu dengan kulit berpigmen gelap dengan kecenderungan lebih besar 15 kali.<sup>5</sup> Insidensi terjadinya keloid beragam antara 0,09% pada Britania Raya hingga mencapai 16% di Republik Kongo.<sup>6</sup> Kouotou, dkk (Kamerun,2019) melaporkan prevalensi terjadinya keloid sebesar 3,5% dengan 59,4% pasien berjenis kelamin perempuan dan 69,6% berusia lebih dari 25 tahun.<sup>7</sup> Laporan oleh Lei di Taiwan, insidensi tahunan dari keloid adalah 0,15% dengan rasio wanita terhadap pria sebesar 1,33.<sup>8</sup> Insidensi keloid di negara berkembang diperkirakan mencapai 100 juta pasien dengan 4 juta diantaranya disebabkan luka bakar setiap tahunnya.<sup>9</sup> Laporan di RSUP dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2015 menemukan insidensi keloid mencapai 1,5% dari pasien yang berobat ke unit rawat jalan kulit dan kelamin.<sup>10</sup> Studi oleh Andisi, dkk melaporkan terdapat 93 pasien keloid di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode 2011-2015.<sup>11</sup> Sementara data pada Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr. M. Djamil Padang dilaporkan terdapat 47 kasus keloid periode 2016-2020.<sup>12</sup>

Penyebab tersering dari keloid merupakan trauma yang melibatkan lapisan retikular dari dermis. Studi oleh Choirunanda, dkk. dari Universitas Udayana menunjukkan sebanyak 74% penyebab keloid merupakan trauma non-operasi.<sup>13</sup> Kondisi non-operasi yang dapat

menimbulkan keloid antara lain: perlukaan akibat gigitan binatang, luka bakar, skar akibat vaksinasi, tindakan *piercing*, akne, cacar, dan herpes zooster.<sup>14</sup> Laporan dari Universitas Airlangga menunjukkan tindakan *piercing* menjadi penyebab non-operasi terbanyak pada kasus keloid tahun 2014-2017. Sebanyak 10,71% keloid terjadi secara idiopatik dan diduga terdapat peranan genetik.<sup>15</sup>

Keloid dapat memberikan sensasi nyeri dan gatal yang hebat serta mengganggu kosmetik pasien. Laporan oleh Olaitan dkk mendeskripsikan sebanyak 28,9% pasien memiliki keluhan gatal dan 26,4% mengeluhkan timbulnya rasa nyeri.<sup>16</sup> Studi belah lintang oleh Bijlard dkk menemukan keterkaitan antara kondisi keloid dengan penurunan kualitas hidup pasien yang dinilai dengan Skindex-29, SF-36, dan EQ-5D-5L. Keluhan nyeri dan gatal merupakan indikator yang signifikan dalam penurunan kualitas hidup pasien, terutama pada aspek emosional.<sup>17</sup> Studi oleh Choirunanda dkk di Universitas Udayana juga telah menggambarkan keterkaitan antara keloid dengan penurunan kualitas hidup pasien yang dinilai dengan *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Sebanyak 48% pasien dengan keloid mengalami gangguan kualitas hidup derajat ringan dan 4% mengalami gangguan kualitas hidup derajat sedang.<sup>13</sup>

Modalitas terapi keloid yang berkembang saat ini sebagian sudah dapat memberikan respon terapi hingga 100% yang dapat diukur dengan perbaikan tampilan luka yang dinilai dengan *Vancouver Scar Scale* (VSS). Perbaikan respon terapi keloid dapat dinilai dari pigmentasi, vaskularisasi, kelenturan, dan penonjolan sesuai skala yang sudah ditetapkan. Namun terapi keloid saat ini juga memiliki angka rekurensi yang tinggi, berkisar 20-100%. Injeksi triamsinolon intralesi 10-40 mg/mL memiliki angka rekurensi hingga 55% dalam 5 tahun pertama dengan memberikan efek samping berupa hipopigmentasi, telangiectasis, maupun atrofi. Prosedur pembedahan dapat memberikan angka rekurensi sebesar 45-100%.<sup>18,19</sup> Penggunaan terapi dengan menggunakan metode pembedahan maupun laser

memiliki biaya penanganan yang cukup tinggi. Terapi dengan menggunakan injeksi dapat menurunkan angka kepatuhan pasien berkaitan dengan rasa tidak nyaman yang ditimbulkan. Terapi dengan metode penekanan bersifat terbatas hanya pada ekstremitas. Penggunaan sediaan topikal, seperti imiquimod 5%, dapat menimbulkan efek samping berupa eritema hingga gangguan pigmentasi,<sup>20</sup> sehingga diperlukan pengembangan pengobatan yang lebih aman dan efektif dalam penanganan keloid.

