



Similarity Report

Metadata

Name of the organization

Universitas Muhammadiyah Sidoarjo

Title

Artikel untuk Review Proliferasi, Migrasi, dan Ekspresi Tumor Necrosis Factor- α Ekstrak Daun Teh Hijau (Camellia sinensis) pada Sel Fibroblas Keloid_1

Author(s) Coordinator

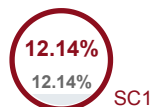
medicrajurnal umsida

Organizational unit

Jurnal

Record of similarities

SCs indicate the percentage of the number of words found in other texts compared to the total number of words in the analysed document. Please note that high coefficient values do not automatically mean plagiarism. The report must be analyzed by an authorized person.

**3987**

Length in words

27757

Length in characters

Alerts

In this section, you can find information regarding text modifications that may aim at temper with the analysis results. Invisible to the person evaluating the content of the document on a printout or in a file, they influence the phrases compared during text analysis (by causing intended misspellings) to conceal borrowings as well as to falsify values in the Similarity Report. It should be assessed whether the modifications are intentional or not.

Characters from another alphabet		3
Spreads		0
Micro spaces		2
Hidden characters		0
Paraphrases (SmartMarks)		26

Active lists of similarities

This list of sources below contains sources from various databases. The color of the text indicates in which source it was found. These sources and Similarity Coefficient values do not reflect direct plagiarism. It is necessary to open each source, analyze the content and correctness of the source crediting.

The 10 longest fragments

Color of the text

NO	TITLE OR SOURCE URL (DATABASE)	NUMBER OF IDENTICAL WORDS (FRAGMENTS)
1	https://e-journal.unair.ac.id/MKG/article/view/32052	55 1.38 %
2	http://eprints.poltekkesjogja.ac.id/17867/8/References.pdf	43 1.08 %
3	https://jurnal.syntax-idea.co.id/index.php/syntax-idea/article/download/263/284?inline=1	42 1.05 %
4	http://repository.ub.ac.id/176308/1/Auria%20Permatasari.pdf	33 0.83 %

5	https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-981-15-4501-6_160-1	28 0.70 %
6	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10606912/	25 0.63 %
7	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10606912/	24 0.60 %
8	http://perpustakaan.poltekkes-malang.ac.id/assets/file/kti/P17120183081/11_Daftar_Pustaka_.pdf	18 0.45 %
9	https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-017-1683-6	18 0.45 %
10	https://www.mendeley.com/catalogue/058551a0-6155-3a81-a43b-9e2fce9678c2/	17 0.43 %

from RefBooks database (2.13 %)



NO	TITLE	NUMBER OF IDENTICAL WORDS (FRAGMENTS)
Source: Paperity		
1	N-hexane Extract and Fraction of Green Tea as Antiproliferation of MCM-B2 Breast Cancer Cells In Vitro Maria Bintang, Priosoeryanto Bambang Pontjo, Lisni Noraida;	25 (2) 0.63 %
2	TTLL12 has a potential oncogenic activity, suppression of ligation of nitrotyrosine to the C-terminus of dephosphorylated α -tubulin, that can be overcome by molecules identified by screening a compound library Christine Wasylyk, Onno van Hooij, Peter Maas, Bohdan Wasylyk, Gerald W. Verhaegh, Jan Brants, Jack A. Schalken, Amit Deshpande;	21 (2) 0.53 %
3	Skin Cancer Epidemics in the Elderly as An Emerging Issue in Geriatric Oncology. K. Peris, R. Bernabei, W. Cho, P. Sollena, L. Balducci, B. Andrea, G. Colloca, S. Gargovich;	11 (1) 0.28 %
4	Pelatihan Goal Setting untuk Meningkatkan Motivasi Belajar Mata Pelajaran Pendidikan Agama Islam pada Siswa SMP di Yogyakarta Esti Damayanti, Muhammad Erwan Syah;	11 (1) 0.28 %
5	RELATIONSHIP OF PHYSICAL ACTIVITY LEVELS WITH GENESIS OBESITY IN FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF RIAU GENERATION 2012 & 2013 Yanti Ernalina, Utami T. Widya Wira, Eka Bebasari;	10 (1) 0.25 %
6	Genome-wide analysis of Chinese keloid patients identifies novel causative genes. Y. Hu, Y. Zhu, J. Lan, Y. Xie, Y. Xu, Z. Yu, N. Zhou, K. Liu, W. Li, L. Shi;	7 (1) 0.18 %

from the home database (0.00 %)



NO	TITLE	NUMBER OF IDENTICAL WORDS (FRAGMENTS)
----	-------	---------------------------------------

from the Database Exchange Program (0.00 %)



NO	TITLE	NUMBER OF IDENTICAL WORDS (FRAGMENTS)
----	-------	---------------------------------------

from the Internet (10.01 %)



