

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Keloid merupakan respon penyembuhan luka abnormal terhadap proses inflamasi maupun trauma pada kulit yang masih menjadi permasalahan dalam bidang kedokteran. Keloid dapat ditemukan di seluruh dunia, diperkirakan prevalensi 5-15% setelah terjadinya luka (Davies *et al.*, 2021). Berdasarkan distribusi geografis, insiden keloid sangat bervariasi dari 0,09% di Inggris sampai 16% di Zaire. Individu berkulit gelap memiliki risiko lebih tinggi dari pada ras Kaukasia. Insiden keloid di Asia didapatkan 0,1% di Jepang dan 0,15% di Taiwan (Huang C *et al.*, 2020). Di Indonesia, berdasarkan hasil penelitian retrospektif didapatkan 93 kasus keloid di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode 2011-2015, 56 kasus di RS dr. Soetomo Surabaya periode 2014-2017, dan 157 kasus di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode 2014-2018 (Andisi RD *et al.*, 2016; Birawati S *et al.*, 2020; Wardani FA *et al.*, 2021).

Keloid menimbulkan dampak pada penderita baik secara fisik maupun psikososial. Efek fisik dari keloid menyebabkan keluhan nyeri, gatal, pergerakan terbatas, dan parestesia atau sensasi terbakar (Arno *et al.*, 2014; Walliczek *et al.*, 2015). Keloid juga mengakibatkan ketidaknyamanan secara estetik yang dapat menyebabkan efek psikologis seperti kecemasan, depresi, penurunan harga diri, dan kepercayaan diri (Finnerty *et al.*, 2016). Hal ini dapat menurunkan kualitas hidup penderita baik secara fisik maupun psikologis. Suatu penelitian melaporkan bahwa 95% pasien keloid memiliki keluhan pruritus dan 53,3% memiliki keluhan nyeri 65,83% serta gangguan psikologis dengan skor *Dermatology Life Quality Index*

(DLQI) sedang-tinggi 61,66% (Kassi K *et al.*, 2020). Penelitian lain menyimpulkan nyeri dan gatal merupakan indikator yang paling memengaruhi gangguan *Health-related Quality of Life Assessment* (HRQL) pada pasien keloid. Adanya gatal dan nyeri ini menyebabkan timbulnya gangguan mental dan emosional, sehingga pasien membutuhkan pengobatan efektif yang bertujuan untuk mengurangi gejala fisik (Bijlard E *et al.*, 2016).

Saat ini penatalaksanaan keloid masih menjadi tantangan, meskipun beberapa modalitas terapi telah banyak digunakan seperti balut tekan, gel silikon, pengobatan intralesi (kortikosteroid, verapamil, *bleomycin*, *5-fluorourasil*, botox), topikal mitomisin c, *centella asiatica*, dan *onion*. Selain itu terapi invasif lainnya seperti radioterapi, krioterapi, dan eksisi serta perkembangan terapi keloid semakin canggih seperti penggunaan laser (*fractional CO2*, Nd: Yag, Er Yag, dan PDL) (Bian *et al.*, 2013, Ekstein *et al.*, 2021). Sampai saat ini pilihan terapi keloid, baik tunggal maupun kombinasi, belum ada yang memberikan hasil memuaskan dan sering mengalami rekurensi. Respon terapi dari modalitas yang telah ada berkisar antara 50-100% dengan angka rekurensi yang masih tinggi yaitu berkisar antara 20-100% bergantung pada modalitas terapi (Nangole *et al.*, 2019; Betarbet *et al.*, 2020; Klomprens *et al.*, 2022).

Terapi pilihan yang sering digunakan saat ini adalah injeksi kortikosteroid tunggal atau dikombinasi dengan eksisi. Walaupun sering digunakan, injeksi ini memiliki kelemahan seperti nyeri saat injeksi, atrofi pada kulit, perubahan pigmentasi kulit, dan telangiektasis. Tidak hanya itu, biaya dan waktu yang dibutuhkan untuk pengobatan cukup tinggi, total biaya pengobatan injeksi intralesi steroid antara US\$ 433-776,93 (7- 12 Juta) dan membutuhkan beberapa kali sesi

yang membutuhkan waktu untuk bolak-balik ke rumah sakit (Anthony ET *et al.*, 2010; Ojeh *et al.*, 2020).