Tanaman herbal telah dikembangkan untuk berbagai macam pengobatan, salah satunya untuk pengobatan keloid. Tanaman herbal seperti daun pegagan (*Centella asiatica*), bawang putih (*Allium sativum*), dan daun gambir (*Uncaria gambir*), telah diteliti memiliki kandungan antioksidan yang dapat berperan dalam penyembuhan keloid. Berdasarkan aktivitas antioksidan, daun pegagan dan daun gambir memiliki nilai aktivitas *inhibitory concentration* (IC<sub>50</sub>) sebesar 78,2 ppm dan 18,65 ppm. Bawang putih telah diuji secara klinis memberikan hasil yang baik terhadap terapi keloid. Bawang putih memiliki IC<sub>50</sub> yang lebih baik sebesar 13,61 ppm. Selain bawang putih, daun pegagan juga telah diuji secara klinis memiliki manfaat sebagai terapi pada keloid. Sari dkk., melakukan penelitian dengan ekstrak katekin dari tanaman gambir menilai proliferasi dan migrasi sel fibroblas keloid, menggunakan senyawa katekin gambir pada dosis 25-100 µM dan. Hasil penelitian tidak signifikan, namun tampak dengan peningkatan dosis terlihat penurunan dari proliferasi dan migrasi sel fibroblas keloid. Penelitian aktivitas antioksidan alfa mangostin dari kulit buah manggis memiliki angka IC<sub>50</sub> sebesar 13,68 ppm. Dari data tersebut diketahui alfa mangostin memiliki aktivitas antioksidan yang hampir mirip dengan bawang putih yang telah terbukti secara klinis dan termasuk dalam algoritma tatalaksana keloid saat ini. Antioksidan dapat menghambat *reactive oxygen spesies* (ROS) yang berperan dalam patogenesis terjadinya keloid.<sup>21-24</sup> Diharapkan senyawa alfa mangostin dari kulit buah manggis juga memiliki potensi sebagai terapi pada keloid.

Kandungan alfa mangostin pada kulit manggis telah diketahui memiliki sifat antimikroba, antiinflamasi dan antifibrotik. Studi oleh Lee pada tahun 2018 menemukan bahwa alfa mangostin dapat berperan dalam apoptosis dari kultur sel kanker. Mekanisme tersebut diperantarai oleh hambatan pada jalur *phosphatidylinositol-3-kinase* (PI3K), *apoptosis signaling kinase 1* (ASK 1), dan *signal transducer and activator of transcription-3* (STAT3).<sup>25,26</sup> Keterlibatan jalur tersebut juga dikonfirmasi dalam patogenesis terjadinya keloid. Studi oleh McFarland pada tahun 2021 menggunakan kultur jaringan keloid manusia menunjukkan terdapatnya penurunan kadar sitokin dan kemokin seperti TGF- $\beta$  dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF), interleukin-6 (IL-6), dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) yang berperan dalam proliferasi dan migrasi dari sel fibroblas. Studi tersebut telah menunjukkan bahwa terdapat potensi manfaat alfa mangostin terhadap penurunan proliferasi sel fibroblas jaringan keloid, yang dinilai menggunakan *3-(4-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide assay* (MTT assay). Pengaruh alfa mangostin terhadap migrasi sel fibroblas dalam studi tersebut tidak diukur.<sup>27</sup> Berdasarkan penelitian tersebut maka diperlukan studi lebih lanjut untuk mengetahui manfaat alfa mangostin terhadap migrasi sel fibroblas jaringan keloid.

Kandungan alfa mangostin pada ekstrak etanol 70% kulit manggis dari berbagai kawasan di Indonesia telah diteliti. Kandungan alfa mangostin pada buah manggis dari daerah Subang, Tasikmalaya, Bogor, dan Purwakarta bervariasi antara 10,07%-13,87%.<sup>28</sup> Melia dkk. pada tahun 2019 telah melakukan analisis menggunakan buah manggis dari Pariaman dan mengungkapkan bahwa perikarp buah manggis mengandung xanton, yaitu alfa mangostin (37,5 mg/100 ml), tannin 3.02% dan antosianin 1.85%. saat ini telah tersedia sediaan alfa mangostin yang telah terstandarisasi dengan kemurnian 98% yang diproses dengan metode *high performance liquid chromatography* (HPLC) yang diproduksi di Kota Padang.<sup>29</sup> Studi McFarland pada tahun 2021 menemukan penggunaan alfa mangostin



menunjukkan penurunan proliferasi dari sel fibroblas dari jaringan keloid pada dosis 10  $\mu\text{M}$ . Sementara, pada dosis alfa mangostin yang lebih kecil tidak tampak pengaruh terhadap proliferasi sel fibroblas,<sup>27</sup> sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengamati potensi kandungan alfa mangostin dari manggis sebagai terapi pada keloid dengan menggunakan konsentrasi yang lebih tinggi, baik dalam proliferasi maupun migrasi dari sel fibroblas jaringan keloid.