NO	SOURCE URL	NUMBER OF IDENTICAL WORDS (FRAGMENTS)
1	https://e-journal.unair.ac.id/MKG/article/view/32052	55 (1) 1.38 %
2	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10606912/	49 (2) 1.23 %
3	https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-017-1683-6	46 (4) 1.15 %
4	http://eprints.poltekkesjogja.ac.id/17867/8/References.pdf	43 (1) 1.08 %
5	https://jurnal.syntax-idea.co.id/index.php/syntax-idea/article/download/263/284?inline=1	42 (1) 1.05 %

6	http://perpustakaan.poltekkes-malang.ac.id/assets/file/kti/P17120183081/11._DAFTAR_PUSTAKA_.pdf	35 (3) 0.88 %
7	http://repository.ub.ac.id/176308/1/Auria%20Permatasari.pdf	33 (1) 0.83 %
8	https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-981-15-4501-6_160-1	28 (1) 0.70 %
9	https://journal.ipb.ac.id/index.php/cbj/article/download/35293/21440	19 (2) 0.48 %
10	https://www.mendeley.com/catalogue/058551a0-6155-3a81-a43b-9e2fce9678c2/	17 (1) 0.43 %
11	http://eprints.poltekkesjogja.ac.id/3554/3/3.%20Chapter%201.pdf.pdf	11 (1) 0.28 %
12	https://www.academia.edu/88758490/Pengaruh_Ekstrak_Daun_Teh_Hijau_Camellia_sinensis_Terhadap_Daya_Hambat_Bakteri_Pseudomonas_fluorescens_Secara_In_Vitro	8 (1) 0.20 %
13	http://repository.ub.ac.id/188975/1/DITA%20PRADINAWATI.pdf	7 (1) 0.18 %
14	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7035569/	6 (1) 0.15 %

List of accepted fragments (no accepted fragments)

NO	CONTENTS	NUMBER OF IDENTICAL WORDS (FRAGMENTS)
----	----------	---------------------------------------

Proliferation, Migration, and Expression of Tumor Necrosis Factor- α from Green Tea Leaf Extract (*Camellia sinensis*) on Keloid Fibroblast Cells

Proliferasi, Migrasi, dan Ekspresi Tumor Necrosis Factor- α Ekstrak Daun Teh Hijau (*Camellia sinensis*) pada Sel Fibroblas Keloid

ABSTRACT

Keloid is a fibroproliferative dermal disorder caused by abnormal wound healing, characterized by excessive collagen deposition that extends beyond the wound boundaries. Keloids can cause pruritus and even pain. In addition to these two issues, keloids also diminish a person's quality of life due to aesthetic problems, especially if they **appear on the face or other visible areas of the skin**. Combination treatments for keloids are usually more successful than single treatments. Green tea leaf extract contains epigallocatechin-3-gallate polyphenols as anti-inflammatory agents. The aim of this study is to determine the potential of green tea leaf extract by observing the proliferation, migration, and expression of TNF- α in keloid fibroblast cells. Keloid fibroblast cells were divided into five treatment groups (TH100, TH200, TH400, TH800, and DEX100) and one negative control (DS). Cell proliferation was tested using a cell counting kit-8, migration was assessed using a scratch assay, and TNF- α expression was measured using an ELISA kit. All data were analyzed using SPSS, performing One-Way ANOVA, followed by Kruskal Wallis and Mann Whitney tests. The results showed that green tea leaf extract at a dose of 800 μ g/mL significantly reduced the proliferation and migration rate of keloid fibroblast cells ($p < 0.05$). Meanwhile, in the TNF- α expression test, no significant difference was found in reducing TNF- α expression levels in keloid fibroblast cells ($p > 0.05$). Green tea leaf extract has the potential to be used as an alternative treatment for keloids as it reduces the proliferation and migration of keloid fibroblast cells.

Keywords: Green Tea Leaf Extract, Keloid, Migration, Proliferation, TNF- α

ABSTRAK

Keloid merupakan kelainan fibroproliferatif dermal yang disebabkan oleh penyembuhan luka yang abnormal, ditandai dengan deposisi kolagen yang

berlebihan dan melewati batas luka. Keloid dapat menyebabkan pruritus bahkan nyeri. Selain kedua hal di atas, keloid juga menurunkan kualitas hidup seseorang akibat masalah estetika, terutama jika muncul di wajah atau bagian kulit yang terlihat oleh orang lain. Perawatan keloid kombinasi biasanya lebih berhasil daripada perawatan tunggal. Ekstrak daun teh hijau mengandung polifenol epigallocatechin-3-galat sebagai antiinflamasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi ekstrak daun teh hijau dengan melihat proliferasi, migrasi, dan ekspresi TNF- α terhadap sel fibroblas keloid. Sel fibroblas keloid dibagi menjadi lima kelompok perlakuan (TH100, TH200, TH400, TH800, dan DEX100) dan satu kontrol negatif (DS). Uji proliferasi sel menggunakan cell counting kit-8, untuk uji migrasi menggunakan scratch-assay, dan ekspresi TNF- α menggunakan ELISA kit. Semua data dianalisis menggunakan SPSS, dengan melakukan uji ANOVA Satu Arah, dilanjutkan dengan uji Kruskal Wallis dan uji Mann Whitney. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun teh hijau dengan dosis 800 μ g/mL memiliki perbedaan yang signifikan dalam mengurangi proliferasi dan mengurangi laju migrasi sel fibroblas keloid (nilai $p < 0,05$). Sementara pada uji ekspresi TNF- α , ditemukan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam mengurangi nilai ekspresi TNF- α pada sel fibroblas keloid (nilai $p > 0,05$). Ekstrak daun teh hijau berpotensi untuk digunakan sebagai alternatif pengobatan keloid karena mengurangi proliferasi dan migrasi sel fibroblas keloid.

