

## DAFTAR ISI

ISI	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL DAN GAMBAR	xv
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Penelitian	1
B. Perumusan masalah	6
C. Tujuan Penelitian	6
D. Keaslian Penelitian	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	9
A. Keloid	9
1. Definisi	9
2. Patofisiologi	12
3. Terapi	38
1).Eksisi Bedah	38
2).Terapi Fisik	39
3). Terapi Medikamentosa	42
B. Kembang Mentega ( <i>Nerium indicum</i> Mill.)	49
C. Oleandrin	51
D. Metode MTT	56
E. Metode Sirius Red	58
F. Metode Luka Gores ( <i>Scratch Wound Assay</i> )	59
G. Landasan Teori	60

H. Kerangka Teori	61
I. Kerangka Konsep	62
J. Hipotesis	63
<b>BAB III. METODE PENELITIAN</b>	<b>64</b>
A. Desain Penelitian	64
B. Sampel Penelitian	64
C. Variabel Penelitian	65
D. Definisi Operasional Variabel	65
E. Waktu dan Tempat Penelitian	66
F. Bahan dan Alat Penelitian	66
G. Jalannya Penelitian	68
1. Isolasi Fibroblas Keloid	68
2. Biakan Fibroblas Lapis Tunggal	69
3. Proliferasi Fibroblas Lapis Tunggal	69
4. Pengukuran Migrasi Fibroblas	70
5. Timbunan Kolagen	71
6. Sekresi TGF- $\beta$ 1	71
7. Uji Sitotoksisitas	72
H. Analisis Statistik	75
I. Kelemahan Penelitian	75
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>76</b>
A. Hasil Penelitian	76
1. Proliferasi Fibroblas	76
2. Migrasi Fibroblas	79
3. Timbunan Kolagen	84
4. Sintesis TGF- $\beta$	87
5. Uji Sitotoksisitas	88

B. Pembahasan	91
1. Proliferasi Fibroblas	91
2. Migrasi Fibroblas	94
3. Sintesis Kolagen	95
4. Sintesis TGF- $\beta$	96
5. Uji Sitotoksitas	100
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	104
RINGKASAN	106
SUMMARY	129
DAFTAR PUSTAKA	151

## DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

<b>1. Daftar tabel</b>	<b>Halaman</b>
Tabel 1. Hubungan antara sel, fungsi, <i>growth factor</i> / sitokin yang berperan pada fase inflamasi.	18
Tabel 2. Terapi Medikamentosa pada Keloid.	48
Tabel 3. Efek 5 $\alpha$ -oleandrin terhadap hambatan proliferasi pada fibroblas keloid.	76
Tabel 4. Perbandingan pengaruh 5 $\alpha$ -oleandrin dengan mitomisin C terhadap proliferasi fibroblas keloid.	78
Tabel 5. Efek 5 $\alpha$ -oleandrin terhadap aktivitas migrasi (%) pada fibroblas keloid.	80
Tabel 6. Perbandingan pengaruh 5 $\alpha$ -oleandrin dengan mitomisin C terhadap aktivitas migrasi (%) fibroblas keloid.	81
Tabel 7. Efek 5 $\alpha$ -oleandrin terhadap timbunan kolagen pada fibroblas keloid.	84
Tabel 8. Perbandingan pengaruh 5 $\alpha$ -oleandrin dengan mitomisin C terhadap timbunan kolagen fibroblas keloid.	86

## 2. Daftar gambar

Gambar 1. Proses penyembuhan luka normal sampai terbentuknya skar hipertrofi dan keloid	10
Gambar 2. Fase-fase penyembuhan luka secara histologi dan fungsional terdiri dari fase inflamasi, proliferasi dan maturasi	11
Gambar 3. Perubahan molekuler yang terjadi pada fibroblas keloid, dengan peningkatan <i>growth factor</i> , sitokin, matriks ekstraseluler, dan enzim protease	16
Gambar 4. Perbandingan antara fibroblas normal dan keloid, dimana pada fibroblas keloid terdapat ketidakseimbangan antara peningkatan produksi dan degradasi matriks ekstraseluler dan penurunan proses apoptosis	20
Gambar.5. Sintesis miofibroblas. <i>Fibroblasts and Myofibroblasts in wound healing.</i>	24
Gambar 6. Struktur kimia mitomisin C	47
Gambar 7. Tanaman <i>Nerium indicum</i> Mill.	49
Gambar 8. Struktur kimia oleandrin	52
Gambar 9. Struktur 3 dimensi 5 $\alpha$ -oleandrin (A), 5 $\beta$ - oleandrin (B), dan 10-CH <sub>3</sub> dekahidronaftalena (C) sebagai model.	52
Gambar 10. Kerangka teori penelitian	61
Gambar 11. Kerangka konsep penelitian	62
Gambar 12. Hambatan proliferasi fibroblas keloid setelah paparan dengan 5 $\alpha$ -oleandrin berbagai dosis.	76
Gambar 13. Hubungan antara dosis paparan 5 $\alpha$ -oleandrin dengan proliferasi fibroblas keloid.	77
Gambar 14. Perbandingan pengaruh 5 $\alpha$ -oleandrin dengan mitomisin C terhadap proliferasi fibroblas keloid	79
Gambar 15. Efek 5 $\alpha$ -oleandrin terhadap aktivitas migrasi (%) pada fibroblas keloid.	80
Gambar 16. Hubungan antara dosis paparan 5 $\alpha$ -oleandrin dengan aktivitas migrasi fibroblas keloid	81