Bervariasinya respon terapi, tingginya angka rekurensi, serta biaya yang cukup mahal dalam pengobatan keloid, maka dibutuhkan upaya untuk pencegahan terjadinya keloid. Saat ini, terdapat beberapa modalitas terapi yang ditujukan untuk mencegah terjadinya keloid, yaitu terapi kompresi dan penggunaan *silicone gel sheet*. Terapi kompresi dengan menggunakan tekanan 15-40 mmHg selama lebih dari 23 jam sehari dengan lama waktu enam bulan dipercaya dapat digunakan untuk mencegah terjadinya keloid. Kelemahan terapi kompresi adalah dapat memicu rasa gatal dan nyeri disertai kepatuhan pasien yang buruk karena menimbulkan ketidaknyamanan. Penggunaan *silicone gel sheet* yang ditempelkan pada lesi keloid selama 12-24 jam selama 3-6 bulan telah dilaporkan memiliki keberhasilan mencapai 96% dalam pencegahan keloid setelah dilakukan pembedahan, namun adanya resolusi komplis setelah pemakaian belum dilaporkan. Efek samping yang sering dilaporkan pada penggunaan *silicone gel sheet* adalah munculnya folikulitis, dengan kelemahan memiliki harga yang mahal (Kim, 2021; Sutheno, 2021). Oleh karena itu masih dibutuhkan pengobatan untuk pencegahan keloid yang efektif, efek samping yang minimal dengan harga yang terjangkau, salah satunya berasal dari bahan alam.

Alam Indonesia mempunyai keanekaragaman kekayaan hayati terutama bahan alam yang secara turun temurun telah digunakan sebagai obat. Katekin merupakan senyawa *flavonoid* dalam tumbuh-tumbuhan yang dilaporkan terlibat dalam regulasi fisiologis tubuh. Katekin memiliki peran potensial sebagai antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, angiogenesis dan efek antifibrotik (Xu *et*

al., 2020). Sumber katekin dapat ditemukan pada teh hijau, teh hitam, gambir, anggur, *acacia*, dan tanaman pangan lain seperti buah-buahan dan kakao. Kandungan katekin pada gambir paling tinggi, yaitu mencapai 40-80%. (Rahmawati *et al.*, 2012).

Sumatera Barat merupakan provinsi sentra produksi gambir di Indonesia. Gambir banyak dikelola oleh skala usaha tani perkebunan rakyat di Sumatera Barat dan menjadi komoditas ekspor utama provinsi Sumatera Barat. Ekspor gambir Indonesia lebih dari 80% berasal dari Sumatera Barat (Fahmi & Rahimullaily, 2022). Tanaman gambir merupakan tanaman perdu famili *Rubiace* (kopi-kopian) yang mengandung berbagai senyawa *flavonoid* dengan komponen utamanya yaitu katekin. Kandungan katekin dalam daun gambir sangat tinggi sehingga sangat potensial untuk dikembangkan menjadi bahan baku senyawa derivat katekin (Aditya MT *et al.*, 2016; Kurniatri *et al.*, 2019).

Gambir yang berasal dari Siguntur Pesisir Selatan mempunyai kadar 96,1% sedangkan katekin pada teh hijau 8,5-20,6%, teh hitam 0,74-10%, dan pada *Acacia* sekitar 9-12% (Damanik *et al.*, 2014; Gadkari *et al.*, 2014). Kandungan katekin terbanyak pada gambir adalah (+)-*catechin* yang merupakan flavanoid yang lebih aktif, lebih stabil, dan memiliki absorpsi yang lebih baik dari *epigallocatechin gallate* yang merupakan katekin yang banyak terkandung pada teh hijau (Chu KO *et al.*, 2018; Eugene EA *et al.*, 2022)

Patofisiologi dari keloid masih belum jelas. *Transforming growth factor-β* (TGF-β) merupakan salah satu sitokin utama yang berperan pada proses penyembuhan luka. Berbeda dengan proses penyembuhan luka normal, pada keloid terjadi peningkatan ekspresi TGF-β. Pada sel mamalia terdapat 3 isomer yang

berbeda yaitu *Transforming growth factor-β1* (TGF-β1), *Transforming growth factor-β2* (TGF-β2), dan *Transforming growth factor-β3*(TGF-β3). *Transforming growth factor-β1* merupakan faktor yang paling berperan dalam patogenesis keloid dengan merangsang pertumbuhan dan sekresi kolagen yang merupakan bagian dari pembentukan keloid (Stewart *et al.*, 2018, Distler, 2019). *Transforming growth factor-β1* menstimulasi aktifitas fibroblas dan produksi *extracelullar matrix* (ECM) (Jagadeesan *et al.*, 2007).