Kata Kunci: Ekstrak Daun Teh Hijau, Keloid, Migrasi, Proliferasi, TNF- α

PENDAHULUAN

Keloid adalah kelainan fibroproliferatif dermal yang disebabkan oleh penyembuhan luka abnormal, ditandai dengan deposisi kolagen yang berlebihan

dan melewati batas luka Tsai dan Ogawa (2018). Kasus keloid dapat ditemukan di seluruh dunia dengan insidensi bervariasi antara 0,09-16%. Keloid dapat terjadi pada semua ras kecuali ras kulit putih (Kaukasoid) dan orang-orang dengan kelainan genetik, seperti albino. Orang dengan warna kulit gelap memiliki risiko 15 kali lipat. Insiden keloid meningkat selama masa pubertas dan kehamilan, dan menurun selama masa menopause Sinto (2018). Meskipun tidak diperoleh data epidemiologi tentang keloid di Indonesia secara umum, beberapa Poliklinik Kulit dan Genital melaporkan 93 kasus keloid (1,68%) di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado pada periode 2011-2015 dan di RSUP Dr. M. Djamil, Padang terdapat 157 kasus selama periode Januari 2014 hingga Desember 2017. Sebuah penelitian melaporkan bahwa dari 121 pasien keloid, hanya 28,9% pasien dengan keluhan gatal dan 26,4% dengan keluhan nyeri. Hal ini diyakini karena keloid melibatkan sel mast dalam pembentukannya Sinto (2018). Selain kedua hal di atas, keloid juga menurunkan kualitas hidup seseorang karena masalah estetika, terutama jika muncul di wajah atau bagian kulit yang terlihat oleh orang lain Choirunanda dan Praharsini (2019).

Seperti yang kita ketahui bahwa keloid erat hubungannya dengan penyembuhan luka yang tidak normal. Proses penyembuhan luka sendiri terbagi menjadi empat fase, yaitu: homeostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Pada keloid terjadi perluasan inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Ketika terjadi trauma, maka dengan cepat memasuki fase homeostasis, yaitu vasokonstriksi, agregasi trombosit hingga migrasi leukosit. Selanjutnya adalah fase inflamasi, yaitu keluarnya Tumor Necrosis Factor alfa (TNF- α) yang merupakan sitokin utama dalam respon inflamasi akut, pembentukan neutrofil dini, keluarnya makrofag, terjadinya fagositosis hingga hilangnya benda asing Supit et al., (2015).

Fase selanjutnya adalah proliferasi, berlangsung dari beberapa hari hingga beberapa minggu. Luka dibangun kembali dengan jaringan baru yang terdiri dari kolagen dan matriks ekstraseluler. Perpanjangan fase ini sampai fase remodeling terjadi akibat gangguan degradasi matriks ekstraseluler yang menyebabkan peningkatan aktivitas fibroblas dan miofibroblas sehingga terbentuk jaringan parut hipertrofik HYPERLINK \l "zhu2022" Zhu et al., (2022) Hingga saat ini, belum ditemukan terapi yang memuaskan untuk menghilangkan keloid secara tuntas. Penanganan yang tersedia saat ini mulai dari terapi tekanan, penggunaan laser jenis NdYAG, krioterapi, plester silikon/silikon gel sheet, radioterapi, operasi pengangkatan/eksisi keloid dengan Teknik W atau Z Plasty, penggunaan bahan alami topikal Extractum cepae. Penyuntikan berbagai macam obat juga dilakukan seperti Kortikosteroid, Interferon, 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Bleomycin sulfate hingga Botulinum Toxin (BTA) HYPERLINK \l "sinto2018" Sinto (2018) Penanganan keloid di atas masih belum efektif karena prosedurnya yang menyakitkan, mahal, hanya dapat diaplikasikan pada keloid yang kecil, dan perlunya prosedur berulang. Hal-hal di atas menjadi faktor diperlukannya terapi baru untuk mengatasi keloid, salah satunya adalah penggunaan bahan-bahan alami yang mudah diperoleh di sekitar kita.