Gambar 17. Perbandingan pengaruh 5α-oleandrin dengan mitomisin C terhadap aktivitas migrasi fibroblas keloid.	82
Gambar 18. Perbandingan pengaruh 5α-oleandrin dengan mitomisin C terhadap aktivitas migrasi fibroblas keloid pada 24 jam pascaperlakuan.	82
Gambar 19. Perbandingan pengaruh 5α-oleandrin dengan mitomisin C terhadap aktivitas migrasi fibroblas keloid pada 48 jam pascaperlakuan.	83
Gambar 20. Perbandingan pengaruh 5α-oleandrin dengan mitomisin C terhadap aktivitas migrasi fibroblas keloid pada 72 jam pasca perlakuan.	84
Gambar 21. Efek 5α-oleandrin terhadap timbunan kolagen pada fibroblas keloid.	85
Gambar 22. Hubungan antara dosis paparan 5α-oleandrin dengan timbunan kolagen fibroblas keloid.	85
Gambar 23. Perbandingan pengaruh 5α-oleandrin dengan mitomisin C terhadap timbunan kolagen fibroblas keloid.	86
Gambar 24. Pengaruh efek 5α-oleandrin terhadap penurunan sintesis TGF-β pada fibroblas keloid.	87
Gambar 25. Perbandingan pengaruh 5α-oleandrin dengan mitomisin C terhadap sintesis TGF-β pada fibroblas keloid.	88
Gambar 26. IC50 5α-oleandrin terhadap fibroblas normal (A) dan IC50 terhadap fibroblas keloid (B).	89
Gambar 27. IC50 mitomisin C terhadap fibroblas normal (A) dan IC50 mitomisin C terhadap fibroblas keloid (B).	90

## DAFTAR SINGKATAN

AP-1	= Aktivator protein-1
BM	= Berat molekul
BST	= <i>Brine shrimp lethality test</i>
CTGF	= <i>Connective tissue growth factor</i>
DMEM	= <i>Dulbecco's modified eagle's medium</i>
DNA	= <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EGFRs	= <i>Epidermal growth factor receptors</i>
FBS	= <i>Fetal bovine serum</i>
FGF-2	= <i>Fibroblast growth factor – 2</i>
FITC	= <i>Fluorescein isothiocyanate</i>
HGF	= <i>Hepatocyte growth factor</i>
HRP	= <i>Horse red peroxidase</i>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	= Hidrogen peroksida
IFN- $\gamma$	= Interferon- $\gamma$
IL-1 $\alpha$	= <i>Interleukin - 1<math>\alpha</math></i>
LPS	= Lipopolisakarida
MAPK	= <i>Mitogen – activated protein kinase</i>
MES	= Matriks ekstraseluler
MMC	= Mitomisin C
MMP	= <i>Matrix metalloproteinase</i>
MTT	= <i>Dimethyl thiazolyl diphenil tetrazolium</i>
NF- $\kappa$ B	= <i>Nuclear factor <math>\kappa</math>B</i>
PBS	= <i>Phosphate buffered saline</i>
PAI-1	= <i>Plasminogen activator inhibitor-1</i>
PANC-1	= Pancreatic tumour-1
PC-3	= <i>Prostate cancer cell lines</i>
PMA	= <i>Phorbol myristate acetate</i>
SA – $\beta$ gal	= <i>Senescence – associated <math>\beta</math>-galactosidase</i>
TGF – $\beta$	= <i>Transforming growth factor – <math>\beta</math></i>

TIMP-1	= <i>Tissue Inhibitor Collagenases-1</i>
TMB	= <i>3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine</i>
TNF- $\alpha$	= <i>Tumor necrosis factor <math>\alpha</math></i>
UPA	= <i>Urokinase-type plasminogen activator</i>
VEGF	= <i>Vascular endothelial growth factor</i>
X-gal	= <i>5-bromo-4-chloro-3-indolyl-<math>\beta</math>-D-galactopyranoside</i>
5-FU	= <i>5-flourouracil</i>