Pada pembentukan keloid, terdapat dua jalur sinyal TGF-β yaitu melalui protein SMAD (*Suppressor of mothers against decapentaplegic (canonical)*) dan non-SMAD (*non canonical*). Jalur yang paling umum terlibat adalah jalur SMAD. *Suppressor of mothers against decapentaplegic* merupakan kelompok protein pengatur intraseluler yang dikategorikan menjadi *receptor-activated* SMADs (R-SMAD 1,2,3,5, dan 8), mediator SMAD yang umum (Co-SMAD 4) dan *inhibitory* SMADs (I-SMAD 6 dan 7). Pada jalur *canonical*, TGF-β1 menginduksi fosforilasi faktor transkripsi SMAD2 dan SMAD3. *Suppressor of mothers against decapentaplegic 2/3* yang terfosforilasi akan membentuk kompleks dengan Co-SMAD 4. Kompleks ini akan mengatur transkripsi gen spesifik dalam inti sel (Arno *et al.*, 2013).

Ekspresi TGF-β1 yang lebih tinggi dalam fibroblas keloid menyebabkan banyaknya SMAD 2/3 yang terfosforilasi pada fibroblas keloid dibandingkan dengan fibroblas normal (Bian *et al.*, 2013). *Suppressor of mothers against decapentaplegic 2/3* yang terfosforilasi pada fibroblas keloid juga mengatur ekspresi beberapa gen profibrotik, termasuk kolagen, proteoglikan, integrin, *plasminogen activator inhibitor-1*(PAI-1), faktor pertumbuhan jaringan ikat dan

MMP (Walton *et al.*, 2017). Penghambatan terhadap SMAD 2/3 yang terfosforilasi menurunkan sintesis kolagen tipe I dan kolagen tipe 3 melalui peningkatan ekspresi SMAD7. (Nagar *et al.*, 2021) Penelitian lain menunjukkan, penekanan SMAD3 *small interfering* RNA (siRNA) efektif dan spesifik menurunkan ekspresi gen prokolagen tipe I dan III serta mengurangi deposisi matrik ekstraseluler pada fibroblas keloid (Wang *et al.*, 2007).

Peran potensial antifibrotik (+)-*catechin* gambir telah dilaporkan melalui penurunan kadar TGF- β 1 pada fibrosis paru. (+)-*Catechin* gambir yang diberikan pada A549 *cell line* menunjukkan efek sitotoksik (+)-*catechin* gambir dan berpotensi sebagai antifibrosis (Desdiani *et al.*, 2020).

Penelitian fibrosis paru pada hewan coba mendapatkan pemberian (+)-*catechin* gambir juga menunjukkan penurunan kadar kolagen tipe 1, *tissue inhibitor of metalloproteinase* 1 (TIMP-1), *nuclear factor kappa beta* (NF- κ B), dan TGF- β 1 (Desdiani *et al.*, 2021). Sehingga (+)-*catechin* gambir (*Uncaria gambir Roxburgh*) diharapkan dapat berperan sebagai pencegahan keloid.

Penelitian ini dilakukan secara *in vitro* dengan menggunakan sel primer yaitu kultur sel fibroblas keloid pasase ke-3 yang berasal dari jaringan keloid manusia. Sampel diambil dari sel fibroblas keloid yang sudah diisolasi dari Laboratorium Teknologi Kesehatan Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin (IKKK) Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan (FKKMK) Universitas Gajah Mada (UGM). Sel akan dibagi menjadi tiga kelompok yaitu kelompok kontrol, kelompok yang diberi Triamsinolon asetonid sebagai kontrol positif, dan kelompok perlakuan yang diberi (+)-*catechin* yang berasal dari PT. Andalas Sitawa Fitolab Padang.

Penelitian yang dilakukan oleh Sari *et al.*, didapatkan bahwa katekin gambir belum terbukti menurunkan proliferasi dan migrasi sel fibroblas keloid, namun penulis menyarankan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan konsentrasi katekin lebih dari 100 μM . Hal tersebut dikarenakan terdapat penurunan proliferasi dan migrasi sel fibroblas berbanding lurus dengan peningkatan konsentrasi katekin (Sari II *et al.*, 2021). Penelitian pendahuluan telah dilakukan di Laboratorium Biomedik untuk membuktikan kesimpulan diatas dengan memakai konsentrasi 200 μM , 400 μM , dan 800 μM agar mendapatkan konsentrasi yang optimal. Hasil penelitian ini mendapatkan penurunan proliferasi yang optimal pada dosis 800 μM , sehingga dipakai dosis 800 μM untuk penelitian ini. Penelitian ini menggunakan triamsinolon asetonid 10 mg/dl karena dalam upaya preventif terbentuknya keloid cukup menggunakan dosis 10 mg/dl (Abd El-Dayem DH *et al.*, 2021; Burusapat C *et al.*, 2021).

