

TINJAUAN PUSTAKA

Perbandingan Efektivitas Terapi Injeksi Intralesi Triamsinolon Asetonida, 5-Fluorouracil Dan Kombinasi Keduanya Pada Perbaikan Keloid

Ananda Rizki Dwi Putri Suhadi¹, Lukman Ariwibowo², Dian Ardiana³, Duti Sriwati Aziz⁴

1. Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah; 2. Departemen Kulit dan Kelamin, RSAL Dr. Ramelan-Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah; 3. Departemen Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah; 4. Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah.

Korespondensi: Dian Ardiana; email: dian.ardiana@hangtuah.ac.id; no hp: 08165456991

Abstrak

Tujuan: Untuk mengetahui perbandingan efektivitas terapi injeksi intralesi triamsinolon asetonida, 5-fluorouracil dan kombinasi keduanya pada perbaikan keloid; **Metode:** Artikel ini disusun berdasarkan review beberapa literatur yang berhubungan dengan efektivitas terapi injeksi intralesi triamsinolon asetonida, 5-fluorouracil dan kombinasi keduanya pada perbaikan keloid; **Hasil:** Pada penelusuran literatur didapatkan ada perbaikan semua parameter pada setiap penilaian di ketiga kelompok. Perbaikan dalam hal tinggi bekas luka, vaskularisasi, dan kelenturan paling cepat terjadi pada kelompok TAC+5FU, yang signifikan secara statistik. Telangiectasis, hipopigmentasi dan atrofi kulit paling sering ditemukan pada kelompok TAC, sedangkan ulserasi kulit, hiperpigmentasi dan nyeri merupakan masalah yang umum pada kelompok 5-FU; **Kesimpulan:** TAC, 5FU, dan TAC+5FU semuanya efektif untuk perbaikan keloid. Kombinasi TAC+5FU terbukti memberikan manfaat seimbang, respon yang lebih cepat dan lebih manjur dengan efek samping yang lebih ringan bila dibandingkan dengan masing-masing monoterapi.

Kata kunci: Keloid; Triamsinolon Asetonida; 5-Fluorouracil; POSAS; VSS.

Abstract

Objective: to determine comparison efficacy of intralesional triamcinolone acetone, 5-fluorouracil, and their combination for the treatment of keloids; **Methods:** this article is based on several literature review related to efficacy of intralesional triamcinolone acetone, 5-fluorouracil, and their combination for the treatment of keloids by various research methods; **Results:** literature review reveals that there was an improvement in all parameters at every successive assessment in all three groups. Improvement in terms of height, vascularity, and pliability was fastest with TAC+5FU group, respectively, which was statistically significant. Telangiectasias, hypopigmentation and skin atrophy were seen most commonly in TAC group, while skin ulceration, hyperpigmentation and pain was a common problem in 5-FU group; **Conclusion:** TAC, 5FU, and their combination are all effective in keloid scars. A combination of TAC +5FU seems to offer the balanced benefit of faster and more efficacious response with lesser adverse effects when compared to individual drugs.

Keywords: Keloid; Triamcinolone Acetone; 5-Fluorouracil; POSAS; VSS.

PENDAHULUAN

Keloid adalah tumor jinak pada dermis, merupakan manifestasi penyembuhan luka abnormal menjadi padat dan meluas melebihi batas luka asli diakibatkan oleh proses *reparative* berlebih yang terdiri dari fibroblas pembentuk kolagen dan sel inflamasi.^{1,2} Keloid dapat menimbulkan keluhan pruritus atau nyeri serta mengganggu penampilan, bahkan hingga mempengaruhi kondisi fisik dan emosi yang signifikan pada pasien jika tidak ditangani dengan baik.³

Keloid dapat tumbuh di mana saja, tetapi paling sering pada telinga, leher, bahu, perut, dada, payudara, ekstremitas, punggung dan jarang pada wajah.⁴ Keloid dapat mengenai semua individu terutama adanya riwayat keluarga dengan insiden tertinggi pada orang berpigmen gelap keturunan Afrika, Asia dan Hispanik yang diperkirakan berkisar antara 5-16%. Individu berusia 10–30 tahun berisiko lebih tinggi terkena keloid. Pria dan wanita memiliki risiko yang sama untuk mengembangkan keloid, namun terdapat dominasi wanita untuk melakukan pengobatan yang mungkin disebabkan wanita lebih memperhatikan estetika.⁵

