

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Definisi Keloid

Keloid adalah suatu kelainan hiperproliferatif pada fibroblas dermis yang ditandai adanya deposisi yang berlebihan dari komponen matriks ekstraseluler terutama kolagen, fibronektin, proteoglikan dan *growth factor* terutama TGF- β (Halim *et al.*, 2012). Peningkatan sintesis matriks ekstraseluler kolagen menyebabkan reaksi berlebihan fibroblas keloid yang diperantarai oleh meningkatnya beberapa mediator inflamasi tersebut (Bertabet *et al.*, 2020).

Gambaran tentang skar pertama kali dikenal pada sebuah papirus (*Smith papyrus*) sekitar 1700 tahun sebelum masehi. *Baron-Jeans Louis Albert*, seorang dermatologis, mendiskripsikan skar ini sebagai sebuah “*cancroide*” dan “*cheloide*” yang kemudian awal abad 19 digambarkan seperti capit kepiting yang dalam bahasa Yunani disebut keloid (Mari *et al.*, 2015).

Kelainan ini ditandai dengan adanya akumulasi dari matriks ekstraseluler yang berlebihan terutama kolagen pada dermis. Keloid ini akan terus berkembang dan jarang sekali mengalami regresi spontan, meskipun sudah dilakukan tindakan operasi, seringkali akan kembali muncul bahkan semakin memburuk (Andrews *et al.*, 2016).

Keloid dan skar hipertrofik sering kali sukar dibedakan secara klinis dan sering kali dipakai untuk menggambarkan jika terdapat jaringan parut. Secara klinis, skar hipertrofik dibedakan dengan keloid karena lesi jaringan parut tidak akan melewati batas tepi luka dan akan mengalami regresi secara alami setelah beberapa tahun, sedangkan jaringan parut pada keloid akan melewati batas tepi luka. Secara histopatlogis keduanya juga memiliki gambaran yang hampir mirip yaitu adanya dermis yang menebal disertai

banyaknya vaskularisasi dan infiltrasi sel-sel inflamasi yang tinggi serta dijumpai kolagen yang berlebihan (Ghazawi *et al.*, 2018).

Fibroblas jaringan keloid mempunyai proliferasi yang lebih cepat daripada proliferasi fibroblas skar hipertrofik. Selain itu keloid memproduksi kolagen dan matriks metaloproteinase lebih tinggi dibandingkan skar hipertrofik (Mari *et al.*, 2015). Gambaran histopatologis skar hipertrofik akan lebih banyak dijumpai kolagen tipe III, sedangkan jaringan keloid penyusun utamanya adalah kolagen tipe I dan tipe III (Gauglitz *et al.*, 2011).

2. Insidensi Keloid

Insidensi pria dan wanita sama sedangkan angka tertinggi pada usia dekade II dan III (Gauglitz *et al.*, 2011). Keloid jarang dijumpai pada dekade I karena usia tersebut belum distimulasi oleh hormon seks. Dekade II dan III memiliki insidensi yang paling tinggi kemudian akan menurun pada orang tua yang kemungkinan disebabkan karena usia muda lebih sering terpapar trauma serta memiliki tegangan kulit yang lebih kuat daripada orang tua (Shaheen, 2017a). Penelitian oleh Dharmawan *et al.* dengan subjek pasien keloid yang datang berobat ke RS. Dr. Moewardi Surakarta menyatakan bahwa laki-laki lebih banyak menderita keloid daripada wanita, sedangkan usia terbanyak antara 21-30 tahun (Dharmawan *et al.*, 2019). Insidensi keloid yang berbeda-beda di setiap populasi menunjukkan bahwa keloid sangat dipengaruhi berbagai macam faktor. Prevalensi keloid diberbagai belahan dunia yang berbeda juga menunjukkan adanya pengaruh perbedaan dalam setiap etnik. Orang dengan kulit gelap memiliki insidensi yang lebih tinggi dibandingkan orang kulit putih (Halim *et al.*, 2012; Glass, 2017). Diperkirakan angka kejadian keloid 15% hingga 20% pada pasien-pasien Afrika, Hispanik dan Asia (Ghazawi *et al.*, 2018). Keloid sering dijumpai pada ras kulit berwarna gelap dihubungkan dengan adanya keterkaitan dominan autosomal (Ko, 2012).

Meningkatnya resiko terjadinya keloid pada etnik tertentu, mendukung adanya keterlibatan secara genetik. Beberapa laporan kasus menyebutkan bahwa munculnya keloid pada sebuah keluarga mendukung adanya pola

pewarisan secara dominan autosomal dengan pola yang tidak komplit dan ekspresi genetik yang berbeda-beda. Penelitian yang telah dilakukan dalam sebuah keluarga besar dapat dijumpai bahwa lokus mutasi keloid terdapat di kromosom 2 dan 7 (Chike-Obi *et al.*, 2009). Penelitian lain juga menyebutkan bahwa keloid mempunyai insidensi yang lebih tinggi pada orang dengan golongan darah A. Hal ini diperkirakan karena adanya hubungan antara antigen sel darah merah A (Shaheen, 2017a).

3. Gejala Klinis Keloid

Lesi keloid berupa nodul atau plak yang berwarna merah jambu hingga keunguan dengan batas tegas. Konsistensi keloid biasanya lunak, tetapi dapat juga berupa nodul dan batas tepinya bisa tegas maupun tidak teratur (Ko, 2012). Lesi keloid biasanya nyeri, hiperestesi, atau gatal dan menyebabkan keluhan secara kosmetik bagi pasien serta gangguan fungsi karena kontraktur (Viera *et al.*, 2012).

Predileksi keloid banyak ditemukan pada area dengan tegangan kulit yang tinggi misalnya bahu, sternum, mandibula dan lengan. Selain itu, keloid juga sering muncul pada daun telinga (Ko, 2012; Hunasgi *et al.*, 2013). Keloid jarang sekali muncul pada telapak tangan dan telapak kaki (Hunasgi *et al.*, 2013).

Keloid berbeda dengan skar hipertrofik. Skar hipertrofik biasanya muncul dalam 4-8 minggu setelah trauma dan akan kembali datar dalam beberapa tahun. Keloid dapat muncul beberapa tahun setelah trauma bahkan dapat muncul spontan tanpa disertai trauma sebelumnya. Lesi keloid tidak akan mengalami perbaikan dan secara umum memiliki gejala klinis berupa nodul yang keras, agak nyeri dengan permukaan yang mengkilat dan biasanya juga didapatkan gambaran taleangiektasis. Lesinya berbatas tegas dengan tepi tidak rata dan biasanya berwarna merah muda atau dapat juga berwarna lebih gelap (Gauglitz *et al.*, 2011).

4. Histopatologi Keloid

Gambaran histopatologi antara skar hipertrofik dan keloid memiliki kemiripan yaitu ditandai dengan adanya penebalan dermis, peningkatan vaskularisasi dan didapatkan infiltrasi sel-sel inflamasi yang dominan serta banyak ditemukan timbunan kolagen. Epidermis keduanya memiliki gambaran yang relatif normal. Serabut kolagen pada skar hipertrofik relatif lebih halus, bergelombang, tersusun lebih teratur dan paralel. Keloid memiliki serabut kolagen yang lebih besar, tebal, bergelombang, mengalami hialinisasi dan kolagen *bundle* yang tersusun lebih rapat. Keloid juga memiliki *low-density chondroitin sulfate proteoglycans* (PGs) dan *low-density dermatan sulfate* PGs yang keduanya diproduksi dalam kadar yang lebih tinggi (Ghazawi *et al.*, 2018). Gambaran histopatologis yang khas pada keloid adalah proliferasi fibroblas yang abnormal, akumulasi komponen matriks ekstraseluler antara lain glikoprotein, faktor adhesi, kolagen dan kondensasi kolagen retikuler. Bagian tengah keloid ditemukan lebih banyak serabut kolagen akan tetapi hampir tidak ditemukan pembuluh darah dan sel. Bagian tepi keloid yang berbatasan dengan kulit normal banyak ditemukan limfosit dan fibroblas yang tersebar diantara pembuluh darah. (Dong *et al.*, 2013)

Skar hipertrofik ditandai adanya produksi *alpha-smooth muscle actin* (α -SMA) yang akan memproduksi miofibroblas dan kolagen tipe III yang lebih banyak daripada kolagen tipe I, sedangkan pada keloid tidak dijumpai adanya α -SMA yang akan memproduksi miofibroblas serta tidak ditemukan campuran antara kolagen tipe I dan III. Kadar p53 juga dijumpai lebih tinggi di jaringan keloid daripada skar hipertrofik (Zhu *et al.*, 2016).

5. Prinsip Dasar Proses Penyembuhan Luka

Pemahaman tentang proses penyembuhan luka yang normal adalah suatu hal yang penting untuk memahami patofisiologi dan terapi dari keloid dan skar hipertrofik (Wolfram *et al.*, 2009). Definisi luka adalah kerusakan struktur anatomis dan kerusakan fungsinya. Penyembuhan luka adalah suatu proses yang kompleks dan dinamis sebagai hasil dari perbaikan fungsi dan anatomi (Bran *et al.*, 2009).

Fase penyembuhan luka terdiri dari 4 fase, yaitu fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi (granulasi) dan fase remodeling (maturasi) (Zhu *et al.*, 2016). Fase hemostasis dan inflamasi ini bertujuan untuk menghilangkan jaringan yang rusak serta benda asing pada luka dan mengembalikan kontrol imunologis luka. Proses hemostasis ini bertanggung jawab untuk menghentikan perdarahan melalui respon secara vaskuler dan seluler. Pembuluh darah akan segera mengalami vasokonstriksi dalam 10-15 menit segera setelah terjadi trauma, kemudian diikuti proses vasodilatasi untuk mengaktifasi sel mast yang akan berperan penting untuk proses kemotaksis neutrofil, makrofag dan limfosit (Shaheen, 2017a). Fase hemostasis akan berlangsung segera setelah adanya trauma dan proses tersebut akan lengkap dalam beberapa jam. Faktor pembekuan dari luka (sistem ekstrinsik) dan munculnya agregasi trombosit dan platelet setelah paparan dengan serabut kolagen (sistem instrinsik) akan segera diaktifasi. Kolagen yang terbuka tersebut juga akan memacu platelet untuk memproduksi sitokin dan *growth factor* (Zhu *et al.*, 2016).