Salah satu upaya yang dapat dilakukan adalah dengan pemberian ekstrak daun teh hijau (Camelia sinensis) yang banyak terdapat di alam Indonesia. Indonesia merupakan negara penghasil teh hijau terbanyak kedelapan di dunia pada tahun 2020. Sejumlah penelitian melaporkan bahwa kandungan ekstrak daun teh hijau, seperti polifenol yang mengandung katekin, memiliki banyak manfaat bagi tubuh, seperti antikarsinogenik, antiinflamasi, antimikroba, dan antioksidan. Pada ekstrak daun teh hijau, polifenol ditemukan memiliki efek menghambat pertumbuhan sel kanker HYPERLINK \l "Kurniaetal2015" Kurnia et al., (2015). Ekstrak daun teh hijau berperan sebagai imunomodulator, meningkatkan sekresi sitokin IL-8, memengaruhi jumlah leukosit total, meningkatkan aktivitas fagositosis, dan memengaruhi proliferasi sel makrofag. Teh hijau diketahui mengandung EGCG (Epigallocatechin-3 gallate) yang relatif tinggi dan dapat mengurangi sitokin inflamasi seperti Tumor Necrosis Factor-(TNF- α), Interleukin-1 (IL-1), Siklo-Oksigenase-2 (COX-2 α) yang sangat penting dalam proses inflamasi HYPERLINK \l "ramadhani2022" Ramadhani (2022).

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian guna mengetahui potensi ekstrak daun teh hijau sebagai bahan antiinflamasi dan menghambat pertumbuhan keloid pada kultur fibroblas dengan cara memeriksa proliferasi, migrasi, dan ekspresi TNF- α secara in vitro. Penelitian ini akan menjadi dasar bagi pengembangan ilmu Biomedis dalam menghasilkan obat herbal untuk terapi pasien keloid. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi ekstrak daun teh hijau dengan berbagai dosis terhadap proliferasi sel fibroblas keloid. Manfaat penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi ekstrak daun teh hijau dalam menurunkan proliferasi, migrasi, dan ekspresi TNF- α sehingga dapat digunakan sebagai bahan antiinflamasi pada sel fibroblas keloid.

METODE

Penelitian Subjek dalam penelitian ini menggunakan sel fibroblas keloid yang diperoleh dari jaringan primer keloid pasien, yang kemudian ditanamkan dalam cawan kultur. Pasien Ny. A, usia 36 tahun, datang dengan keluhan keloid di pipi kanannya, memanjang dari atas ke bawah. Keloid berupa garis tebal, sebanyak dua potong, berwarna merah mengkilat. Ukurannya masing-masing 0,5 x 6 cm (atas) dan 1 x 10 cm (bawah). Daun teh hijau diperoleh dari perkebunan teh Pangelangan Bandung. Ekstrak daun teh hijau menggunakan teknik maserasi. Pertama, daun teh hijau dicuci dan diangin-anginkan pada suhu ruang hingga mengering. Setelah kering, daun teh hijau dihaluskan dengan blender hingga berbentuk serbuk kasar. Simplisia daun teh hijau ditimbang dan dilakukan perendaman menggunakan akuades selama 72 jam. Kemudian disaring dengan kertas saring, sehingga diperoleh zat cair (filtrat) dan ampas simplisia (debris). Kemudian diuapkan dengan Rotary Evaporator pada suhu 40oC selama 1x24 jam. Sel fibroblas keloid dibagi menjadi lima kelompok perlakuan (TH100, TH200, TH400, TH800, dan DEX100) dan satu kontrol negatif (DS). Uji proliferasi sel menggunakan kit penghitungan sel-8, uji migrasi menggunakan scratch-assay, dan ekspresi TNF- α menggunakan kit ELISA. Semua data dianalisis menggunakan SPSS, dengan uji ANOVA Satu Arah, dilanjutkan dengan uji Kruskal Wallis dan uji Mann Whitney. Penelitian ini telah disetujui oleh komite etik penelitian Universitas YARSI, nomor 359/KEP-UY/BIA/XII/2022.

HASIL DAN PEMBAHASAN

TABEL 1. Hasil pengaruh ekstrak daun teh hijau terhadap proliferasi sel fibroblas keloid

Treatment Group	n	Average	SD	One-Way Anova (p-value)			Post Hoc LSD					
		DS	TH100	g/mL	TH200	g/mL	TH400	g/mL	TH800	g/mL	DEX100	M
DS	4	0,589	0,206	0,015	0,626	0,379	0,702	0,016*	0,144			
TH100	4	0,545	0,164		0,690	0,916	0,006*	0,058				
TH200	4	0,509	0,120			0,614	0,002*	0,702				
TH400	4	0,555	0,044				0,007*	0,071				
TH800	4	0,824	0,015					0,278				
DEX100	4	0,725	0,092									

Keterangan : * = Terdapat perbedaan (nilai sig. < 0,05)

Hasil statistik uji proliferasi menggunakan One-Way ANOVA (Tabel 1), kemudian dilanjutkan dengan uji Post Hoc LSD. Sel fibroblas keloid menunjukkan nilai sig. < 0,05 yang berarti H₀ ditolak atau terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan teh hijau 800 µg/mL (TH800) terhadap seluruh kelompok perlakuan, dengan rerata proliferasi sebesar 0,824. Kelompok perlakuan dosis teh hijau 100 µg/mL (TH100) terhadap kelompok perlakuan lainnya memiliki nilai sig. > 0,05 berarti H₀ diterima atau tidak terdapat perbedaan proliferasi antara kelompok perlakuan dosis TH100 dengan kelompok perlakuan kontrol negatif (DS), teh hijau 200 µg/mL (TH200), teh hijau 400 µg/mL (TH400), dan Dexamethasone 100 µM (DEX100).

