

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kasus keloid masih banyak ditemukan dan menjadi masalah baik bagi dermatologis maupun pasien khususnya di Asia dan Afrika.<sup>1</sup> Angka kasus keloid di Afrika mencapai 5-10% serta Asia 0-0,1%.<sup>2</sup> Pada tahun 2015 didapatkan prevalensi kasus keloid di poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Soetomo Surabaya sebanyak 1,5%.<sup>3</sup> Pada tahun 2011-2015, di poliklinik Kulit dan Kelamin di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, jumlah kasus keloid adalah 1,68% dari seluruh jumlah kunjungan pasien dermatologi.<sup>4</sup> Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr. M. Djamil Padang melaporkan 47 kasus keloid pada rentang waktu 2016 – 2020.<sup>5</sup>

Banyak pasien keloid yang mengalami stress psikologis hingga memengaruhi kualitas hidup pasien. Studi oleh Choirunanda dkk (2019) di Universitas Udayana menunjukkan 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. Studi oleh Kassi dkk di Afrika Barat (2020) menjelaskan dampak kualitas hidup derajat sedang dan tinggi didapatkan dari 61,66% pasien keloid, dimana kualitas hidup pasien sangat terpengaruh ketika keloid disertai dengan rasa nyeri, gatal dan gangguan fungsional seperti keterbatasan gerak.<sup>6-7</sup>

Saat ini belum terdapat terapi yang dapat menyembuhkan keloid secara tuntas meskipun banyak pilihan yang tersedia. Terdapat berbagai macam pilihan terapi keloid

yang tersedia seperti pembedahan, krioterapi, injeksi kortikosteroid intralesi, injeksi intralesi *5-fluorouracil* (5-FU), injeksi intralesi *Botulinum Toxin Type A* (BTX-A), dan laser ablatif karbondioksida (CO<sub>2</sub>). Namun tidak ada modalitas pengobatan keloid yang dianggap superior dikarenakan tingkat rekurensi yang tinggi.<sup>8,9</sup>

Salah satu modalitas terapi yang sering digunakan saat ini adalah injeksi triamsinolon asetonid intralesi.<sup>10</sup> Terapi ini memiliki efektivitas 50-100%, dengan kekambuhan mencapai 33-55% pada lima tahun pertama. Terapi ini memberikan efek samping pada 50% pasien berupa hipopigmentasi, telangiectasis dan atrofi.<sup>11,12</sup> Terapi pembedahan memiliki angka kekambuhan keloid yang tinggi (50-100%), bahkan dapat membentuk keloid yang lebih besar dari lesi awal. Metode ablasi dengan laser CO<sub>2</sub> efektif mengobati keloid, tetapi dengan waktu penyembuhan luka yang lama (4-8 minggu) dan kekambuhan 92,3%.<sup>17</sup> Oleh karena itu, saat ini banyak penelitian yang ditujukan untuk mencari modalitas terapi terbaru pada keloid dengan efek samping yang lebih minimal dan tingkat kekambuhan yang kecil, salah satunya adalah dengan penggunaan bahan alam.<sup>3,12,13</sup>

Patogenesis keloid disebabkan disregulasi sintesis kolagen serta matriks ekstraseluler dengan degradasinya.<sup>9,14</sup> Disregulasi dari fibroblas keloid ditandai dengan peningkatan ekspresi sitokin dan faktor pertumbuhan seperti *transforming growth factor-beta* (TGF- $\beta$ ) yang pada akhirnya akan meningkatkan pelepasan dari *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *connective tissue growth factor* (CTGF), *platelet derived growth factor* (PDGF), dan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1). Faktor-faktor ini mendorong pertumbuhan sel dan proliferasi fibroblas dan miofibroblas serta sintesis kolagen yang abnormal sehingga terbentuk keloid.<sup>14,15</sup>

Faktor pertumbuhan VEGF memiliki peran signifikan dalam neovaskularisasi yang erat kaitannya dengan terjadinya keloid. Neovaskularisasi yang tidak terkontrol dapat menyebabkan ketidakseimbangan dalam proses penyembuhan luka, mengakibatkan penumpukan kolagen yang berlebihan dan kehilangan kontrol terhadap pertumbuhan jaringan.<sup>16</sup> Peningkatan kadar CTGF juga diamati pada jaringan keloid. Senyawa CTGF ini berperan dalam reepitelisasi, pembentukan jaringan granulasi, dan pembentukan matriks ekstraseluler dan kolagen. Peningkatan deposit dari matriks ekstraseluler dan kolagen berkaitan dengan timbulnya keloid. Ekspresi VEGF dan CTGF diketahui lebih tinggi/*up-regulated* pada fibroblas keloid dibandingkan dengan fibroblas normal.<sup>17</sup>

Salah satu pengobatan herbal yang telah diteliti untuk keloid adalah katekin yang diekstrak dari teh hijau. Katekin atau *epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) menekan sejumlah jalur pensinyalan intraseluler serta mengurangi ekspresi molekul pro-fibrotik seperti TGF- $\beta$ 1, VEGF, dan CTGF.<sup>14,18,19</sup> Dengan menggunakan model fibroblas keloid yang berasal dari manusia dan ditransplantasikan ke tikus, penelitian ini mengungkapkan bahwa pemberian konsentrasi 25–100  $\mu$ M EGCG memiliki efek antifibrotik yang signifikan, mengurangi produksi kolagen pada keloid.<sup>20</sup>