Patogenesis keloid merupakan hal yang kompleks dan umumnya melibatkan kondisi lokal seperti penyembuhan luka yang tertunda, kedalaman luka, dan ketegangan kulit di sekitar bekas luka. Penyebab tersering keloid adalah trauma, luka bakar, pembedahan, vaksinasi, tindik, folikulitis, jerawat, dan infeksi herpes zoster. Semua faktor penyebab keloid

dianggap dapat memediasi perkembangan jaringan parut patologis dengan menginduksi disfungsi endotel (yaitu, permeabilitas vaskular yang berlebihan) selama penyembuhan luka. Hal ini meningkatkan akumulasi sel inflamasi *perivascular* dan faktor-faktor di luka/bekas luka, sehingga memperpanjang fase inflamasi dari penyembuhan luka yang memicu aktivitas fibroblas berlebih.⁶

Pengobatan keloid hanya ditujukan untuk mencegah kerusakan fungsi, mengurangi keluhan, dan memperbaiki bekas luka agar tidak mengganggu penampilan karena keloid bersifat permanen. Keloid telah menjadi tantangan bagi ahli kulit karena kekambuhan dan respon yang tidak memadai meskipun beberapa modalitas pengobatan sudah dilaporkan dalam literatur dan tidak ada satu pun terapi yang efektif secara universal hingga saat ini.^{7,8}

Beberapa pilihan terapi keloid yang digunakan tunggal maupun kombinasi, beberapa diantaranya : terapi topikal (agen anti inflamasi kortikosteroid dan non-steroid, heparinoid, *silicone gel* dan krim), berbagai agen injeksi intralesi (kortikosteroid, adrenokortikal, 5-fluorouracil, toksin botulinum), obat oral (tranilast, saireito), terapi kompresi (diberikan dengan menggunakan perban maupun pakaian), tindakan eksisi bedah, cryoterapi, laser, dan radioterapi.⁹

Melihat adanya berbagai macam modalitas jenis terapi untuk perbaikan keloid, maka dari itu peneliti ingin

melakukan penelitian untuk membandingkan efektivitas terapi injeksi intralesi triamsinolon asetonida, 5-fluorouracil dan kombinasi keduanya.

Terdapat beberapa metode evaluasi parut yang digunakan sebagai indikator hasil terapi yaitu *Patient and Observer Scar Assessment Scale* (POSAS), *Vancouver Scar Scale* (VSS) dan efek samping pengobatan. Skala parut lain yang telah dikembangkan salah satunya yaitu *Visual Analog Scale* (VAS).¹⁰

Komponen pengamat POSAS digunakan untuk mencerminkan pendapat pengamat dan pasien dalam mengevaluasi bekas luka secara subyektif, terdiri dari enam parameter bekas luka: vaskularisasi, pigmentasi, kepadatan, *relief*, ketebalan, dan luas permukaan. Komponen pasien terdiri dari enam parameter: nyeri yang berhubungan dengan bekas luka, gatal, warna, kekakuan, ketebalan, dan ketidak teraturan. Setiap parameter terdiri dari beberapa kategori yang dinilai dengan

HASIL DAN PEMBAHASAN

Perbandingan efektivitas terapi injeksi intralesi TAC dan 5-FU

Studi membandingkan efektivitas terapi injeksi intralesi TAC dan 5-FU dengan metode *Randomized Controlled Trial (RCT)* pada 41 pasien berusia diatas 18 tahun dengan 49 bekas luka keloid.

angka 1-10.

VSS menilai bekas luka menurut empat parameter: pigmentasi, vaskularisasi, pliability, dan ukuran. Setiap parameter berisi peringkat subskala yang dapat dijumlahkan untuk mendapatkan skor total mulai dari 0 (mewakili kulit normal) sampai 13 (mewakili bekas luka terburuk yang bisa dibayangkan).¹¹

METODE

Jenis penelitian yang dilakukan adalah *literature review* terhadap artikel penelitian yang terpublikasi secara internasional maupun nasional. Pencarian dilakukan pada *database* jurnal *Google Scholar*, *Mendeley* dan *PubMed* dengan menggunakan kata kunci: "Keloid", "TAC", "5-FU", "POSAS" dan "VSS". Termasuk pada batasan pencarian adalah publikasi antara tahun 2016-2021 dan terindeks Scimago atau SINTA.

Dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok A terdiri dari 24 keloid diberikan 5-FU 50 mg/ml dan kelompok B terdiri dari 25 keloid diberikan TAC 20 mg/ml. Injeksi intralesi diberikan setiap 3-4 minggu sekali sampai minggu ke 12 dan pada bulan ke 6 dilakukan pengamatan. Perbaikan keloid diukur menggunakan parameter VSS dan POSAS.

Tabel 1. Remisi, efek samping dan jumlah pemberian injeksi

		TAC n=25		5-FU n=24		P*
		n	%	n	%	
Remisi		15	60	11	46	>0,05
Jumlah injeksi n (%)	1	2	8	1	4	>0,05
	2	10	40	10	42	
	3	13	52	13	54	
Efek samping	Atrofi kulit	11	44	2	8	<0,05
	Telangiectasis	14	50	5	21	<0,05

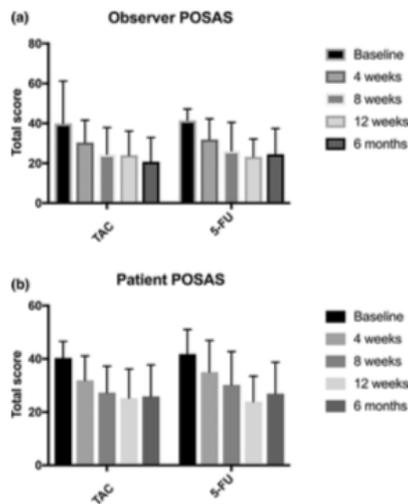
*tes chi-square

Kemanjuran terapi tidak berbeda secara signifikan antara kedua kelompok. Tingkat remisi pada 6 bulan adalah 46% pada kelompok 5-FU dibandingkan dengan 60% pada kelompok TAC ($p > 0,05$). Atrofi kulit terlihat pada 44% pasien pada kelompok TAC dan pada 8% pasien pada kelompok 5-FU. Perbedaannya signifikan secara statistik ($p < 0,05$). Telangiectasis juga terlihat pada 50% pasien pada kelompok TAC dan pada 21% pasien pada kelompok 5-FU ($p < 0,05$).

Evaluasi POSAS antara awal dan 6 bulan membaik ($p < 0,05$) pada kedua kelompok, namun tidak ada perbedaan yang terlihat antara kedua kelompok perlakuan. Hasil dari studi ini menunjukkan injeksi 5-FU efektif pada beberapa pasien ketika dinilai secara klinis, tetapi tidak menunjukkan manfaat klinis yang jelas dibandingkan TAC. Injeksi TAC menyebabkan tingkat remisi yang lebih baik daripada injeksi 5-FU, dengan sedikit lebih banyak efek samping lokal seperti atrofi kulit dan telangiectasis, tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik pada penelitian ini dalam tingkat remisi antara kedua terapi.

Perbandingan efektivitas injeksi intralesional TAC dan 5-FU menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik terkait tingkat kemanjuran kedua terapi tersebut. Respon positif dari monoterapi TAC dan 5-FU dibuktikan dari adanya peningkatan antara *baseline* dan beberapa bulan terapi yang signifikan secara statistik dimana TAC dan 5-FU memiliki kelebihan masing-masing.¹²

TAC terbukti mampu memperbaiki keloid secara klinis. Hal ini didukung teori bahwa TAC dapat menghambat pertumbuhan sel fibrosa dan mengurangi deposisi kolagen



Gambar 1. Skor POSAS menurun pada kelompok 5-FU dan TAC selama 6 bulan masa tindak lanjut

pada lesi. Pruritus dan nyeri jarang dirasakan pada pasien dengan terapi TAC karena kortikosteroid memiliki efek anti-inflamasi yang mengurangi permeabilitas pembuluh darah, menghambat produksi zat kimia sehingga mengurangi peradangan. Namun terdapat efek samping yang dikaitkan pada terapi ini yaitu pasien mengalami telangiectasis, perubahan pigmen terutama hipopigmentasi, dan atrofi kulit.¹³