Komponen-komponen darah akan mengalir pada daerah luka saat terjadi perdarahan. Platelet akan kontak dengan kolagen yang terbuka dan elemen-elemen matriks ekstraseluler. Kontak ini akan memicu pelepasan *growth factor* yang penting seperti TGF- β atau PDGF dan *clotting factor* akan memicu proses perbaikan luka. *Clotting factor* akan berperan dalam menjaga hemostasis, dimana hal ini adalah reaksi awal dan fase penyembuhan luka yang pertama. Hasilnya adalah adanya penumpukan dari *fibrin clot* pada luka dimana akan berperan sebagai matriks sementara untuk proses penyembuhan selanjutnya. *Growth factor* PDGF dan TGF- β adalah 2 sitokin paling penting sebagai langkah awal fase penyembuhan luka. *Platelet derived growth factor* akan menginduksi kemotaksis netrofil, makrofag, sel-sel otot polos dan fibroblas serta memicu mitogenesis fibroblas dan sel otot polos (Bran *et al.*, 2009).

Fase inflamasi akan dimulai setelah fase hemostasis dimana fase ini terdiri dari 2 fase, yaitu fase inflamasi awal dan lanjut (Velnar *et al.*, 2009).

Respon sel pada fase inflamasi awal ini ditandai dengan masuknya leukosit (terutama neutrofil) ke dalam luka (Sorg *et al.*, 2017; Gonzalez *et al.*, 2016). Neutrofil akan melepaskan sitokin-sitokin inflamasi dan kemudian akan memicu respon inflamasi (Sorg *et al.*, 2017). Proses ini berjalan cepat dan menimbulkan tanda klasik yaitu edema dan eritem pada daerah luka. Fase ini secara normal berlangsung dalam 24 jam pertama setelah trauma dan akan berlangsung hingga 48 jam. Fase inflamasi lanjut dimulai 48-72 jam setelah trauma dimana ditandai dengan adanya makrofag pada luka (Velnar *et al.*, 2009). Proses inflamasi meningkat dalam 24 jam setelah trauma seiring neutrofil mulai masuk pada daerah trauma dan melawan material benda asing, bakteri, sel-sel yang tidak berguna dan komponen matriks yang tidak berguna. Proses ini disebut sebagai proses fagositosis dan berlangsung hingga 8 hari. Sel mast turut berperan dalam fase ini. Sel mast akan melepaskan enzim, histamin dan amin-amin aktif lainnya yang berperan dalam tanda khas proses inflamasi disekitar jaringan luka (*rubor, color, tumor, dolor dan functio laesa*). Lesi fibrotik menyebabkan peningkatan jumlah sel mast secara signifikan. Monosit akan diaktifasi menjadi makrofag pada luka dalam 48 jam setelah trauma. Sel ini merupakan sel inflamasi yang paling utama pada proses penyembuhan luka yang normal dan sebagai penanda berakhirnya fase inflamasi dan masuk ke fase proliferasi. Penghambatan fungsi makrofag akan menyebabkan keterlambatan proses penyembuhan luka. Makrofag akan melanjutkan proses fagositosis dan pelepasan PDGF dan TGF- β kemudian menarik fibroblas dan sel otot polos pada daerah luka (Bran *et al.*, 2009; Sorg *et al.*, 2017). Limfosit merupakan sel terakhir yang masuk ke dalam luka pada fase inflamasi lanjut dalam 72 jam setelah trauma. Proses tersebut memicu disekresinya interleukin-1 (IL-1), komplemen dan immunoglobulin G (IgG). Interleukin-1 berperan penting pada proses remodeling kolagen, serta dalam produksi dan degradasi matriks ekstraseluler (Velnar *et al.*, 2009). Fase inflamasi ini merupakan salah satu proses yang sangat penting dalam proses penyembuhan luka serta memicu pelepasan enzim lisosom dan *reactive oxygen species* (ROS) yang berfungsi

untuk membersihkan berbagai macam sel debris pada luka (Gonzalez *et al.*, 2016).

Fase selanjutnya adalah fase proliferasi yang akan berlangsung pada hari ke-3 setelah trauma dan berjalan hingga 2-3 minggu kemudian. Fase ini akan menyebabkan dikembalikan fungsinya jaringan yang rusak melalui proses re-epitelialisasi, neo-vaskularisasi dan fibroplasia (Shaheen, 2017a). Fase proliferasi ditandai dengan pelepasan TGF- β oleh platelet, makrofag dan limfosit T serta akan menjadi sinyal penting untuk proses selanjutnya. Munculnya TGF- β dijadikan sebagai sinyal kontrol yang penting dalam mengatur fungsi fibroblas (Bran *et al.*, 2009). Keloid memiliki proliferasi fibroblas yang tinggi serta adanya gangguan pada proses apoptosis. Hal ini menggambarkan bahwa keloid terbentuk karena adanya proses penyembuhan luka yang abnormal dengan pemanjangan fase proliferasi disebabkan gangguan apoptosis sehingga akan memicu produksi kolagen berlebihan (Ghazawi *et al.*, 2018).

Fase terakhir dari proses penyembuhan luka adalah fase remodeling. Fase ini berlangsung dalam 2-3 minggu setelah trauma dan dapat terus berjalan hingga 1 tahun atau bahkan lebih. Tegangan luka yang maksimal akan dicapai pada fase ini melalui mekanisme re-organisasi, degradasi dan re-sintesis dari matriks ekstraseluler (Gonzalez *et al.*, 2016). Fase ini pula yang bertanggung jawab terhadap pembentukan epitelium yang baru dan pembentukan jaringan parut (Velnar *et al.*, 2009). Pematangan dan remodeling luka yang normal akan juga menyebabkan masa penyembuhan luka yang cepat serta menimbulkan skar yang minimal. Proses ini berjalan memanjang dan abnormal sehingga akan menyebabkan timbulnya skar hipertrofik, keloid atau luka yang sukar untuk sembuh (Janis *et al.*, 2016). Mayoritas pembuluh darah, fibroblas dan sel-sel inflamasi akan menghilang dari daerah luka karena proses apoptosis atau sebab lain yang menyebabkan kematian sel selama proses pematangan dan remodeling. Proses selanjutnya fibroblas dari jaringan granulasi akan berubah fenotipnya dan kemudian akan

mengekspresikan *smooth muscle actin* yang dikenal sebagai miofibroblas (Gonzalez *et al.*, 2016).

Kolagen tipe III akan menjadi dominan pada fase proliferasi kemudian akan mengalami degradasi dan diganti dengan kolagen yang lebih kuat yaitu kolagen tipe I. Serabut kolagen yang terbentuk lebih kecil dan penampakannya lebih acak jika dibandingkan dengan kolagen pada kulit normal (Bran *et al.*, 2009; Gonzalez *et al.*, 2016). Pengaturan kontrol terhadap sintesis dan deposisi dari kolagen ini merupakan hal yang penting dalam proses pembentukan jaringan ikat. Kolagen tipe I merupakan kolagen utama pada matriks ekstraseluler dan struktur protein yang utama pada jaringan ikat. Metabolisme dari kolagen tipe I ini akan dipicu oleh berbagai macam sitokin antara lain TGF- β , *tumour necrosis factor* (TNF- α) maupun interleukin-1 (IL-1) (Tandara *et al.*, 2011). Serabut kolagen pada fase ini akan lebih tebal dan berjalan paralel sehingga akan meningkatkan kekuatan regangan pada jaringan (Gonzalez *et al.*, 2016).

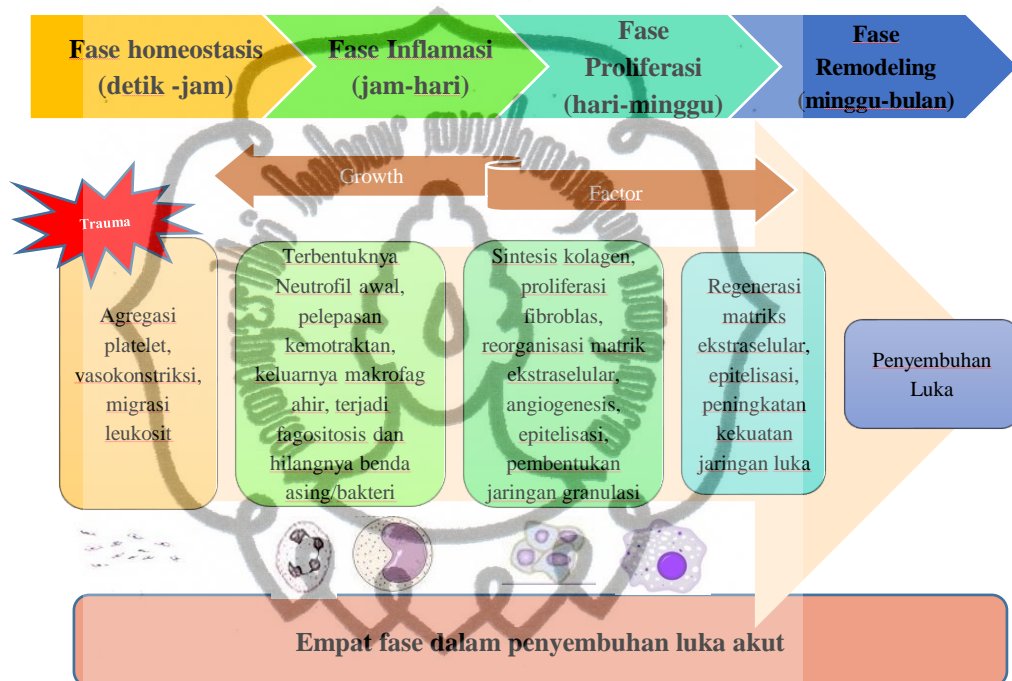
Patogenesis keloid belum jelas hingga sekarang tetapi para ahli menduga adanya gangguan yang abnormal pada fase inflamasi sedangkan ahli lainnya menduga adanya gangguan pada fase proliferasi (Shaheen, 2017a). Fase inflamasi yang memanjang akan menyebabkan pembentukan jaringan skar hipertrofik dengan adanya peningkatan pembuluh darah dan jumlah sel yang akan menyebabkan deposisi kolagen (Zhu *et al.*, 2016).