Selain teh hijau, gambir (*Uncaria gambir Roxburgh*), yang tumbuh subur di Indonesia, memiliki kandungan katekin yang tinggi.<sup>21,22</sup> Keberadaan katekin ini memperkuat nilai gambir dalam aspek kesehatan dan industri. Sebanyak 80% perdagangan gambir dunia berasal dari Indonesia, serta sekitar 90% dari produksi gambir nasional didapatkan dari provinsi Sumatera Barat.<sup>23</sup> Penelitian oleh Sari (Indonesia, 2021) mengemukakan bahwa terdapat potensi sub-ekstrak katekin gambir

((+)-catechin) dengan kemurnian 99,9% dalam menurunkan proliferasi dan migrasi sel fibroblas keloid pada konsentrasi katekin gambir >100  $\mu\text{M}$ .<sup>24</sup> Penelitian tersebut kemudian dilanjutkan oleh Prabowo Y (Indonesia, 2022), dengan pemberian ekstrak katekin gambir pada konsentrasi 100  $\mu\text{M}$ , 200  $\mu\text{M}$ , 400  $\mu\text{M}$ , dan 800  $\mu\text{M}$  pada fibroblas keloid menunjukkan adanya penurunan total kolagen dari sel fibroblas keloid secara signifikan.<sup>24</sup> Kedua penelitian tersebut menggunakan katekin gambir dari varietas yang sama yaitu Cubadak Siguntur, Sumatera Barat.<sup>24,25</sup>

Berdasarkan data di atas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh sub-ekstrak (+)-katekin gambir (*Uncaria gambir Roxburgh*) kemurnian 99,9% dengan konsentrasi 100  $\mu\text{M}$ , 200  $\mu\text{M}$ , 400  $\mu\text{M}$ , dan 800  $\mu\text{M}$  terhadap ekspresi CTGF dan VEGF yang menggunakan metode *quantitative polymerase chain reaction* (qPCR) pada fibroblas keloid secara *in-vitro*. Selain itu, hingga saat ini belum ada penelitian yang menilai pengaruh katekin yang berasal dari gambir (*Uncaria gambir Roxburgh*) terhadap ekspresi CTGF dan VEGF yang merupakan salah satu mediator aktif pembentukan jaringan keloid. Pemeriksaan dengan qPCR ini dapat memberikan tingkat keakuratan dan sensitivitas yang tinggi dalam mendeteksi dan mengukur ekspresi gen tertentu. Di penelitian ini, diharapkan dapat lebih memahami peran penting katekin gambir yang terdapat dalam gambir dalam mengurangi lesi keloid dengan menurunkan ekspresi CTGF dan VEGF. Pada penelitian ini, penulis juga memakai gambir varietas Cubadak asal Siguntur, Sumatera Barat karena varietas ini mempunyai kadar (+)-katekin lebih tinggi dibandingkan varietas gambir lain.<sup>21</sup>

Penelitian ini menggunakan kultur sel fibroblas keloid *passage* ke-5 dapat dilakukan dengan mudah dan memberikan hasil yang akurat terkait ekspresi gen yang

ingin diperiksa, seperti gen-gene terkait pertumbuhan jaringan, inflamasi, atau pembentukan kolagen. Sel punca pada *passage* ke-5 meskipun mulai kehilangan molekul protein permukaan, masih banyak mengekspresikan protein matriks sehingga dapat digunakan sebagai subjek penelitian. Penelitian menggunakan model fibroblas keloid manusia yang ditransplantasikan ke tikus masih belum tersedia di laboratorium biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Oleh karena itu, efektivitas katekin gambir ini akan dinilai pada kultur sel fibroblas keloid.

## 1.2. Rumusan masalah

1. Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak katekin gambir terhadap ekspresi CTGF sel fibroblas keloid?
2. Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak katekin gambir terhadap ekspresi VEGF sel fibroblas keloid?

## 1.3. Tujuan penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum

- Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak katekin gambir (*Uncaria gambir Roxburgh*) terhadap ekspresi CTGF dan VEGF sel fibroblas keloid.

### 1.3.2. Tujuan khusus

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak katekin gambir konsentrasi 100  $\mu\text{M}$ , 200  $\mu\text{M}$ , 400  $\mu\text{M}$ , dan 800  $\mu\text{M}$  terhadap ekspresi CTGF sel fibroblas keloid dibandingkan kontrol.
2. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak katekin gambir konsentrasi 100  $\mu\text{M}$ , 200  $\mu\text{M}$ , 400  $\mu\text{M}$ , dan 800  $\mu\text{M}$  terhadap ekspresi VEGF sel fibroblas keloid dibandingkan kontrol.

## 1.4. Manfaat penelitian

### 1.4.1. Manfaat penelitian di bidang ilmu pengetahuan

1. Apabila terbukti, hasil penelitian ini dapat menambah pengetahuan tentang konsentrasi ekstrak katekin gambir yang dapat menurunkan ekspresi CTGF dan VEGF sel fibroblas keloid.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai penelitian dasar dalam melakukan penelitian lanjutan seperti *ex vivo*, *in vivo* pada hewan coba dan uji klinis pada manusia dengan pemberian ekstrak katekin gambir pada pasien keloid.

### 1.4.2. Manfaat untuk praktisi kesehatan

Memberikan informasi bahwa ekstrak katekin gambir dapat diharapkan suatu saat sebagai salah satu modalitas terapi dalam penatalaksanaan keloid, namun dibutuhkan penelitian lanjutan.