GAMBAR 1. Grafik Perbandingan Kelompok Perlakuan Proliferasi Sel Fibroblast Keloid dengan Kontrol Negatif (DS)

Diagram histogram Gambar 1 menunjukkan bahwa kelompok perlakuan TH100 tidak mengalami penurunan proliferasi DS yang signifikan (kontrol negatif). Sementara itu, kelompok perlakuan TH200, TH400, TH800, dan DEX100 secara berturut-turut mengalami penurunan proliferasi DS yang signifikan. Hal ini berarti bahwa ekstrak teh hijau dan deksametason pada dosis tersebut dapat mengurangi proliferasi sel fibroblas keloid.

GAMBAR 2. Perbandingan Gambaran Kelompok Perlakuan Migrasi Sel Fibroblast Keloid dengan Kontrol Negatif (DS)

Pada Gambar 2, dapat dilihat bahwa kelompok kontrol negatif (DS) dan perlakuan DEX100 menunjukkan hasil sel fibroblas keloid kembali rapat setelah 48 jam dari garukan awal (0 jam). Sementara pada kelompok perlakuan lainnya (TH100, TH200, TH400, dan TH800) terlihat bahwa area garukan tetap terbuka, artinya teh hijau mampu mengurangi migrasi sel fibroblas keloid.

Hasil statistik uji migrasi sel fibroblas keloid menggunakan Wilcoxon, menunjukkan **nilai sig. (2-tailed) 0,000 (sig. < 0,05) berarti hipotesis diterima, yaitu ada perbedaan** antara hasil pengamatan migrasi sel fibroblas keloid pada pukul 0 dan pukul 48. Dapat disimpulkan bahwa ada pengaruh pemberian ekstrak daun teh hijau terhadap migrasi sel fibroblas keloid.

Hasil statistik uji migrasi sel fibroblas keloid menggunakan Wilcoxon menunjukkan nilai sig. (2-tailed) 0,000 (sig. < 0,05) yang berarti hipotesis diterima, yaitu terdapat perbedaan antara hasil pengamatan migrasi sel fibroblas keloid pada pukul 0 dan pukul 48. Dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh ekstrak daun teh hijau terhadap migrasi sel fibroblas keloid.

GAMBAR 3. Grafik Perbandingan Migrasi Sel Fibroblast Keloid Kelompok Perlakuan dengan Kontrol Negatif (DS)

Pada diagram histogram Gambar 3, kelompok DS (kontrol negatif) dan kelompok perlakuan DEX100 tidak menghambat migrasi sel fibroblas keloid. Sementara itu, pada kelompok perlakuan TH100, TH200, TH400, dan TH800, terdapat penghambatan migrasi sel fibroblas keloid. Namun, kelompok perlakuan TH400 memiliki area terbuka terbesar, sekitar 39,5%, pada 48 jam, yang menunjukkan bahwa dosis TH400 menghambat migrasi sel fibroblas keloid lebih baik dibandingkan kelompok perlakuan lainnya.

GAMBAR 4. Grafik Perbandingan Ekspresi TNF- Sel Fibroblast Keloid Kelompok Perlakuan dengan Kontrol Negatif (DS)

Diagram histogram Gambar 4 menunjukkan kelompok perlakuan TH200 dan TH800 dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (DS) yang memiliki nilai absorbansi yang sama, yaitu 1,1 pg/mL. Sementara itu, kelompok perlakuan lainnya (TH100, TH400, dan DEX100) menunjukkan nilai absorbansi sebesar 1,2 pg/mL. Ini berarti bahwa pada kelompok DS dan ekstrak teh hijau pada semua dosis, tidak terdapat perbedaan ekspresi TNF-α, yang terlalu mencolok.

Pemeriksaan proliferasi sel menggunakan reagen CCK-8, kemudian dihitung menggunakan mesin pembaca mikroplat. Nilai penurunan proliferasi sel tertinggi terdapat pada kelompok perlakuan TH800, yaitu sebesar 0,824 dibandingkan dengan seluruh kelompok perlakuan (KS, TH100, TH200, TH400, dan DEX100). Hasil penelitian proliferasi ini sejalan dengan penelitian sebelumnya bahwa ekstrak teh hijau dapat menghambat proliferasi sel kanker Waruwu et al., (2019). Sel kanker memiliki sifat yang sama dengan sel fibroblas keloid, yaitu hiperproliferasi.