Pemahaman mengenai proses pembentukan jaringan parut yang normal dan abnormal maka harus dipahami tentang peran fibroblas dan miofibroblas pada proses penyembuhan luka (Sorg *et al.*, 2017).

6. Etiologi dan Patogenesis Keloid

Patogenesis keloid merupakan suatu proses yang sangat kompleks. Berbagai macam faktor diduga dapat menjadi penyebabnya. Dua faktor yang berperan penting pada patogenesis keloid adalah faktor genetik dan faktor lesi kulit (Bran *et al.*, 2009). Lesi keloid dapat muncul beberapa tahun setelah kulit mengalami trauma dan dapat muncul secara spontan tanpa ada trauma pada kulit sebelumnya (Ghazawi *et al.*, 2018).

Proses penyembuhan luka yang normal tidak akan berjalan sempurna pada proses pembentukan skar hipertrofik. Gangguan degradasi dan proses remodeling dari matriks ekstraseluler terjadi karena ketidakseimbangan ekspresi matriks metalloproteinase (MMPs) atau produksi matriks ekstraseluler. Hal ini disebabkan karena adanya peningkatan aktifitas fibroblas dan miofibroblas yang menyebabkan pembentukan jaringan skar hipertrofik (Zhu *et al.*, 2016).



Gambar 1. Fase penyembuhan luka meliputi beberapa fase yakni fase homeostasis, fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling. Dikutip dari (Huang *et al.*, 2013b).

a. Faktor Genetik dan Immunologi

Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa keloid dapat diwariskan secara genetik, contohnya angka kejadian keloid yang sama pada pasangan saudara kembarnya mendukung bukti keterlibatan secara genetik ini. Faktor lingkungan akan menjadi pencetus munculnya keloid pada orang-orang yang memang diduga memiliki pola pewarisan genetik (Halim *et al.*, 2012; Glass, 2017).

Fenomena yang mendukung keterlibatan genetik pada keloid yakni pertama, banyak pasien keloid memiliki riwayat keloid dikeluarganya bahkan pada ras Afro Karibian mencapai angka 50%. Kedua, tingginya kejadian keloid pada saudara kembar. Ketiga, tingginya kejadian keloid pada orang kulit hitam, Hispanik dan Asia akan tetapi angkanya rendah pada ras Kaukasian. Keempat, kejadian keloid meningkat pada pasien yang memiliki sindrom genetik seperti sindroma *Turner*, sindroma *Opitz-Kaveggia*, Sindroma *Rubinstein Taybi* dan sindroma *Ehlers Danlos* (Shaheen, 2017a).

Beberapa gen bertanggung jawab atas munculnya keloid akan tetapi tidak ada mutasi gen yang bersifat tunggal (Shaheen, 2017a). Keloid juga dihubungkan dengan beberapa alel yang berbeda pada *human leukocyte antigen* (HLA), yaitu HLA-DRB1, HLA-DQA1*0104, DQ-B1*0501 dan DQB1*0503, selain itu juga pada kromosom 2q23 dan 7p11 (Ghazawi *et al.*, 2018). Selain faktor-faktor tersebut, faktor trauma dan lokasi keloid diduga diturunkan secara hereditas. Pasien yang memiliki riwayat keluarga dengan keloid diketahui sekitar 76% memiliki lokasi keloid yang sama dan sekitar 66% memiliki riwayat keluarga dengan sebab yang sama (Shaheen, 2017a).

b. Faktor Endokrin

Hormon pertumbuhan seperti androgen dan estrogen juga mempengaruhi munculnya skar hipertrofi dan keloid. Kedua hormon tersebut memiliki efek vasodilatasi sehingga akan meningkatkan reaksi inflamasi dan memperburuk skar hipertrofik dan keloid. Insidensi keloid yang tidak disebabkan oleh trauma biasanya meningkat pada usia 10 tahun. Kadar steroid seks akan mulai meningkat pada usia tersebut dan akan menyebabkan munculnya keloid pada masa remaja (adolesens) (Ogawa *et al.*, 2016). Keloid akan mengalami resesi saat menopause dan pertumbuhannya akan lebih cepat selama kehamilan (Wolfram *et al.*, 2009).

Hiper-aktifitas kelenjar sebacea diduga berperan terhadap patogenesis keloid selain faktor endokrin. Hal tersebut didukung fakta bahwa keloid tidak pernah terjadi di area yang tidak terdapat kelenjar sebacea, misalnya telapak tangan dan kaki (Huang *et al.*, 2013a).

c. Keloid dan Melanosit

Keloid tidak pernah dijumpai pada orang yang menderita albinisme, sehingga diduga melanosit mempunyai peranan yang penting dalam patogenesis keloid (Ghazawi *et al.*, 2018). Melanosit yang terletak pada lapisan basal epidermis diduga kuat sebagai faktor penyebab keloid. Melanosit tidak akan berproliferasi atau mengekspresikan sitokin autokrin pada keadaan hemostatik yang normal, tetapi ketika terjadi trauma melanosit akan berproliferasi dan melanin kemudian diproduksi (Andrews *et al.*, 2016).

Melanosit memicu pertumbuhan fibroblas sehingga terjadi deposisi sintesis kolagen dan matriks ekstraseluler, meng-aktivasi TGF- β *signaling pathway* dan memicu terjadinya skar yang abnormal. Melanosit dari lapisan basal akan kontak dan berinteraksi dengan fibroblas dari lapisan dermis pada proses penyembuhan luka setelah adanya kerusakan pada membran basal. Proses tersebut akan memicu proliferasi fibroblas dan sekresi/deposisi dari kolagen (Gao *et al.*, 2013).

Hubungan antara keloid dengan melanosit diduga dapat melalui 2 mekanisme yaitu; (a) melanosit yang berasal dari lapisan basal akan kontak dan berinteraksi dengan fibroblas dari lapisan dermis setelah lapisan basalnya mengalami kerusakan selama proses penyembuhan luka, (b) kadar melanin yang tinggi akan menekan pH kulit sehingga akan menghambat kolagenase dan mengganggu proses degradasi kolagen (Shaheen, 2017a)

d. Faktor Ketidakseimbangan Apoptosis

Akumulasi fibroblas pada dermis menyebabkan terakumulasinya matriks ekstraseluler pada keloid dan skar hipertrofik. Hal ini disebabkan karena adanya ketidakseimbangan antara proliferasi dan apoptosis dari

fibroblas. Fibroblas merupakan sel utama yang paling sering dijumpai pada skar yang normal, sehingga pada skar hipertrofik dan keloid proliferasi fibroblas tersebut akan memiliki densitas yang jauh lebih tinggi. Keloid berbeda dengan skar hipertrofi karena keloid proliferasi sel-sel nuklear antigen yang lebih tinggi. Hal tersebut menunjukkan bahwa fibroblas pada keloid akan lebih proliferasif dibandingkan skar hipertrofik. Jumlah fibroblas akan lebih padat pada bagian tengah lesi merupakan karakteristik dari keloid disebabkan karena adanya apoptosis fibroblas yang lambat. Hal ini akan menyebabkan sel-sel akan memproduksi matriks ekstraseluler yang berlebihan sebelum hilang dan akan menyisakan massa kolagen yang aseluler (Huang *et al.*, 2013a). Proses penyembuhan luka yang normal, keseimbangan proses inflamasi, granulasi dan pembentukan matriks ekstraseluler akan selalu dikontrol oleh aktifitas dari fibroblas. Jika kontrol dari aktifitas fibroblas tersebut hilang maka akan menyebabkan munculnya keloid dan skar hipertrofik (Mari *et al.*, 2015).

