

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Keloid adalah parut patologi yang terjadi akibat respon penyembuhan luka yang berlebih ditandai dengan deposisi matriks ekstraseluler yang berlebihan (Ghazawi *et al.*, 2018). Parut patologi ini merupakan komplikasi yang sering ditemukan dalam praktik klinis, dapat disebabkan oleh karena trauma, insisi pembedahan, maupun yang disebabkan oleh karena luka bakar (Eaton and Sperling, 2007).

Keloid menjadi masalah karena dapat memberikan gangguan estetik kepada pasien, dapat disertai rasa gatal, nyeri, gangguan fungsi, dan gangguan psikologi (Ogawa, 2017). Eksisi keloid tanpa diikuti oleh terapi lain dapat menimbulkan rekurensi 55-100% dan rekurensi parut yang terjadi dapat terlihat lebih buruk dibanding sebelumnya (Limandjaja *et al.*, 2020). Masalah lain pada kasus keloid adalah mekanisme terbentuknya keloid masih belum jelas, dan belum ada terapi yang dapat diterima secara umum serta memberikan hasil yang baik (Tsai and Ogawa, 2019), (Limandjaja *et al.*, 2020).

Proses pembentukan keloid dihubungkan dengan beberapa faktor yang dapat terjadi secara tersendiri maupun bersama-sama. Pembentukan keloid dihubungkan dengan variasi genetik dan epigenetik, faktor inflamasi memanjang, regangan mekanik, hormonal, dan hipertensi (Tsai and Ogawa, 2019).

Secara umum terjadinya keloid disebabkan adanya peningkatan faktor stimulasi dimana terjadinya proliferasi sel, sintesis protein, angiogenesis, dan kelangsungan hidup sel dan penurunan tumor supresor pada jaringan keloid. Hal ini terlihat secara histopatologi dimana terdapat aktivitas fibroblas yang meningkat pada jaringan keloid dibandingkan parut normal dan sintesis protein terutama kolagen pada keloid, selain itu juga terlihat peningkatan angiogenesis pada keloid dibanding parut normal (Limandjaja *et al.*, 2020).

Secara molekuler, patogenesis keloid melibatkan aktivasi berbagai jalur sinyal yang mengatur proliferasi sel, diferensiasi miofibroblas, serta sintesis

kolagen. Salah satu jalur utama yang berperan adalah jalur *PI3K*. Jalur tersebut merupakan jalur utama yang mengontrol pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel. Jalur ini sangat penting dalam fungsi normal sel, tetapi sering menjadi abnormal pada kanker, sehingga menyebabkan sel terus hidup, berkembang, dan mengubah metabolisme energi untuk mendukung pertumbuhan yang berlebihan. Beberapa penelitian memperlihatkan aktivasi jalur *PI3K* pada jaringan keloid berupa peningkatan fosforilasi *AKT* (Wang, Xin, *et al.*, 2021). Aktivasi berlebihan jalur ini berkontribusi terhadap karakteristik utama keloid, yaitu pertumbuhan jaringan yang persisten dan deposisi matriks ekstraselular yang berlebihan.

PTEN berperan sebagai regulator negatif utama dari jalur *PI3K/AKT*. *PTEN* bekerja dengan menghambat konversi *phosphatidylinositol- 4, 5-bisphosphate (PIP2)* menjadi *phosphatidylinositol-3, 4, 5-triphosphate (PIP3)*, sehingga menekan aktivasi *downstream AKT* dan *Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)*, serta mengontrol proliferasi dan kelangsungan hidup sel (Chen *et al.*, 2018). Dengan demikian, *PTEN* berfungsi sebagai “rem molekuler” yang menjaga keseimbangan antara proliferasi dan apoptosis sel.

Penelitian Sang *et al.* (2015) menemukan ekspresi mRNA *PTEN* ditemukan secara nyata berkurang pada jaringan keloid dibandingkan dengan kulit normal ($p < 0.01$) (Sang *et al.*, 2015). Penelitian Li *et al.* (2014) menemukan bahwa *polymorphism CC genotip RS 2299939* pada darah populasi Han yang menderita keloid ditemukan lebih tinggi dibandingkan kontrol, sedangkan *ACTC haplotype RS 2299939* lebih rendah pada jaringan keloid dibanding kontrol dimana berhubungan dengan penurunan ekspresi mRNA *PTEN* (Li *et al.*, 2014).

Penurunan ekspresi *PTEN* berpengaruh kepada semua faktor yang mempengaruhi terbentuknya keloid yaitu meningkatkan migrasi dan proliferasi fibroblas akibat faktor mekanik dan inflamasi, sintesis matriks ekstraselular oleh fibroblas, serta meningkatkan angiogenesis (Sang *et al.*, 2015). Penurunan *PTEN* juga dihubungkan dengan hipertensi dan peningkatan estrogen yang juga menjadi faktor resiko terjadinya keloid (Lu *et al.*, 2020). Hal ini terlihat pada kasus karsinoma endometrium dimana terjadi peningkatan estrogen dan mengalami penurunan *PTEN* (Scully *et al.*, 2014).

Efek biologi *PTEN* dapat mendefosforilasi substrat lipid dari *PIP3* pada posisi 3' dikonversi kembali menjadi *PIP2*, sehingga dapat menghambat aktivasi *AKT*. Penurunan ekspresi protein *PTEN* menyebabkan peningkatan *PIP3* yang kemudian dapat menstimulasi *pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK1)* dan fosforilasi (aktivasi) *AKT* (Chen *et al.*, 2018). Aktivasi protein ini dapat mendukung peningkatan proliferasi sel, sintesis protein dan diferensiasi sel fibroblas, serta dapat menghambat apoptosis sel yang juga dicetuskan oleh faktor inflamasi, mekanik, hormonal dan hipertensi (Liu *et al.*, 2025)(Tsai and Ogawa, 2019).