Teh hijau dapat meningkatkan kesehatan seseorang, karena mengandung antioksidan epigallocatekin-3-galat, yaitu sejenis senyawa katekin/polifenol yang **dapat menyebabkan apoptosis dan menghentikan siklus sel yang telah mengalami kerusakan DNA** Tabaga (2015). Dibandingkan dengan jenisnya, pada teh lain seperti teh hitam atau teh putih, nilai IC₅₀ (konsentrasi inhibisi) teh hijau sebesar 21,44 µg/mL. Konsentrasi penghambatan **adalah angka yang menunjukkan konsentrasi ekstrak yang dapat menghambat aktivitas radikal bebas hingga 50%. Semakin kecil nilai IC₅₀, semakin besar aktivitas antioksidannya** Kusmiyati et al., (2015).

Teh hijau juga memiliki efek kemopreventif sehingga di masa mendatang dimungkinkan sebagai obat kemoterapi bagi penderita kanker. Senyawa polifenol epigallocatekin-3-galat juga dapat menginduksi apoptosis dan cell arrest tanpa mengganggu regulasi sel normal sehingga dapat mencegah hiperproliferasi sel Khan et al., (2006). Hasil pemeriksaan proliferasi sel fibroblas keloid pada kelompok perlakuan DEX100 juga didapatkan penurunan proliferasi sebesar 0,725 hanya satu tingkat di bawah TH800. Hal ini dikarenakan deksametason merupakan salah satu kortikosteroid sintetis yang memiliki potensi tinggi sebagai sediaan antiinflamasi. Pada penelitian sebelumnya, penggunaan deksametason dengan dosis 10 g/mL - 100 g/mL menyebabkan tingkat reduksi sel yang berhubungan dengan peningkatan dosis deksametason dapat menghambat proliferasi sel dengan dosis minimal 10 µg/mL pada kultur sel keratinosit kolesteatoma Restuti (2014).

Salah satu patomekanika keloid adalah kepadatan atau densitas sel yang tinggi, sehingga menyebabkan penghambatan kontak proliferasi (CIP). Sifat normal sel adalah ketika ia berhenti berproliferasi dan membelah, dan sel-sel telah menempati semua ruang yang tersedia. Penghambatan Kontak Proliferasi diperlukan dalam kondisi fisiologis yang membutuhkan pertumbuhan dan proliferasi sel yang cepat, seperti perkembangan embrio dan penyembuhan luka atau regenerasi jaringan Pavel et al., (2018).

Hilangnya CIP secara patologis menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali, misalnya pada pertumbuhan tumor, kanker, dan metastasis. Mekanisme di balik sinyal mekanis CIP (yang dihasilkan oleh tarikan matriks ekstraseluler) berkaitan dengan pensinyalan Hippo, suatu jalur yang terdiri dari dua modul inti yang saling terhubung: kinase MST1/2, kinase LATS1/2, dan regulator transkripsi YAP (protein terkait-YES)/TAZ (motif pengikat PDZ) Pavel et al., (2018).

Ketika sel berada pada kepadatan rendah dan terdispersi dengan baik dalam matriks ekstraseluler yang kaku, YAP/TAZ terlokalisasi di dalam nukleus dan berada dalam keadaan aktif. Sementara itu, ketika sel berada pada kepadatan tinggi, matriks dengan area adhesi minimum berpindah ke matriks ekstraseluler, dan YAP/TAZ didistribusikan kembali ke sitosol dan berada dalam keadaan tidak aktif. Pensinyalan hippo memengaruhi inisiasi pembentukan sel kanker, perkembangan dan pemeliharaan organ, serta regenerasi sel punca, sehingga penting untuk memahami proses efektor di hilir YAP/TAZ, seperti proliferasi dan kelangsungan hidup sel Pavel et al., (2018).

Pemeriksaan migrasi sel dilakukan dengan cara menggores sel yang telah tumbuh pada well plate 24 dengan kepadatan minimal 95%. Goresan dibuat di tengah menggunakan ujung kuning steril yang bertujuan untuk memutus sambungan antar koloni sel. Setelah itu, gambar diambil menggunakan mikroskop Evos XL Core pada jam ke-0, 4, 8, 24, dan 48. Hasil pemeriksaan migrasi sel dapat dilihat pada gambar 2.

Kelompok kontrol negatif (DS) dan DEX100 merupakan dua kelompok yang terjadi penutupan kembali koloni sel (migrasi) setelah 24 jam. Pada jam ke-48, kedua kelompok tersebut sudah sangat padat. Sementara kelompok perlakuan TH400 pada jam ke-48 menunjukkan 39,5% area terbuka yang tersisa. Dari grafik histogram migrasi sel, kelompok perlakuan TH200, TH400, dan TH800 cenderung memiliki area terbuka yang stabil dari jam ke jam. Hasil penelitian migrasi sel fibroblas sejalan dengan penelitian sebelumnya, yaitu kandungan polifenol EGCG dan kuersetin berperan dalam proses apoptosis sel kanker. Ekstrak daun teh hijau berperan sebagai antiproliferasi dan apoptosis sel 4T1 karena peningkatan gen **Casp8, Casp9, Casp3, Casp6, Casp8AP2, Aifm1, Aifm2, dan Apopt1** Mbuthia et al., (2017).