Studi kultur sel yang telah dilakukan oleh Felice *et al.* menyebutkan bahwa terjadi mutasi gen p53 pada keloid dan skar hipertrofi serta terdapat hubungan antara *reactive oxygen species* (ROS) dengan apoptosis. Aktivasi p53 pada keloid dan skar hipertrofik dimediasi oleh ROS, dimana pada keloid aktivasi tersebut mengalami kegagalan karena terjadi mutasi disertai *over* ekspresi dari $\Delta p53$. Gen p53 diketahui mempunyai peranan penting terhadap respon kerusakan DNA dengan memicu kematian sel atau apoptosis (Felice *et al.*, 2009).

e. Golongan Darah

Beberapa penelitian didapatkan bahwa angka kejadian keloid tinggi pada golongan darah A. Hal ini diduga karena hubungan antara efek antigen sel darah merah yang ada pada membran permukaan sel darah merah dan beberapa sel epitel. Penelitian oleh Shaheen juga menunjukkan hubungan antara golongan darah A dengan munculnya kejadian keloid yang spontan (Shaheen, 2017a).

f. Lesi Kulit

Tegangan kulit berpengaruh terhadap patogenesis keloid. Hal ini dibuktikan bahwa sebagian besar predileksi keloid adalah di area tubuh yang memiliki tegangan kulit yang tinggi semisal dada maupun punggung (Bran *et al.*, 2009; Ogawa *et al.*, 2016). Keloid sangat jarang muncul pada area kelopak mata karena pada area tersebut tegangan kulitnya relatif rileks meskipun kelopak mata selalu membuka dan menutup. Akan tetapi teori ini tidak berlaku untuk keloid di area telinga. Trauma minor yang berulang karena gesekan telinga dengan bantal atau sering lepas pasang anting-anting diduga akan memicu inflamasi sehingga akan menyebabkan timbulnya keloid. Pengaruh gravitasi diduga dapat memperberat keluhan keloid itu sendiri (Ogawa *et al.*, 2016). Perbedaan tegangan kulit antara orang tua dan muda juga menjadi bukti bahwa keloid sering terjadi pada usia muda. Hal ini disebabkan pada usia muda tegangan kulit yang lebih kuat dibandingkan orang tua (Bran *et al.*, 2009).

g. *Growth factor*

Growth factor merupakan suatu protein yang di sekresi oleh fibroblas memicu pertumbuhan dan proliferasi sel-sel imunitas serta proliferasi sel epitelium/endotelium. Sel-sel dari jaringan secara masif akan meningkatkan produksi *growth factor* untuk memicu proliferasi sel-sel imun dan fibroblas jika terjadi kerusakan pada epitelium/endothelium. *Transforming growth factor- β* merupakan modulator fibrogenesis utama yang akan memicu fibrosis melalui jalur *Smad-dependent (canonical)* dan jalur *Smad-independent (non canonical)*. Pensinyalan TGF- β juga memicu transkripsi kolagen tipe I dan III sehingga akan terakumulasi pada matriks ekstraseluler (Li *et al.*, 2017). *Transforming growth factor- β* diproduksi oleh berbagai macam sel akan tetapi kadar tertinggi dijumpai pada trombosit yang merupakan sel yang berperan pada proses penyembuhan luka (Bran *et al.*, 2009).

Transforming growth factor- β akan diproduksi di berbagai sel dalam bentuk kompleks yang tidak aktif yaitu *C-terminal* dan *N-terminal latency*

associated peptide (LAP). Kompleks ini tidak dapat ditangkap oleh reseptornya. *Transforming growth factor- β* akan dipecah oleh LAP sebelum disekresikan sel oleh *plasma membrane bound furin convertase*. *Transforming growth factor- β* tetap melekat pada LAP oleh ikatan non-kovalen yang membentuk *small latent complex* (SLC) setelah pembelahan. Kompleks ini terikat pada *latent TGF- β -binding protein* (LTBP) dengan ikatan disulfida dan akan membentuk kompleks yang lebih besar yang disebut *large latent complex* (LLC). Kompleks LLC disekresikan dan terikat pada komponen matriks ekstraseluler, seperti elastin fibril dan serat periseluler yang kaya fibronectin pada jaringan ikat. Penempelan TGF- β yang matur pada protein pengikat akan melindungi epitop aktifnya dan mencegah interaksi dengan reseptor TGF- β . Jumlah laten TGF- β akan disimpan di dalam matriks dan kemudian aktivasi sinyal TGF- β secara umum akan diatur dengan perubahan laten TGF- β menjadi aktif TGF- β pada hampir semua jaringan (Biernacka *et al.*, 2011).

Transforming growth factor- β merupakan *growth factor* yang sangat penting dalam patofisiologi keloid. Semua proses awal dari pembentukan jaringan fibrotik adalah adanya ekspresi TGF- β oleh sel-sel endotel neovaskuler. Sel-sel endotel ini akan mengaktifkan fibroblas yang berdekatan untuk meningkatkan ekspresi TGF- β , kolagen I dan VII. Fibroblas keloid ini akan lebih sensitif terhadap stimulasi TGF- β . *Transforming growth factor- β* juga akan memicu proliferasi fibroblas dan sintesis komponen matriks ekstraseluler seperti elasin, fibronectin, kolagen I dan kolagen III (Bran *et al.*, 2009).

Miofibroblas merupakan sel efektor utama pada kasus fibrosis. Secara fenotip merupakan fibroblas yang terpicu dan memerlukan ekspresi dari *α -smooth muscle actin* (α -SMA) yang merupakan protein kontraktil dan jika diaktifasi maka akan menghasilkan matriks protein dalam jumlah yang besar. Makrofag dan limfosit juga berperan dalam mengatur proses fibrosis dengan melepaskan berbagai mediator yang dapat memicu fenotip fibroblas dan mengatur metabolisme matriks. *Transforming growth factor-*

β salah satu mediator yang terpenting dalam proses tersebut (Biernacka *et al.*, 2011). *Transforming growth factor*- β akan memicu proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen, menghambat MMP, selain itu juga akan menginduksi molekul efektor seperti Fn-EDA, VEGF dan PDGF sehingga akan memicu produksi kolagen dan angiogenesis jaringan pada proses pembentukan keloid (Andrews *et al.*, 2016).

Transforming growth factor- β memiliki 3 bentuk yaitu TGF- β 1, TGF- β 2 dan TGF- β 3. Tiap-tiap *isoform* ini memiliki pengikatan terhadap reseptor TGF- β yang berbeda-beda (Jagadeesan *et al.*, 2007; Mingyuan *et al.*, 2018). Isoform TGF- β 1, TGF- β 2 akan disekresi oleh platelet antara lain monosit dan makrofag, sedangkan TGF- β 3 disekresi oleh keratinosit (Zhu *et al.*, 2013). *Transforming growth factor*- β 1 adalah isoform yang paling berperan dalam proses fibrotik pada berbagai penyakit fibrosis termasuk keloid dan skar hipertrofik dibandingkan ketiga isoform yang lain, sebaliknya TGF- β 3 justru memiliki sifat anti-fibrotik (Zhu *et al.*, 2013; Bock *et al.*, 2005; Hunasgi *et al.*, 2013).

Proses stimulasi angiogenesis, proliferasi fibroblas, diferensiasi miofibroblas, sintesis kolagen dan deposisi matriks ekstraseluler pada proses penyembuhan luka sangat dipengaruhi oleh peranan TGF- β terutama oleh TGF- β 1. *Transforming growth factor*- β 1 akan memicu sekresi berlebihan dan deposisi kolagen yang berlebihan oleh fibroblas dan berperan penting untuk proses terjadinya keloid dan skar hipertrofik (Zhu *et al.*, 2013). Mekanisme TGF- β dalam proses fibrosis dapat melalui 3 mekanisme. Pertama dengan menghambat degradasi matriks ekstraseluler dengan menekan produksi MMP dan memicu TIMP sehingga rasionya berubah. Kedua adalah memicu pembentukan miofibroblas lalu yang ketiga adalah menginduksi produksi matriks via mekanisme bergantung pada Smad3 atau non-Smad (Xu *et al.*, 2016).

Beberapa sinyal molekular berperan penting pada patogenesis keloid, antara lain TGF- β 1, *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), *insulin-like growth factor-I* (IGF-I) dan integrin (Unahabhokha *et al.*,

2015). Hal yang paling penting dalam proses pensinyalan TGF- β adalah bentuk aktif ligan TGF- β , reseptor membran sel untuk TGF- β dan protein Smad intraseluler. *Transforming growth factor- β* akan ditangkap oleh reseptor TGF- β tipe I dan II kemudian terjadi fosforilasi oleh protein Smad dan selanjutnya akan terjadi translokasi ke dalam nukleus (Clarke *et al.*, 2006). *Transforming growth factor- β* akan ditangkap oleh TGF- β receptor II (TGF- β RII) yang kemudian membentuk kompleks dengan TGF- β receptor I (TGF- β RI) sehingga akan terjadi fosforilasi TGF- β RI (Saneyasu *et al.*, 2016).

Transforming growth factor- β 1 pathway memiliki 2 jalur, yaitu jalur Smad (*canonical*) dan non-Smad (*non-canonical*). Protein Smad yang berperan dalam keloid adalah Smad2 dan Smad3, kemudian akan membentuk kompleks dengan Smad4. Jalur sinyal non-Smad MAPK terdiri dari p38 MAPK, *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) dan *c-Jun-N-terminal kinase* (JNK) (Hall *et al.*, 2018; Zhu *et al.*, 2013; Biernacka *et al.*, 2011; Garg *et al.*, 2015).

Small mothers against decapentaplegic (Smad) merupakan sebuah mediator intraseluler yang menyampaikan informasi seluler dari membran sel dengan proses fosforilasi sebelum masuk ke dalam nukleus dengan proses translokasi (Wang *et al.*, 2007). Mediator Smad merupakan suatu bagian dari *intercellular regulatory protein* yang terbagi menjadi 3 berdasarkan fungsinya, yaitu *receptor activated Smads* (R-smad -1,-2,-3,-5,-8), *common mediator Smad* (co-Smad4) dan *inhibitory Smad* (i-Smad6 dan 7) (Andrews *et al.*, 2016; Xu *et al.*, 2016). Mediator R-Smad akan terikat pada membran reseptor serin/threonin dan akan mengaktifasi kinasenya. Mediator co-Smad akan terikat pada R-Smad yang telah teraktifasi dan membentuk kompleks dan kemudian bertranslokasi ke dalam nukleus. Mediator I-Smad akan bekerja sebagai penghambat sinyal TGF- β dengan berbagai mekanismenya sebagai *co-factor* (Xu *et al.*, 2016).

Fosforilasi Smad3 ini akan meningkat pada keloid, sehingga jika menekan proses fosforilasi Smad3 ini maka ekspresi gen prokolagen dari fibroblas keloid juga akan turun. Proses fosforilasi dari Smad2 dan Smad3 dalam jalur *canonical* juga akan dihambat oleh mediator Smad6 dan Smad7 (i-Smad). Mediator Smad6 ini akan menghambat proses pengikatan Smad2 dan Smad3 dengan Smad4, sehingga pada fibroblas keloid ekspresi dari Smad6 dan Smad7 akan menurun (Andrews *et al.*, 2016).