Sintesis *PIP2* oleh fosforilasi *phosphatidylinositol- 5-phosphate (PI5P)* diatur oleh *phosphatidylinositol 5-phosphate 4-kinase (PIP4K)*. Selain itu *PIP2* dihasilkan dari konversi *PIP3* menjadi *PIP2* oleh enzim *PTEN*. *Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate* mengatur aktivitas *actin binding protein* seperti gelsolin, cofilin, profilin, filamin, dan lain-lain, dimana umumnya menghambat aktivasi *actin binding protein*. *Actin binding protein* berfungsi sebagai pembentuk struktur sitoskeleton, mengatur motilitas sel yaitu migrasi dan pembelahan sel, mengatur adhesi sel dan sinyal transduksi sel (Mandal, 2020). Penghambatan fungsi *actin binding protein* dapat menghambat motilitas sel, adhesi dan sinyal transduksi sel (Mandal, 2020).

Faktor yang menyebabkan penurunan *PTEN* pada jaringan keloid belum diketahui. Namun pada penelitian penyakit lain penurunan ekspresi *PTEN* dihubungkan dengan berbagai faktor seperti adanya mutasi dan metilasi. Penelitian pada *Cowden Syndrome* ditemukan mutasi gen *PTEN* hingga 80% dimana ekspresi protein *PTEN* rendah. Sedangkan penelitian Zhang *et al* (2013) pada pasien kanker payudara dengan *PTEN* negatif ditemukan 64,4% mengalami metilasi pada promotor gen *PTEN* yang memperlihatkan penurunan ekspresi *PTEN* (Zhang *et al.*, 2013).

Oleh karena pentingnya peranan *PTEN* dalam patogenesis terbentuknya keloid, sebagai faktor menghambat proliferasi sel, sintesis protein dan diferensiasi sel, serta meningkatkan apoptosis sel, menyebabkan peneliti ingin menganalisis bagaimana ekspresi mRNA dan protein *PTEN*, ekspresi *PIP2*, mutasi serta metilasi DNA *PTEN* pada pasien keloid.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana gambaran ekspresi mRNA *PTEN* pada jaringan keloid, kulit normal dan parut hipertrofi?
2. Apakah ada perbedaan ekspresi mRNA *PTEN* pada jaringan keloid, kulit normal, dan parut hipertrofi?
3. Bagaimana gambaran ekspresi protein *PTEN* pada jaringan keloid, kulit normal, dan parut hipertrofi?
4. Apakah ada perbedaan ekspresi protein *PTEN* pada jaringan keloid, kulit normal, dan parut hipertrofi?
5. Bagaimana gambaran ekspresi fosfolipid *PIP2* pada jaringan keloid, kulit normal, dan parut hipertrofi?
6. Apakah ada perbedaan ekspresi fosfolipid *PIP2* pada penderita keloid, kulit normal, dan parut hipertrofi.
7. Apakah terdapat mutasi *PTEN* pada jaringan keloid, kulit normal, dan parut hipertrofi?
8. Apakah ada perbedaan mutasi *PTEN* pada jaringan keloid, kulit normal, dan parut hipertrofi?
9. Apakah terdapat metilasi *PTEN* pada jaringan keloid, kulit normal dan parut hipertrofi?
10. Apakah ada perbedaan metilasi DNA *PTEN* pada jaringan keloid dengan kulit normal, dan parut hipertrofi?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum :

Mengetahui ekspresi mRNA dan protein *PTEN*, mutasi, metilasi DNA *PTEN* dan ekspresi *PIP2* pada jaringan keloid dibandingkan dengan parut hipertrofi dan kulit normal.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui ekspresi mRNA *PTEN* pada jaringan keloid, kulit normal dan parut hipertrofi.

2. Menganalisis perbedaan ekspresi mRNA *PTEN* pada jaringan keloid, kulit normal dan parut hipertrofi.
3. Mengetahui ekspresi protein *PTEN* pada jaringan keloid, kulit normal dan parut hipertrofi.
4. Menganalisis perbedaan ekspresi protein *PTEN* jaringan keloid, kulit normal dan parut hipertrofi.
5. Mengetahui ekspresi fosfolipid *PIP2* pada jaringan keloid, kulit normal dan parut hipertrofi.
6. Menganalisis perbedaan ekspresi fosfolipid *PIP2* pada jaringan keloid, parut hipertrofi dan kulit normal.
7. Mengetahui mutasi *PTEN* pada jaringan keloid, kulit normal dan parut hipertrofi.
8. Menganalisis perbedaan mutasi gen *PTEN* pada jaringan keloid, kulit normal dan parut hipertrofi.
9. Mengetahui metilasi *PTEN* pada jaringan keloid, kulit normal dan parut hipertrofi.
10. Menganalisis perbedaan metilasi DNA *PTEN* pada jaringan keloid, kulit normal dan parut hipertrofi.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar-dasar yang berkaitan dengan patogenesis terjadinya keloid terutama mengenai gambaran ekspresi mRNA dan protein *PTEN*, mutasi, metilasi *PTEN* serta ekspresi *PIP2* pada pasien dengan keloid.

1.4.2 Perkembangan Ilmu

Dapat meningkatkan ilmu pengetahuan terutama terhadap patogenesis terjadi keloid.

1.4.3 Terapan

Penelitian ini dapat menjadi dasar prognosis dan pemberian terapi pasien keloid di masa depan.

1.4.4 Manfaat untuk pasien

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan klinis dalam menentukan terapi yang tepat pada penderita keloid.