Sel kanker 4T1 merupakan sel kanker payudara yang sudah berada pada stadium lanjut dan bermetastasis, dikenal juga dengan istilah TNBC (triple negative breast cancer) yang biasanya gagal disembuhkan dengan kemoterapi Mbuthia et al., (2017). Sel fibroblas keloid secara umum memiliki ciri-ciri yang menyerupai sel kanker, yaitu adanya proliferasi fibroblas, sintesis kolagen dan aktivitas migrasi yang berlebihan Dachlan et al., (2015).

Berbeda dengan proses penyembuhan luka yang terjadi pada sel fibroblas normal, ekstrak daun teh hijau justru mempercepat laju migrasi sel sehingga luka menjadi cepat kembali kencang. Kandungan epigallocatekin-3-galat menunjukkan efek antiinflamasi dan antioksidan, di mana aplikasi topikal EGCG 0,5% pada kulit tikus terlindungi dari kerusakan epidermis akibat radiasi sinar ultraviolet. Pada luka sayatan, jika diberikan secara topikal, EGCG akan memiliki lebar luka yang relatif kecil dan jaringan granulasi mengandung sedikit sel inflamasi. Jadi dapat disimpulkan bahwa EGCG memiliki potensi tinggi dalam aktivitas penyembuhan luka, terutama pada konsentrasi yang lebih tinggi Nugrahini (2018).

Kelompok perlakuan dengan hasil terbaik untuk menghambat migrasi sel fibroblas keloid adalah pada dosis teh hijau 400 g/mL, area terbuka yang ditunjukkan pada grafik histogram (gambar 3) konsisten dari 0 hingga 48 jam. Sehingga pada dosis ini berpotensi sebagai terapi alternatif baru dalam penyembuhan keloid.

Pemeriksaan ekspresi TNF- α sel fibroblas keloid menggunakan ELISA kit dan microplate reader pada panjang gelombang 450 nm, menggunakan supernatan dari sel fibroblas keloid untuk menghitung absorbansi protein. Dari hasil uji statistik, diperoleh nilai sig. > 0,05 yang berarti H_0 diterima atau tidak terdapat perbedaan yang signifikan dari masing-masing kelompok perlakuan (TH100, TH200, TH400, TH800, DEX100) terhadap kelompok kontrol negatif (DS). Artinya, ekspresi TNF- α pada masing-masing kelompok perlakuan tidak mengalami penurunan yang signifikan setelah diberikan ekstrak daun teh hijau. Sementara itu, dari hasil diagram histogram, terlihat bahwa nilainya hampir sama, yaitu 1,1 pg/mL untuk kelompok perlakuan TH200 dan TH800, serta nilai 1,2 pg/mL untuk kelompok perlakuan TH100, TH400, dan DEX100).

Tumor Necrosis Factor- α merupakan salah satu sitokin pleiotropik yang berperan dalam proses inflamasi, menginisiasi munculnya PMN (polimorfonuklear) dan kemudian mengaktifkannya sehingga PMN dapat mencapai tempat infeksi Supit et al., (2015). Salah satu teori pembentukan keloid adalah fase inflamasi yang memanjang, peningkatan jumlah sel imun pada keloid dapat meningkatkan aktivitas sel fibroblas sehingga pembentukan matriks ekstraseluler terus dihasilkan Sinto (2018). Mengenai tidak adanya pengaruh ekspresi TNF- α terhadap hasil penelitian ini, dapat disebabkan oleh sel fibroblas keloid yang diperoleh dari jaringan primer keloid yang telah melewati fase inflamasi, karena tidak ada lagi tanda-tanda inflamasi akut, yaitu kemerahan (rubor), panas (heat), pembengkakan (tumor), nyeri (dolor), dan hilangnya fungsi (functiono laesa).

KESIMPULAN

Penelitian Berdasarkan uraian di atas, ekstrak daun teh hijau dosis 800g/mL memiliki efek menurunkan proliferasi sel fibroblas keloid dan ekstrak daun teh hijau dosis 400 g/mL memiliki efek menurunkan migrasi sel fibroblas keloid. Namun, ekstrak daun teh hijau tidak memiliki efek menurunkan ekspresi sitokin sel fibroblas keloid TNF- α . Dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun teh hijau berpotensi digunakan sebagai alternatif pengobatan keloid karena dapat menurunkan proliferasi dan migrasi sel fibroblas keloid.