Studi oleh McFarland dkk. pada tahun 2021 menyarankan penggunaan kadar alfa mangostin dengan dosis lebih tinggi dan dilakukannya pengukuran migrasi sel fibroblas keloid.<sup>27</sup> Penulis menggunakan alfa mangostin sebagai hasil dari ekstraksi kulit manggis, yang merupakan salah satu buah yang diproduksi di Sumatera Barat dan telah tersedia dalam produk yang terstandar di Kota Padang. Efektivitas alfa mangostin akan dinilai pada kultur sel fibroblas keloid dengan menilai pengaruh terhadap proliferasi dan migrasi sel tersebut. Studi oleh McFarland dkk tahun 2021 sebelumnya menggunakan dosis bertahap mulai dari 1,0 hingga 10,0 $\mu\text{M}$ , dan ditemukan bahwa efek antifibrosis bersifat tergantung pada dosis. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa efek antifibrosis yang bermakna didapatkan pada dosis 10,0 $\mu\text{M}$ .<sup>27</sup> Sementara pada studi oleh Zhang dkk telah berhasil menunjukkan manfaat sifat anti proliferasi dari alfa mangostin pada sel karsinoma hepatoseluler pada dosis hingga 40  $\mu\text{M}$ , dimana efek tersebut bersifat bergantung dosis.<sup>30</sup> Berdasarkan penelitian tersebut, peneliti hendak melakukan studi dengan dosis kelipatan 2, yaitu 10, 20, 40, dan 80  $\mu\text{M}$ . Dosis lebih besar dari 100  $\mu\text{M}$  telah diteliti oleh Phan dkk menunjukkan efek sitotoksik pada kultur sel fibroblas manusia.<sup>31</sup> Dosis 10  $\mu\text{M}$  digunakan sebagai dosis minimum yang ditemukan bermakna dari penelitian McFarland dkk. Sementara dosis 80  $\mu\text{M}$  digunakan sebagai kelipatan dari dosis tertinggi dari studi Zhang dkk untuk mengamati potensi dari alfa mangostin pada dosis lebih besar. Dosis kelipatan dari 80  $\mu\text{M}$  tidak digunakan karena telah

melewati dari ambang batas dosis alfa mangostin yang dapat menimbulkan efek sitotoksik pada kultur sel fibroblas.

Proliferasi dan migrasi sel fibroblas memiliki peranan penting terhadap terjadinya penumpukan matriks ekstraseluler dan penambahan volume dari keloid. Penelitian dengan menggunakan metode kultur sel secara *in vitro* dapat memberikan kondisi lingkungan sel yang lebih mudah dikontrol dan menyebabkan peningkatan efektivitas dalam mekanisme biokimia. Sehingga, penelitian secara *in vitro* dapat menggambarkan efektivitas suatu bahan alam secara baik pada tingkat seluler.<sup>32-34</sup>

Pemeriksaan terkait proliferasi dari sel telah dikembangkan dalam berbagai metode seperti pengukuran kadar *bromodeoxyuridine* dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), kuantifikasi *sulforhodamine B* atau *adenosine triphosphate* secara *bioluminescence*, pengukuran ekspresi protein Ki-67 maupun protein retinoblastoma. Namun, pemeriksaan tersebut memerlukan sumber daya dan biaya yang cukup tinggi.<sup>35</sup> Pemeriksaan *MTT assay* merupakan pemeriksaan yang sederhana dan akurat untuk mengukur jumlah sel yang masih hidup (*viable*) menggunakan aktivitas mitokondria. Metode tersebut digunakan pada penelitian *in vitro* karena bersifat sensitif dan cepat. Metode *MTT assay* juga memiliki nilai diagnostik yang lebih baik dibandingkan pemeriksaan pewarnaan *Neutral Red*, *Alamar Blue*, dan *Crystal Violet*.<sup>32-34,36,37</sup> Sementara itu, pemeriksaan secara *in vitro scratch assay* digunakan secara luas dan memiliki nilai akurasi yang baik dalam mengukur migrasi sel pada medium. Pemeriksaan tersebut juga dapat digunakan untuk menilai efek suatu zat baik sebagai agen pro- maupun anti migrasi.<sup>38</sup> Penelitian sebelumnya oleh McFarland dkk tahun 2021 telah menggunakan metode *MTT assay* pada pemeriksaan proliferasi sel fibroblas keloid dengan hasil yang baik.<sup>27</sup>