Kultur sel fibroblas keloid mudah tumbuh, dapat dilakukan subkultur dan dapat digunakan untuk menilai proliferasi, migrasi, apoptosis sel fibroblas keloid, faktor pertumbuhan, dan sitokin (Lebeko *et al.*, 2019; Sharma *et al.*, 2019). Kelebihan menggunakan kultur sel adalah mekanisme biokimia dapat dilakukan lebih efektif karena kondisi lingkungan sel mudah untuk dikontrol. Pemeriksaan dilakukan dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dan ELISA. *Polymerase Chain Reaction* merupakan pemeriksaan tingkat molekular pada level *deoxyribonucleic acid* (DNA) atau *ribonucleic acid* (RNA) untuk mengukur ekspresi gen sedangkan ELISA digunakan untuk memeriksa tingkat molekular pada level protein, kedua jenis pemeriksaan ini dapat memberikan pemahaman yang lebih jelas terkait mekanisme biokimia yang terlibat. Penelitian *in vitro* penting

dilakukan, karena dapat menilai efektifitas suatu bahan alam pada tingkat seluler dan juga untuk menentukan patomekanisme kerja obat (Broek *et al.*, 2014).

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh (+)-catechin gambir (*Uncaria gambir Roxburgh*) terhadap proliferasi sel fibroblas pada keloid manusia, penurunan TGF- β 1, SMAD3, dan kolagen tipe 1.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian (+)-catechin gambir (*Uncaria gambir Roxburgh*) terhadap proliferasi fibroblas keloid?
2. Bagaimana pengaruh pemberian (+)-catechin gambir (*Uncaria gambir Roxburgh*) terhadap TGF- β 1 pada fibroblas keloid?
3. Bagaimana pengaruh pemberian (+)-catechin gambir (*Uncaria gambir Roxburgh*) terhadap SMAD3 pada fibroblas keloid?
4. Bagaimana pengaruh pemberian (+)-catechin gambir (*Uncaria gambir Roxburgh*) terhadap kolagen tipe 1 pada fibroblas keloid?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian (+)-catechin gambir (*Uncaria gambir Roxburgh*) terhadap sel fibroblas keloid manusia secara *in vitro*.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui pengaruh pemberian (+)-catechin gambir (*Uncaria gambir Roxburgh*) terhadap proliferasi pada fibroblas keloid
2. Mengetahui pengaruh pemberian (+)-catechin gambir (*Uncaria gambir Roxburgh*) terhadap TGF- β 1 pada fibroblas keloid.

3. Mengetahui pengaruh pemberian (+)-catechin gambir (*Uncaria gambir Roxburgh*) terhadap SMAD3 pada fibroblas keloid.
4. Mengetahui pengaruh pemberian (+)-catechin gambir (*Uncaria gambir Roxburgh*) terhadap kolagen tipe 1 pada fibroblas keloid.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat penelitian di bidang ilmu pengetahuan

1. Penelitian ini dapat menambah pengetahuan tentang pengaruh pemberian (+)-catechin gambir (*Uncaria gambir Roxburgh*) terhadap sel fibroblas keloid manusia.
2. Penelitian ini juga dapat dijadikan sebagai penelitian dasar dalam melaksanakan penelitian lanjutan untuk menilai pengaruh pemberian (+)- catechin gambir (*Uncaria gambir Roxburgh*) sebagai upaya pencegahan pada kasus keloid.

1.4.2 Manfaat penelitian untuk praktisi kesehatan

Penelitian ini dapat memberikan informasi kepada praktisi kesehatan lainnya bahwa (+)-catechin gambir (*Uncaria gambir Roxburgh*) memiliki potensi sebagai upaya pencegahan pada kasus keloid yang terbaru.

1.4.3 Manfaat penelitian untuk masyarakat

Penelitian ini dapat memberikan informasi bahwa (+)-catechin gambir (*Uncaria gambir Roxburgh*) sebagai tanaman obat yang memiliki khasiat nyata yang teruji secara ilmiah dan diharapkan berpotensi dalam pencegahan pembentukan keloid. Sehingga tanaman katekin gambir dapat dibudidayakan sebagai komoditas bahan baku dalam pencegahan keloid yang terbaru.