REFERENSI

- Choirunanda, A.F., Praharsini I. (2019). Profil Gangguan Kualitas Hidup Akibat Keloid pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Angkatan 2012 - 2014. J Med UDAYANA, 8(8), 1-5. Retrieved from <https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum/article/download/52205/30891>
- Dachlan I, Soebono H, Aryandono T. (2015). Pengembangan & Isolasi dari Daun Kembang Mentega (Nerium Indicum Mill.) Sebagai Obat Anti Keloid Kajian in Vitro pada Sel Fibroblas Keloid. Disertasi. Universitas Gajah Mada Yogyakarta
- Khan, N., Afaq, F., Saleem, M., Ahmad, N., Mukhtar, H. (2006). Targeting Multiple Signaling Pathways by Green Tea Polyphenol (?) - Epigallocatechin-3-Gallate. Cancer Res, 66(5), 2500-2505. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-3636
- Kurnia, P.A., Ardhiyanto, H.B., Suhartini. (2015). Potensi Ekstrak Teh Hijau (Camellia sinensis) Terhadap Peningkatan Jumlah Sel Fibroblas Soket Pasca Pencabutan Gigi pada Tikus Wistar (The Potency of Green Tea Extract [Camellia sinensis] Against Increase of Fibroblast Cells on Socket Post Tooth Extr. e-Jurnal Pustaka Kesehatan, 3(1), 122- 127. Retrieved from <https://jpk.jurnal.unej.ac.id/index.php/JPK/article/view/2458>
- Kusmiyati, M., Sudaryat, Y., Lutfiah, I.A., Rustamsyah, A. (2015). Aktivitas antioksidan, kadar fenol total, dan flavonoid total dalam teh hijau (Camellia sinensis (L .) O . Kuntze) asal tiga perkebunan Jawa Barat. J Penelit Teh dan Kina, 18(2), 101-106. Retrieved from <https://tcjournal.com/index.php/tcrj/article/download/71/52>
- Mbuthia, K.S., Mireji, P.O., Ngure, R.M. (2017). Tea (Camellia sinensis) infusions ameliorate cancer in 4T1 metastatic breast cancer model. BMC Complement Altern Med, 17(202), 1-13. doi:10.1186/s12906-017-1683-6
- Nugrahini, S. (2018). Peningkatan Aktivitas Sel Epitel pada Kasus Denture Stomatitis Oleh Gel Epigallocatechin Gallate 0,5%. IJKG, 14(2), 45-50. Retrieved from <https://doi.org/10.46862/interdental.v14i2.375>.
- Pavel, M., Renna, M., Park, S.J., Menzies, F.M., Ricketts, T., Füllgrabe, J., Ashkenazi, A., Frake, R.A., Lombarte, A.C., Bento, C.F., Franze, K., Rubinsztein, D.C. (2018). Contact inhibition controls cell survival and proliferation via YAP/TAZ-autophagy axis. Nat Commun, 9(2961), 1-18. doi:10.1038/s41467-018-05388-x
- Ramadhani, Y., Rahmasari, R.R.P., Prajnasari, K.N., Alhakim, M.M., Aljunaid, M., Al-Sharani, H.M., Tantiana, Juliastuti, W.S., Ridwan, R.D., Diyatri, I. (2022). A mucoadhesive gingival patch with Epigallocatechin-3-gallate green tea (Camellia sinensis) as an alternative adjunct therapy for periodontal disease: A narrative review. Dent J, 55(2), 114-119. doi:10.20473/j.djmk.v55.i2.p114-119
- Restuti, R.D. (2014). Pengaruh deksametason terhadap proliferasi sel, kadar IL- α , dan TNF- α pada biakan kolesteatoma. ORLI, 44(1), 11-18. Retrieved from <https://orli.or.id/index.php/orli/article/view/78>
- Sinto, L. (2018). Scar Hipertrofik dan Keloid: Patofisiologi dan Penatalaksanaan. CDK-260, 45(1), 29-32. Retrieved from <https://media.neliti.com/media/publications/397730-scar-hipertrofik-dan-keloid-patofisiolog-cc6396e1.pdf>

Supit, J.A., Marunduh, Pangemanan, D.H.C., Marunduh, S.R. (2015). Profil Tumor Necrosis Factor (TNF- α) Berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran UNSRAT angkatan 2014. *J e-Biomedik*, 3(2): 640-643. Doi: 10.35790/ebm.v3i2.8621

Tabaga, K.D., Durry, M.F., Kairupan, C. (2015). Efek Seduhan Teh Hijau (Camellia sinensis) Terhadap Gambaran Histopatologi Payudara Mencit yang Diinduksi Benzo (α) Pyrene. *J e-Biomedik*, 3(2), 544-548. Doi: 10.35790/ebm.v3i2.8138

Tsai, C.H., Ogawa R. (2019). Keloid research: current status and future directions. *Scars, Burn Heal*, 5(2019), 1-8. doi:10.1177/2059513119868659

Waruwu, L.N., Bintang, M., Priosoeryanto, B.P. (2019). Ekstrak dan Fraksi N-heksana Teh Hijau sebagai Antiproliferasi Sel Kanker Payudara MCM-B2 In Vitro (N-hexane Extract and Fraction of Green Tea as Antiproliferation of MCM-B2 Breast Cancer Cells In Vitro). *Curr Biochem*, 6(2), 92- 105. Retrieved from <https://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/95513>

Zhu, Y.Q., Zhou, N.H., Xu, Y.W., Liu, k., Li, W., Shi, L.Y., Hu, Y.X., Xie, Y.F., Lan, J., Yu, Z.Y. (2022). Genome-wide analysis of Chinese keloid patients identifies novel causative genes. *Ann Transl Med*, 4(16), 883 doi:10.21037/atm-22-1303