Jalur Smad ini dimulai pada permukaan sel. Integrin akan mengaktifasi laten TGF- β 1 yang masih terikat oleh LAP (*latency-associated protein*) dengan bantuan plasmin, maka laten TGF- β 1 akan menjadi aktif TGF- β 1. *Transforming growth factor*- β 1 selanjutnya akan ditangkap oleh TGF- β 1 *receptor* yang terdiri dari kompleks TGF- β 1 *receptor* I dan II (TGF- β 1RI dan TGF- β 1RII) dan akan memicu proses fosforilasi Smad2 dan Smad3. Fosforilasi Smad2 dan Smad3 akan membentuk kompleks dengan Smad4 dan akan mengalami translokasi ke dalam nukleus untuk mengaktifkan transkripsi kolagen (Garg *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2014a).

h. Matriks Ekstraseluler

Matriks ekstraseluler merupakan sebuah komponen non seluler yang didapatkan pada seluruh jaringan dan organ tubuh manusia. Matriks ekstraseluler selain berperan sebagai *scaffolding* bermacam-macam sel tapi juga berperan dalam proses biomekanik dan biokimia yang dibutuhkan dalam morfogenesis, diferensiasi dan homeostasis jaringan. Matriks ekstraseluler mengatur morfologi dan fungsi fisiologi sel yang penting dengan mengikat berbagai macam *growth factor* dan berinteraksi reseptor permukaan sel untuk memicu sinyal transduksi dan mengatur transkripsi gen. Matriks ekstraseluler terdiri dari 2 makromolekul utama yaitu preteoglukan dan protein fibrous yang terdiri dari kolagen, elastin, fibronektin dan laminin. Kolagen merupakan protein fibrous yang paling dominan pada matriks ekstraseluler yang berfungsi dalam kekuatan

regangan, mengatur adhesi sel, membantu migrasi dan kemotaksis serta pembentukan jaringan (Frantz *et al.*, 2010).

Fibroblas merupakan sel yang utama pada kasus skar yang akan berperan dalam sintesis kolagen dan enzim yang berperan pada proses *remodelling*. Ekspresi gen seluler akan dikontrol interaksi perlekatan sel-sel jaringan ikat yang berada pada matriks ekstraseluler. Kontak antara fibroblas dengan matriks ekstraseluler yang mengelilinginya tersebut diperantarai oleh reseptor yaitu integrin. Ekspresi integrin dipengaruhi berbagai sitokin antara lain TGF- β . Sitokin dan *growth factor* yang mengatur ekspresi integrin ini dilepas dari matriks ekstraseluler melalui proses proteolisis atau dari sel-sel yang berdekatan melalui mekanisme autokrin dan parakrin. Pengenalan kolagen terutama diperantai oleh integrin $\alpha 1\beta 1$ dan $\alpha 2\beta 1$ pada fibroblas yang berperan dalam sintesis kolagen I adalah integrin $\alpha 1\beta 1$ melalui mekanisme umpan balik negatif (Bran *et al.*, 2009).

Ekspresi integrin $\alpha 1\beta 1$ meningkat dipengaruhi oleh meningkatnya kadar TGF- β pada matriks ekstraseluler keloid sehingga akan memicu ekspresi integrin permukaan pada fibroblas keloid. *Transforming growth factor*- β akan mensintesis komponen matriks ekstraseluler (elastin, fibronektin dan kolagen tipe I/ III) selain memicu proliferasi fibroblas. Matriks pertumbuhan tersebut akan distimulasi secara tidak langsung oleh TGF- β melalui induksi dari PDGF. *Platelet derived growth factor* telah diketahui bertanggung jawab terhadap akselerasi pembentukan jaringan granulasi dan menstimulasi produksi kolagen selama fase penyembuhan luka. Fibroblas keloid juga dijumpai peningkatan ekspresi dari PDGF yang lebih tinggi dibandingkan dengan kulit normal (Bran *et al.*, 2009).

Kolagen merupakan suatu protein yang merupakan komponen utama dari matriks ekstraseluler yang terdapat pada semua organ dan jaringan. Sebagian vertebrata dan invertebrata tingkat tinggi memiliki 28 glikoprotein kolagen yang berbeda diidentifikasi dengan penomoran romawi dari kolagen I hingga XXVIII. Kolagen-kolagen tersebut

setidaknya mengandung minimal 1 buah *triple-helical domain* (COL) dan juga mengandung *non triple-helical domain* (NC). Kolagen dibagi menjadi beberapa kelas berdasarkan bentuk supra-strukturalnya, yakni kolagen I, II, III, V, XI, XXVI dan XXVIII mempunyai struktur fibril (*fibril-forming collagens*) (Mienaltowski *et al.*, 2014; Karsdal *et al.*, 2017). Pengaturan sintesis dan deposisi kolagen merupakan hal yang penting dalam proses pembentukan jaringan skar. Kolagen ini akan dipicu oleh berbagai sitokin antara lain TGF- β *superfamily*, TNF- α dan interleukin-1 (IL-1). Keratinosit berperan penting dalam memicu produksi dan degradasi dari fibroblas dermal melalui interaksi parakrin antara keratinosit-fibroblas (Tandara *et al.*, 2011).

Kolagen tipe I merupakan protein yang paling banyak dijumpai pada jaringan ikat kulit, tulang dan tendon yang pada awalnya akan disintesis dalam bentuk prokolagen (Chung *et al.*, 2008). Sekitar 70% berat kering kulit manusia terdiri dari kolagen, sedangkan elastin dan glikosaminoglikan hanya sedikit dijumpai (Ala-Kokko *et al.*, 1987). Kolagen paling banyak dijumpai kolagen tipe I (80-85%) dan tipe III (10-15%), dimana produksi keduanya akan meningkat secara signifikan pada kasus hipertrofik skar dan keloid pada jaringan kulit (Hall *et al.*, 2018). Gangguan proses penyembuhan luka yang abnormal pada kasus fibrosis, akan terdapat akumulasi kolagen yang berlebihan pada matriks ekstraseluler. Kolagen yang paling banyak dijumpai pada matriks ekstraseluler adalah kolagen tipe I (Saneyasu *et al.*, 2016). Peningkatan produksi kolagen I dan III serta penurunan ratio keduanya akan memicu timbulnya jaringan fibrotik (Hall *et al.*, 2018).

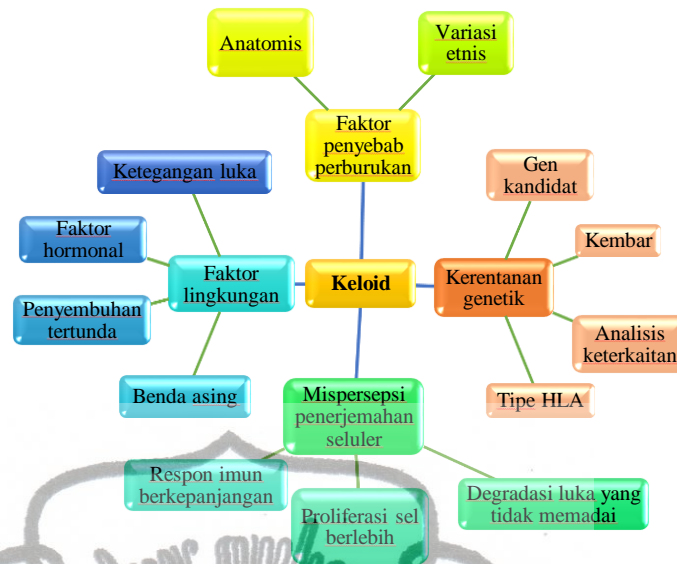
Penyusun utama skar hipertrofik adalah kolagen tipe III yang berjalan paralel dengan permukaan epidermis disertai banyak nodul yang mengandung miofibroblas, filamen kolagen ekstraseluler yang besar serta mengandung banyak mukopolisakarida yang bersifat asam. Penyusun utama lesi keloid adalah kolagen tipe I dan III yang tidak beraturan (Gauglitz *et al.*, 2011). Perubahan rasio antara kolagen I dengan kolagen

III pada keloid adalah 17 : 1 sedangkan pada skar normal hanya 6 : 1. Fibroblas dari tepi lesi aktif keloid juga memproduksi kolagen tipe I dan III yang lebih tinggi (Xue *et al.*, 2015).

Proses remodelling luka juga sangat dipengaruhi oleh adanya 2 enzim pada matriks ekstraseluler yang utama yaitu *serine proteinase* (terdiri dari *tissue plasminogen activator*/tPA dan *urikase plasminogen activator*/uPA) dan matriks metalloproteinase (MMPs). Fungsi utama dari plasminogen aktivator adalah untuk mengontrol aktivasi plasminogen menjadi plasmin dimana plasmin merupakan enzim yang penting untuk proses fibrinolisis dan mengaktifasi prokolagenase menjadi kolagenase. Plasmin juga akan meningkatkan pelepasan TGF- β dari LAP. Pelepasan TGF- β tersebut akan mengatur *plasminogen activator inhibitor*-1 (PAI-1), MMP dan *tissue inhibitors matrix metalloproteinase* (TIMPs) (Bran *et al.*, 2009).

Ketidakseimbangan MMPs dengan TIMP juga menjadi salah satu faktor penting dalam patogenesis keloid. Matriks metalloproteinase berfungsi sebagai enzim proteolitik terhadap kolagen serta degradasi matriks ekstraseluler, sedangkan TIMPs bekerja sebagai penghambat dari MMPs. Ketidakseimbangan produksi dan degradasi matriks ekstraseluler terjadi jika MMPs diproduksi berlebihan dan akan menyebabkan lambatnya penyembuhan luka atau bahkan ulkus yang kronis. Sebaliknya, TIMPs jika diproduksi lebih dari MMPs maka degradasi kolagen akan turun dan peningkatan deposisi matriks ekstraseluler.