Sel fibroblas berperan dalam pembentukan dan perkembangan ukuran dari keloid. Penggunaan kultur sel fibroblas dapat memberikan gambaran yang baik sebagai model

perjalanan penyakit suatu keloid. Struktur sel dalam jaringan kultur fibroblas dapat mengekspresikan berbagai penanda sebagai bentuk transformasi dari fibroblas menuju myofibroblas sesuai dengan tahapan *passage* yang telah dilalui. Ekspresi dari  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) yang terlibat dalam proses terjadinya keloid tampak pada *passage* III,<sup>39,40</sup> sehingga kultur sel fibroblas *passage* III merupakan kondisi ideal untuk mengamati kondisi terkait keloid.

Berdasarkan data-data dan penjelasan diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh alfa mangostin terhadap proliferasi dan migrasi sel fibroblas keloid dengan konsentrasi dinaikkan dari dosis penelitian sebelumnya dimulai dari 10, 20, 40, 80 $\mu$ M. Pemeriksaan proliferasi sel dilakukan dengan *MTT assay* dan migrasi sel dengan *scratch assay*.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah alfa mangostin dapat memengaruhi proliferasi sel fibroblas keloid?
2. Apakah alfa mangostin dapat memengaruhi migrasi sel fibroblas keloid?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian alfa mangostin sebagai antifibrosis

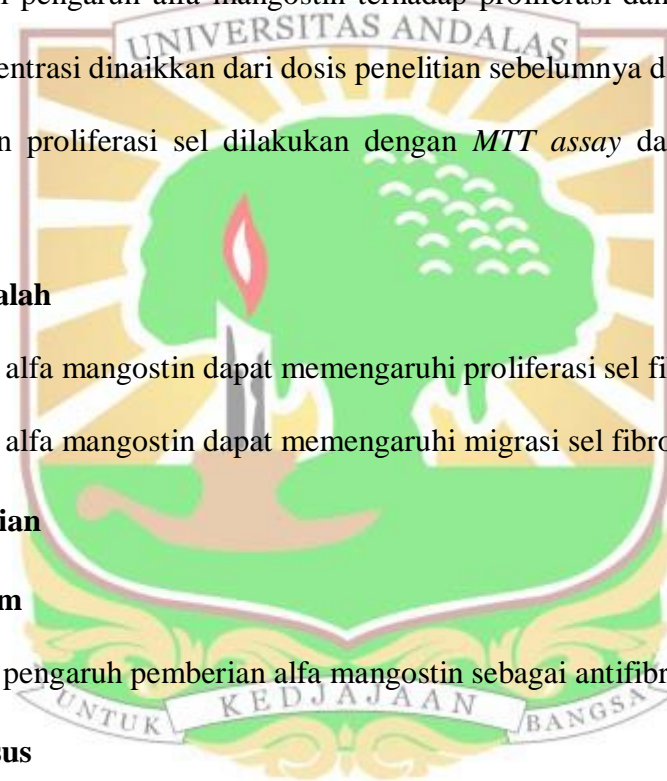
### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh alfa mangostin terhadap proliferasi sel fibroblas keloid
2. Mengetahui pengaruh alfa mangostin terhadap migrasi sel fibroblas keloid

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Penelitian di Bidang Ilmu Pengetahuan

1. Menambah pengetahuan tentang pengaruh alfa mangostin terhadap proliferasi dan aktivitas migrasi sel fibroblas keloid.



2. Apabila terbukti, hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai penelitian dasar dalam melakukan penelitian lanjutan seperti *in vivo*, dan uji klinis pada manusia dengan pemberian alfa mangostin pada penderita keloid.

#### **1.4.2 Manfaat untuk Praktisi Kesehatan**

Apabila terbukti dapat menurunkan proliferasi dan migrasi sel fibroblas keloid, hasil penelitian ini dapat menjadi informasi atau dasar untuk dilakukan penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan kebermanfaatan alfa mangostin sebagai modalitas terapi keloid.

#### **1.4.3 Manfaat untuk Masyarakat**

Apabila terbukti, dapat memberikan informasi bahwa alfa mangostin yang terdapat dalam kulit manggis yang belum secara optimal dimanfaatkan limbahnya, dapat bermanfaat sebagai bahan baku untuk pengobatan keloid. Namun hal ini masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.

