

INTISARI

Latar Belakang: Keloid merupakan respons berlebihan terhadap cedera dermal yang ditandai proliferasi fibroblas dan produksi kolagen berlebihan membentuk jaringan parut yang melampaui area cedera asli. Kondisi ini menimbulkan masalah kosmetik, fungsional, dan kualitas hidup pasien. Terapi seperti *triamcinolone* dan 5-FU masih terbatas efektivitasnya serta memiliki efek samping. Losartan, antagonis reseptor angiotensin II, berpotensi menjadi terapi baru dengan menghambat jalur pensinyalan proliferasi fibroblas dan deposisi kolagen.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk menilai efek pemberian losartan sebagai agen terapi tunggal dibandingkan dengan 5-FU atau *triamcinolone* sebagai agen terapi tunggal terhadap indeks proliferasi fibroblas keloid dan indeks deposisi kolagen fibroblas keloid.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain *in vitro* eksperimental dengan sampel fibroblas keloid yang diambil dari dua pasien keloid yang belum pernah mendapat terapi sebelumnya. Sampel dibagi menjadi delapan kelompok, termasuk kontrol, losartan dengan lima konsentrasi berbeda, 5-FU, dan *triamcinolone*, masing-masing dengan empat sampel. Proliferasi fibroblas diukur menggunakan MTT *assay*, dan deposisi kolagen diukur dengan Sirius *red assay*. Data dianalisis menggunakan SPSS versi 27.0, dengan uji normalitas Shapiro-Wilk dan analisis lanjutan dengan uji ANOVA atau uji Kruskal Wallis.

Hasil: Terdapat perbedaan indeks proliferasi fibroblas keloid secara signifikan pada kelompok biakan yang diberikan losartan berbagai konsentrasi dibandingkan *triamcinolone* dan kontrol. Selain itu, terdapat perbedaan bermakna antara losartan dosis 3 mg/mL dan 1,5 mg/mL dibandingkan dengan 5-FU 1 mg/mL. Terdapat perbedaan indeks deposisi kolagen fibroblas keloid secara signifikan pada kelompok yang diberikan losartan dosis 3 mg/mL, 1,5 mg/mL, dan 0,75 mg/mL dibandingkan kontrol, serta pada dosis 3 mg/mL, 1,5 mg/mL, 0,75 mg/mL, dan 0,375 mg/mL dibandingkan *triamcinolone*. Tidak terdapat perbedaan signifikan pada kelompok losartan berbagai dosis dibandingkan dengan 5-FU 1 mg/mL.

Diskusi: Losartan memengaruhi jalur RAA melalui blokade reseptor angiotensin 1 (AT1R) yang menekan aktivasi TGF- β 1/Smad dan mediator profibrotik lain. 5-FU bekerja dengan menghambat sintesis DNA fibroblas, sedangkan *triamcinolone* lebih dominan pada jalur antiinflamasi. Pada kondisi *in vitro* efek losartan sebagai dosis tunggal baik karena efeknya yang langsung menghambat blokade AT1R, demikian pula 5-FU dengan penghambatan sintesis DNA, sedangkan efek antiinflamasi *triamcinolone* memerlukan banyak interaksi mediator kimia yang mungkin tidak dapat direplikasi pada kondisi *in vitro*.

Kesimpulan: Losartan berpotensi dikembangkan sebagai agen antifibrotik alternatif dalam terapi keloid.

Kata Kunci: Keloid, Losartan, Fibroblas Keloid, Kolagen, *In Vitro*

ABSTRACT

Background: Keloids are an excessive response to dermal injury, characterized by fibroblast proliferation and excessive collagen production, extending beyond the original wound area. This condition causes cosmetic and functional problems, as well as impaired quality of life. Current therapies, such as triamcinolone and 5-fluorouracil (5-FU), remain limited in effectiveness and often cause side effects. Losartan, an angiotensin II receptor antagonist, has potential as a novel therapy by inhibiting signaling pathways involved in fibroblast proliferation and collagen deposition.

Objective: This study aimed to evaluate the effects of losartan compared to 5-FU or triamcinolone as single therapeutic agents on the fibroblast proliferation index and collagen deposition index in keloid fibroblast cultures.

Methods: An in vitro experimental design was used with keloid fibroblast samples obtained from two untreated keloid patients. Samples were divided into eight groups: control, losartan at five different concentrations, 5-FU, and triamcinolone, each with four replicates. Fibroblast proliferation was assessed using the MTT assay, and collagen deposition was measured using the Sirius red assay. Data were analyzed with SPSS version 27.0, employing the Shapiro-Wilk test for normality, followed by ANOVA and/or Kruskal Wallis.

Results: There were significant differences in the proliferation index of keloid fibroblasts in cultures treated with various concentrations of losartan compared to triamcinolone and control. Furthermore, significant differences were observed between losartan at 3 mg/mL and 1.5 mg/mL compared to 5-FU at 1 mg/mL. Significant differences in the collagen deposition index were observed with losartan at 3 mg/ml, 1.5 mg/ml, and 0.75 mg/ml compared to the control, as well as at 3 mg/ml, 1.5 mg/ml, 0.75 mg/ml, and 0.375 mg/ml compared to triamcinolone. No significant differences were found between losartan (all doses) and 5-FU 1 mg/ml.

Discussion: Losartan acts through the renin-angiotensin system by blocking angiotensin II type I receptors (AT1R), thereby inhibiting TGF- β 1/Smad activation and other profibrotic mediators. In contrast, 5-FU inhibits fibroblast DNA synthesis, while triamcinolone predominantly exerts anti-inflammatory effects. In in vitro conditions, the effect of losartan as a single agent is favorable due to its direct blockade of AT1R, as is 5-FU through inhibition of DNA synthesis. In contrast, the anti-inflammatory effect of triamcinolone requires multiple interactions with chemical mediators, which may not be fully replicated under in vitro conditions

Conclusion: Losartan shows potential as an alternative antifibrotic agent in keloid therapy.

Keywords: Keloid, Losartan, Keloid fibroblast, Collagen, In Vitro