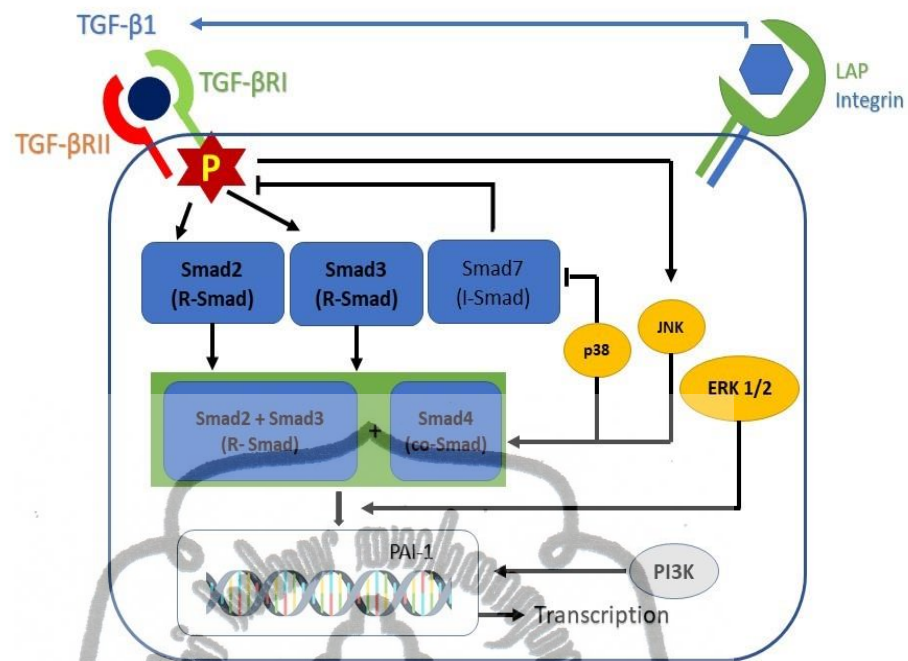
Keseimbangan antara MMPs : TIMPs dalam rasio 1:1 dapat terjadi dalam keadaan normal (Zhu *et al.*, 2013). Matriks metalloproteinase relatif tidak di ekspresikan atau berada dalam kadar yang sangat rendah pada jaringan yang normal dan sehat. Uji coba pada binatang aktifitas MMP ini akan terdeteksi karena adanya migrasi keratinosit dan kontraksi dermis (Tanriverdi-Akhisaroglu *et al.*, 2009).



Gambar 2. Faktor-faktor yang mungkin menjadi penyebab keloid. Dikutip dari (Shaheen, 2017a).

Enzim MMPs akan disintesis oleh keratinosit, fibroblas, makrofag dan sel-sel endotel dimana akan dipicu dalam beberapa jam setelah terjadinya luka. Sebuah studi tentang sekresi MMPs dan TIMPs pada sel keratinosit dan fibroblas kulit manusia, diketahui bahwa MMP-1, MMP-2 dan MMP-10 terutama dihasilkan oleh sel keratinosit sedangkan MMP-2, TIMP-1 dan TIMP-2 terutama disekresi oleh sel-sel fibroblas (Tandara *et al.*, 2011).

Sitokin TGF- β ini juga akan memicu akumulasi matriks ekstraseluler secara tidak langsung dengan meningkatkan regulasi dari PDGF. *Platelet derived growth factor* akan memicu proses mitogenesis dan kemotaksis sel otot polos, fibroblas pada dasar luka serta juga akan memicu proliferasi dan migrasi sel. *Platelet derived growth factor* akan memicu pembentukan jaringan granulasi dan produksi kolagen pada proses lanjut penyembuhan luka. Kadar PDGF akan lebih tinggi dibandingkan fibroblas normal pada fibroblas keloid (Andrews *et al.*, 2016; Butler *et al.*, 2008). (Butler *et al.*, 2008)



Gambar 3. Sinyal molekular pada keloid. Modifikasi gambar dan dikutip dari (Unahabhokha *et al.*, 2015).

7. Terapi Keloid

Berbagai macam mode terapi keloid terus dikembangkan hingga kini. Pengobatan keloid yang belum memuaskan mendorong paling ahli untuk menemukan terapi terbaik baik terapi tunggal maupun kombinasi yang paling efektif hingga saat ini. Beberapa proses biologis yang berperan dalam proses fibrosis masih terus dikembangkan. Terapi yang berfungsi untuk menghambat proses tersebut melalui beberapa mekanisme yang bertujuan untuk: (Chung *et al.*, 2008)

- Mengurangi proses inflamasi yang berperan dalam proses terjadinya jaringan fibrosis
- Menghambat sitokin dan *growth factor* yang berperan dalam proses fibrosis
- Menghambat proliferasi sel
- Menghambat biosintesis dari pro-kolagen.

a. Kortikosteroid

Kortikosteroid, dalam hal ini adalah *triamsinolon asetonid* (TA) injeksi intraleesi, adalah terapi lini pertama untuk keloid. *Triamsinolon asetonid* memiliki *5-years recurrence rate* kurang dari 50% pada penelitian yang menggunakan TA sebagai monoterapi. Efek samping yang muncul berupa atrofi, nyeri saat disuntikkan, telengiektasi maupun adanya perubahan warna kulit pada lesi keloid yang mendorong para peneliti untuk mengembangkan terapi lain ataupun kombinasi dengan kortikosteroid ini. Efektivitasnya bisa ditingkatkan dengan mengkombinasikan dengan mode terapi lain seperti bedah eksisi maupun bedah beku (Butler *et al.*, 2008).

b. 5-Fluorouracil (5-FU)

5-Fluorouracil adalah obat yang telah dikembangkan sejak lebih dari 50 tahun yang lalu. Obat tersebut digunakan sebagai obat kemoterapi sejak lama untuk penanganan berbagai macam tumor pada kolorektal, payudara, kepala dan leher secara luas. Obat ini secara umum bekerja sebagai kompetitif antagonis terhadap urasil (Muhale *et al.*, 2011; Longley *et al.*, 2003). Hampir 80% 5-FU akan diinaktivasi, mengalami biotransformasi di hepar, 15-20 % dieliminasi di urin dan hanya sedikit obat yang tetap bertahan sebagai anti tumor (Focaccetti *et al.*, 2015).

Ahli pertama yang menggunakan 5-FU sebagai terapi skar hipertrofik dan keloid adalah Fitzpatrick, berdasarkan bukti bahwa 5-FU dapat mencegah pembentukan jaringan skar setelah operasi trabekulektomi (Jones *et al.*, 2015; Carroll *et al.*, 2015). Obat ini merupakan analog dari urasil dengan atom *fluorine* pada posisi C-5 gugus hidrogen. 5-fluorourasil akan dikonversi secara intraseluler menjadi beberapa metabolit aktif yaitu: *fluorodeoxyuridine monophosphate* (FdUMP), *fluorodeoxyuridine triphosphate* (FdUTP) dan *fluorouridine triphosphate* (FUTP). Ketiga metabolit ini akan merusak sintesis RNA dan menghambat kerja dari enzim *thymidylate synthase* (TS), sedangkan enzim yang membatasi katabolisme dari 5-FU adalah *dihydropyrimidine*

dehydrogenase (DPD). Enzim ini akan mengubah 5-FU menjadi *dihydrofluorouracil* (DHFU) (Longley *et al.*, 2003).

5-fluorouracil dikonversi menjadi *fluorodeoxyuridine monophosphate* (FdUMP) dan membentuk kompleks yang stabil dengan *thymidylate synthase* (TS) sehingga menghambat produksi *deoxythymidine mono-phosphate* (dTMP). Protein dTMP sangat penting untuk replikasi dan perbaikan DNA sehingga jika kadarnya berkurang akan menyebabkan sitotoksitas (Zhang *et al.*, 2008).

Thymidylate synthase merupakan enzim metabolik yang penting dimana 5-FU akan bekerja pada fase S dari siklus sel dengan menghambat sintesis DNA dengan jalan membatasi ketersediaan dari *thymidylate*. Enzim ini berperan penting dalam memproduksi metabolik aktif dari 5-FU. Mekanisme penghambatan enzim TS ini melalui metabolit 5-FU yaitu FdUMP yang merupakan bentuk ikatan kompleks dengan TS dan 5,10-*methylene tetrahydrofolate*. Enzim TS biasanya akan diekspresikan dalam kadar yang rendah di berbagai jaringan tubuh tetapi kadarnya meningkat pada berbagai jaringan tumor sehingga akan menyebabkan akumulasi 5-FU pada jaringan tumor (Focaccetti *et al.*, 2015).

Beberapa penelitian lain menjelaskan bahwa 5-FU akan dimetabolis melalui jalur *complex anabolic* dengan beberapa metabolik aktif yang akan membunuh sel dengan cara mengganggu sintesa DNA dan RNA ataupun menghambat enzim-enzim yang berperan dalam sintesis pirimidin (Muhale *et al.*, 2011). 5-fluorourasil akan mengganggu proses mitosis diberbagai fase siklus sel sehingga akan menghambat proliferasi sel. Obat ini juga mempunyai efek menghambat TGF- β yang berperan dalam memicu ekspresi kolagen tipe 1 (Jones *et al.*, 2015; Srivastava *et al.*, 2018).

Keloid merupakan suatu penyakit dengan kelainan hipermetabolik seluler sehingga penggunaan agen anti neoplastik bisa dijadikan salah satu pilihan terapi. 5-fluorouracil bekerja sebagai penghambat *thymidylate* dan enzim sintase yang akan mengubah uridin ke timidin yang diperlukan untuk sintesis DNA dan proliferasi sel keloid (Mari *et al.*, 2015).

Dewasa ini 5-FU sering digunakan para klinisi karena memiliki *response rate* sekitar 50%. Obat ini juga dikombinasikan dengan berbagai modalitas terapi lain seperti injeksi kortikosteroid maupun bedah eksisi untuk meningkatkan efektivitasnya (Gauglitz, 2013). *5-fluorourasil* biasanya diberikan dalam dosis 50 mg/ml secara intralesi dan belum dilaporkan adanya efek sistemik seperti anemia, leukopenia dan trombositopenia meskipun efek samping lokal seperti sensasi terbakar, nyeri, ulserasi dan hiperpigmentasi sering dilaporkan (Srivastava *et al.*, 2018). Penelitian *randomized controlled trial* yang dilakukan oleh Hietanen *et al.* dengan membandingkan antara TA dengan 5-FU pada 43 pasien keloid didapatkan hasil tidak ada perbedaan angka remisi dalam 6 bulan yang bermakna secara statistik, akan tetapi TA memiliki efek samping yang lebih bermakna dibandingkan 5-FU (Hietanen *et al.*, 2019).

c. Imiquimod

Mekanisme kerja imiquimod sebenarnya belum diketahui secara pasti, namun beberapa penelitian baik pada hewan maupun manusia menyimpulkan bahwa obat ini mempunyai efek sebagai anti virus dan anti tumor yang efektif dengan mempengaruhi respon imun adaptif dan bawaan (Hanna *et al.*, 2016). Imiquimod berperan dalam stimulasi respon imun bawaan dengan memproduksi *interferon-alpha* (IFN- α), *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) dan IL-8 (Hanna *et al.*, 2016). Sitokin IFN- α merupakan salah satu sitokin yang bekerja sebagai anti fibrotik dan sebagai imun modulator topikal yang bekerja sebagai agonis dari *Toll Like Receptor-7* (TLR-7) dan TLR-8 (Viera *et al.*, 2010).

Penggunaan krim imiquimod memberikan hasil yang efektif pada *earlobe* keloid setelah dilakukan eksisi dibandingkan dengan pemberian kortikosteroid (Mrowietz *et al.*, 2009). Imiquimod dilaporkan juga memiliki efek samping baik lokal maupun sistemik terutama jika diberikan dalam dosis tinggi. Efek samping lokal yang sering muncul antara lain eritem, rasa gatal, rasa terbakar dan iritasi (Hanna *et al.*, 2016).

d. Kalsineurin *inhibitor*

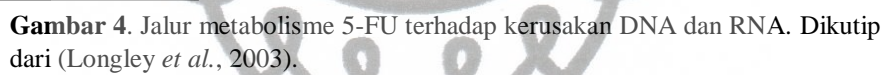
Obat ini dikenal dengan naman takrolimus (FK506) dimana merupakan immunosupresor yang kuat yang akan terikat pada FKBP12. Takrolimus akan menghambat kalsineurin dan akan menekan produksi IL-2. (Viera *et al.*, 2010).

e. Laser

Laser dikembangkan menjadi salah satu mode terapi untuk keloid dewasa ini. Terapi laser untuk keloid meliputi laser ablatif dan laser non ablatif. Laser ablatif yang sering digunakan untuk terapi keloid meliputi laser *carbon dioxide* (10.600nm), Er: YAG 1064-nm, laser argon 488 nm. Laser non ablatif yang digunakan antara lain laser *Pulsed-dye*-585 nm (Shaheen, 2017a). Laser ini juga dapat dikombinasikan dengan 5-FU dan kortikosteroid dan dapat memberikan hasil yang lebih efektif. Ketiga mode terapi ini akan bekerja dengan mekanisme yang berbeda dimana 5-FU akan menekan aktifitas fibroblas dan kortikosteroid akan menekan proses inflamasi dan aktifitas fibroblas serta laser *pulse-dye* akan menekan proses angiogenesis dan sel endotelial (Trislina Perdanasari *et al.*, 2014).

f. *Photodynamic therapy* (PDT)

Terapi ini juga dikembangkan sebagai terapi anti keloid. Reaksi PDT ini akan memicu *reactive oxygen species* (ROS), dimana selanjutnya akan terjadi apoptosis dan mengaktifasi *signaling* TNF- α . Terapi PDT diketahui juga menekan sintesis kolagen tipe I dan menekan proliferasi fibroblas secara *in vitro* (Gauglitz, 2013).



Bedah eksisi masih merupakan salah satu pilihan terapi yang paling sering digunakan. Terapi ini apabila dikerjakan sebagai terapi tunggal akan memiliki angka rekurensi yang tinggi yakni antara 70-100%, bahkan lesi keloid akan muncul lebih besar dari yang semula sehingga terapi ini tidak disukai (Andrews *et al.*, 2016). Angka rekurensinya dapat diturunkan dengan pemberian terapi kombinasi beberapa modalitas lain, seperti radioterapi, injeksi interferon atau injeksi kortikosteroid. Bedah eksisi yang dikombinasikan dengan injeksi kortikosteroid dilaporkan dapat menurunkan angka rekurensi hingga 50% dan jika dikombinasi dengan radioterapi memiliki angka rekurensi hingga 0-8.6% (Shaheen, 2017a).

h. Kompresi

Terapi ini sempat populer untuk menangani skar hipertrofi pada sekitar tahun 1970 (Gauglitz, 2013). Terapi kompresi ini memberikan hasil yang baik terutama untuk keloid yang dijumpai pada daerah telinga (*earlobe keloid*) (Gauglitz, 2013). Mekanisme kompresi belum sepenuhnya diketahui dengan pasti, akan tetapi ada beberapa teori yang menjelaskannya antara lain: (Wolfram *et al.*, 2009)

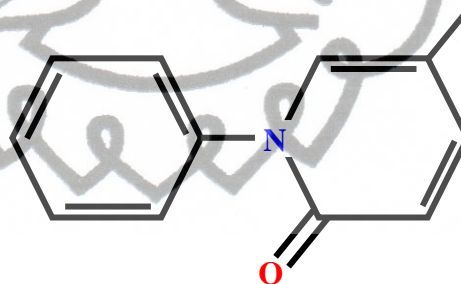
- 1) Menurunkan aliran darah sehingga menekan α_2 -macroglobulin dan meningkatkan kolagenase dimana pada keadaan normal α_2 -macroglobulin bekerja menghambat.
- 2) Menyebabkan hipoksia sehingga akan menyebabkan degenerasi fibroblas dan degradasi kolagen.
- 3) Menurunkan kadar *chondroitin 4-sulfate* sehingga akan meningkatkan degradasi kolagen.
- 4) Menurunkan hidrasi skar sehingga akan menyebabkan stabilisasi sel mast sehingga akan menekan produksi matriks dan neovaskularisasi.

i. Pirfenidon

Pirfenidon ditemukan pertama kali oleh seorang farmakologis Amerika yaitu Solomon Margolin (Takeda *et al.*, 2014). Pirfenidon merupakan salah satu zat golongan piridin (*5-methyl-1-phenyl-2(1H)-pyridone*) dengan struktur kimia yang sederhana dimana awalnya dikembangkan sebagai obat anti helmintik dan anti piretik. Pirfenidon bersifat sangat larut dalam alkohol dan kloroform dengan konsentrasi maksimal 2%. Molekul PFD mudah melewati membran sel tanpa memerlukan reseptor. Pirfenidon mudah diabsorpsi jika diberikan secara oral didalam saluran gastro-intestinal, mudah mencapai di hampir semua jaringan dan dapat menembus sawar darah otak. Pirfenidon oral akan mencapai kadar maksimal didalam darah setelah 1-2 jam dan hampir seluruhnya akan dieliminasi di dalam urin setelah 6 jam. Beberapa studi

menyatakan batas keamanan PFD adalah 2500mg/hari (Mora *et al.*, 2015; Barragan *et al.*, 2010).

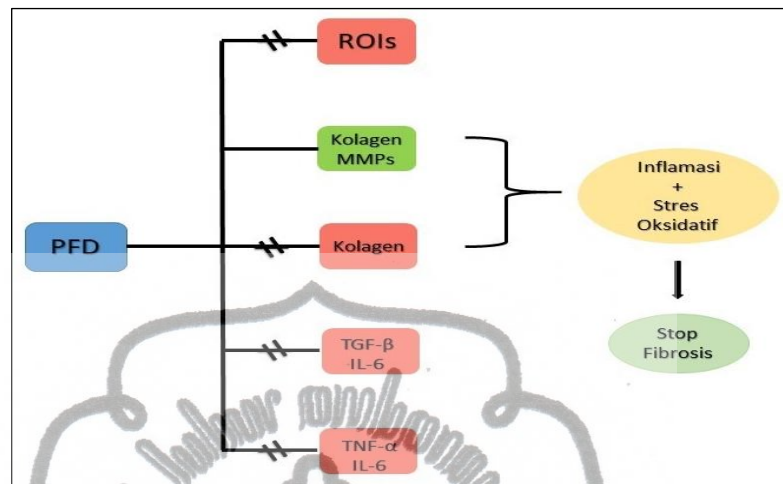
Pirfenidon telah diteliti memiliki efek anti inflamasi, anti stress oksidatif dan anti proliferasi diberbagai sel dan hewan coba. Pirfenidon diketahui dapat mengatur *growth factor* dan sitokin-sitokin yang berperan dalam proses fibrotik sehingga digunakan untuk pengobatan penyakit fibrosis ginjal, hati, paru dan penyakit *multiple sklerosis*, dimana terdapat deposisi kolagen yang abnormal. Pirfenidon akan menekan produksi TGF- β dan berbagai *growth factor* yang menyebabkan terjadinya gangguan kesetimbangan sintesis kolagen. Beberapa studi telah menggunakan PFD untuk penyakit fibrosis paru idiopatik, sindroma *Hermansk-Punlak*, glomerulo-sklerosis segmental fokal, kardiomiopati hipertrofik, neurofibromatosis tipe-1, neurofibroma pleksiform dan fibrosis yang disebabkan karena efek terapi radiasi pada kanker (Barragan *et al.*, 2010). Penelitian manfaat PFD untuk keloid masih sangat terbatas.



Gambar 5. Struktur kimia pirfenidone dikutip dari (Schaefer *et al.*, 2011).

Penelitian mengenai efek PFD pada miofibroblas kulit manusia secara *in vitro* dengan cara memberi stimulasi TGF- β agar fibroblas berubah menjadi miofibroblas. Ekspresi kolagen tipe I dan III pada matriks ekstraseluler turun secara signifikan setelah diberikan PFD. Efek PFD terhadap TGF- β bisa melalui 2 jalur, yaitu : *canonical* via Smad2/3 kompleks protein dan *non-canonical* via jalur p38-MAPK (Hall *et al.*, 2018). Penelitian tentang PFD pada kasus fibrosis hepar oleh Garcia *et al.* dan DI Sario *et al.*, menyatakan bahwa PFD akan menekan ekspresi TGF-

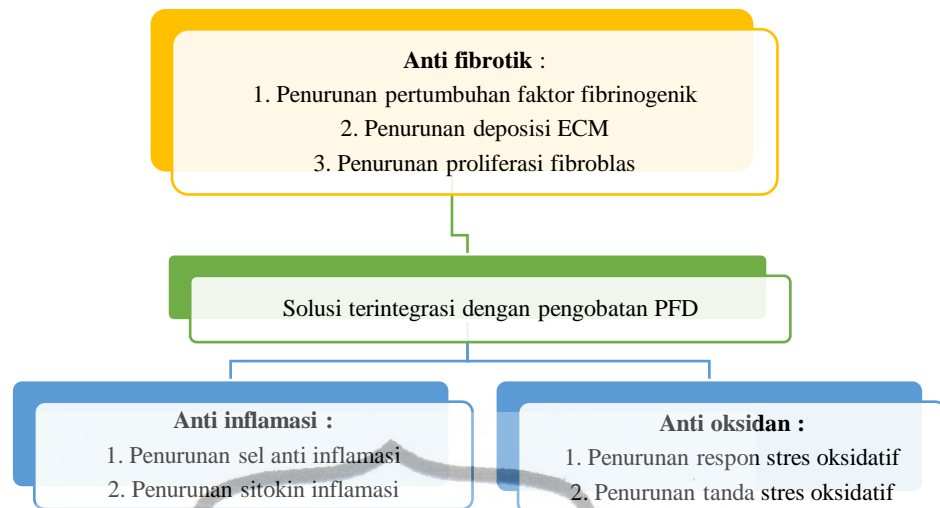
$\beta 1$, TIMP-1, TIMP-2, MMP-2 serta deposisi kolagen pada tikus yang menderita sirosis setelah diinduksi dengan CCL4 (Mora *et al.*, 2015).



Gambar 6. Mekanisme molekular PFD dalam menekan proses fibrosis. Warna hijau menunjukkan efek induksi PFD, sedangkan warna merah menunjukkan efek penghambatan PFD. Dikutip dari (Barragan *et al.*, 2010).

Penelitian mengenai efek PFD terhadap proliferasi fibroblas dari jaringan skar epidural manusia dengan dosis 0.01, 0.1, 0.5, 1.0 dan 1.5 mg/ml dan didapatkan konsentrasi optimum dari PFD adalah pada dosis 0.5 mg/ml. Penelitian ini juga menyebutkan bahwa pemberian dosis tersebut tidak menimbulkan efek apoptotik dan sitotoksik (Shi *et al.*, 2019).

Penelitian menggunakan PFD dengan kadar 0,001, 0,05, 0,1, 0,5 dan 1.0 mg/ml yang diperiksa dengan menggunakan LDH *Cytotoxicity Assay kit* tidak menimbulkan efek sitotoksik pada fibroblas intestinal manusia (Sun *et al.*, 2018).

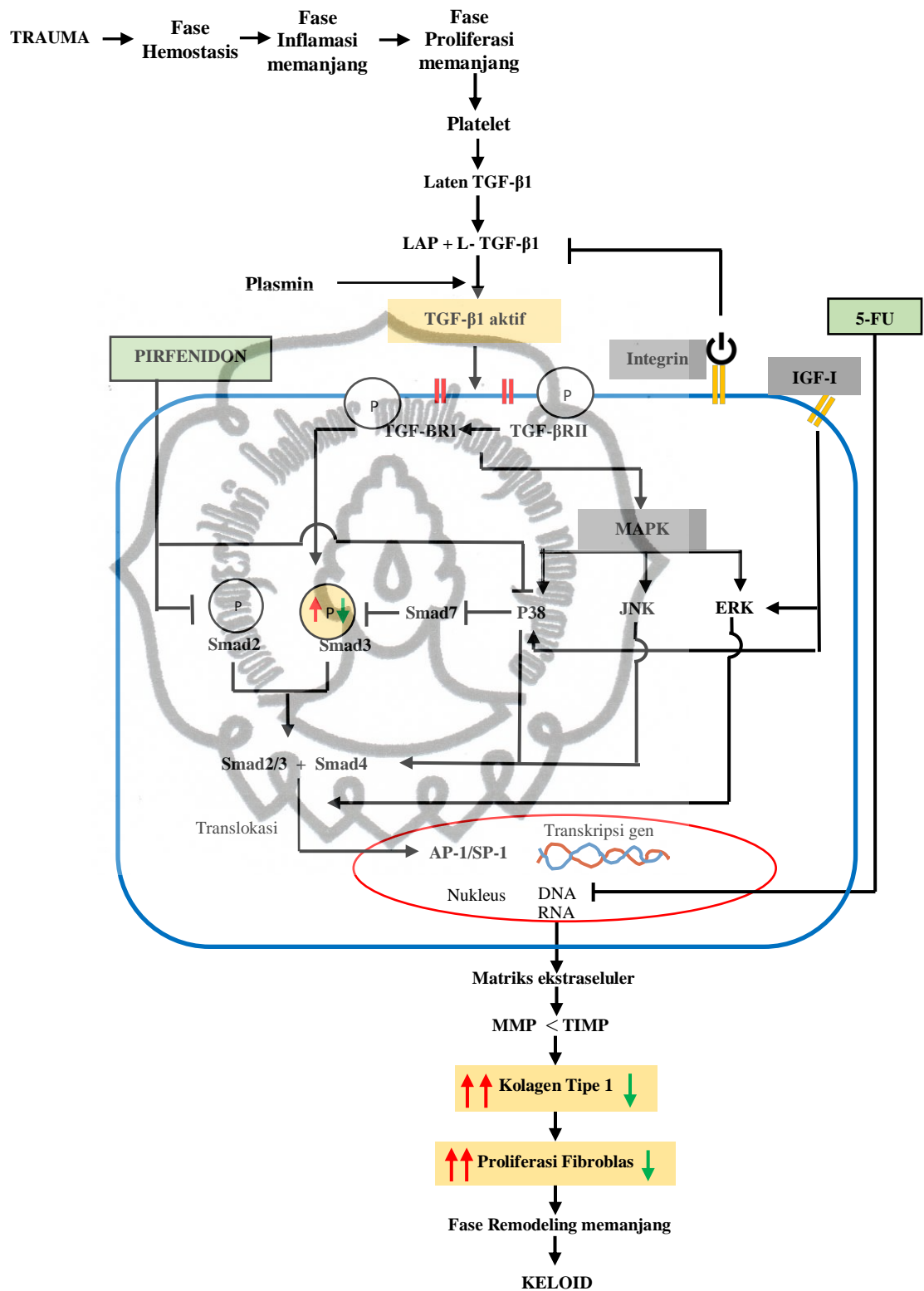


Gambar 7. Mekanisme kerja PFD diantaranya berfungsi sebagai anti-fibrosis, anti-inflamasi dan anti-oksidan. Dikutip dari (Ravishankar *et al.*, 2019).

Penelitian yang lain menyimpulkan bahwa PFD mempunyai batas keamanan yang baik dan dapat ditoleransi hingga 2400 mg/hr (Cho *et al.*, 2010). Sebuah penelitian meta analisis terhadap efek samping yang sering ditimbulkan oleh PFD pada kasus fibrosis pulmonar menyebutkan bahwa efek samping PFD pada kulit berupa reaksi fotosensitifitas dan *rash*. Pasien yang sedang menggunakan terapi PFD dianjurkan untuk mengurangi paparan sinar matahari dan selalu menggunakan tabir surya (Jiang *et al.*, 2012).









Penelitian-penelitian baru masih perlu dilakukan untuk menemukan terapi keloid yang baru karena angka keberhasilan terapi keloid yang rendah dan angka rekurensinya yang tinggi.

B. KERANGKA TEORI



Gambar 8. Kerangka teori berpikir pengaruh pemberian kombinasi pirfenidon dan 5-FU terhadap proliferasi fibroblas keloid.

Keterangan

5-FU	: 5-fluorouracyl
AP-I	: Activator protein 1
c-Smad	: Common mediator Smad
DNA	: Deoxyribonucleic acid
ERK	: Extracellular signal regulated kinase
i-Smad	: Inhibitory Smad
IGF-I	: Insulin-like growth factor
JNK	: c-Jun-N-terminal kinase
LAP	: Latency associated peptide
MAPK	: Mitogen-activated protein kinase
MMP	: Matriks Metalloproteinase
R-Smad	: Receptor activated Smad
RNA	: Ribonucleic acid
Smad	: Small mothers against decapentaplegic related protein
Sp-1	: Simian virus 40 promoter factor one
TGF	: Transforming growth factor
TGF- β RI	: TGF- β receptor I
TGF- β RII	: TGF- β receptor II
TIMP	: Tissue Inhibitors Matrix Metalloproteinase
	: Variabel bebas
	: Variabel terikat
	: Variabel perancu
	: fosforilasi
	: fosforilasi pSmad3 (Variabel terikat)
	: Meningkatkan
	: Menurunkan
	: Menghambat