5-FU juga efektif untuk perbaikan klinis keloid dengan mekanismenya yaitu menghambat sintesis kolagen, hal ini didukung oleh penelitian Shah dkk yang menggunakan metode penelitian sistematik review dari 21 jurnal memenuhi kriteria inklusi dengan hasil penggunaan monoterapi 5-FU intralesi mencapai perbaikan bekas luka baik hingga sangat baik. Namun sebagian besar pasien yang menerima injeksi intralesi 5-

FU mengeluhkan nyeri, ulserasi dan hiperpigmentasi.¹⁴

Perbandingan efektifitas terapi injeksi intralesi TAC dan kombinasi (TAC+5FU)

Studi RCT pada 108 pasien usia diatas 12 tahun dengan ukuran bekas luka lebih dari 10 mm. Kelompok A terdiri dari 51 pasien menerima TAC dengan dosis 10 mg. Kelompok B terdiri dari 57 pasien yang mendapatkan kombinasi TAC+5FU dengan dosis 45 mg 5-FU dan 4 mg TAC. Injeksi intralesi diberikan satu kali tiap minggu selama 8 minggu. Pasien dievaluasi pada awal pengobatan dan kemudian pada minggu ke-4 dan ke-8 selama pengobatan dan 4 minggu setelah akhir pengobatan. Kemanjuran terapi 49,0% untuk kelompok TAC dan 77,2% untuk kelompok kombinasi.

Tabel 2. Perbandingan kemanjuran TAC dan kombinasi TAC+5FU.

Kemanjuran	Kelompok A (TAC)	Kelompok B (TAC+5FU)	Total	Nilai chi-square
Ya	25 49,0%	44 77,2%	69 63,9%	X ² =9,260 P=0,002
Tidak	26 51,0%	13 22,8%	39 36,1%	
Total	51 100,0%	57 100,0%	108 100,0%	

Tabel 3. Perbandingan komplikasi pada kedua kelompok.²

Komplikasi	Kelompok pasien				P Value
	TAC (n=51)		TAC+5FU (n=57)		
	Frekuensi	Persentase	Frekuensi	Persentase	
Atrofi kulit	9	17,6%	0	0,0%	0,001
Telangiectasis	12	23,5%	2	3,5%	0,002
Hipopigmentasi	10	19,6%	0	0,0%	0,000
Ulserasi	0	0,0%	5	8,8%	0,030
Hiperpigmentasi	0	0,0%	3	5,3%	0,097
Kekambuhan	20	39,2%	10	17,5%	0,012

Mengenai komplikasi tingkat kekambuhan, setelah tindak lanjut 22 bulan, lebih tinggi pada kelompok TAC daripada kelompok kombinasi (39,2% vs

17,5%). Rata-rata waktu kekambuhan adalah 10 bulan (kisaran 2-18 bulan). Perbedaan kekambuhan signifikan secara statistik ($P=0,012$).

Tabel 4. Rerata penurunan tinggi keloid awal dan setelah terapi 12 minggu (n=108).²

	Kelompok pasien	N	Mean	Std. deviasi	Tes t nilai P
Tinggi keloid pertama kali pengobatan	TAC	51	3,547	0,8730	t=-0,834
	TAC + 5FU	57	3,665	0,5777	P=0,406
Tinggi keloid setelah 12 minggu pengobatan	TAC	51	1,894	1,0751	t=4,781
	TAC + 5FU	57	1,144	0,4717	P=0,000

Penurunan tinggi keloid pada kelompok kombinasi 1,144+0,4717 secara nyata lebih

baik daripada kelompok TAC 1,894+1,0751 ($t=4,781$, $p=0,000$).

Tabel 5. Perbandingan POSAS antara kedua kelompok skala penilaian pasien pada evaluasi di minggu ke-12.

	Kelompok	Tidak ada perbaikan	Buruk	Cukup	Sangat baik (>50%)	
POSAS pasien	TAC	2 3,9%	4 7,8%	16 31,4%	29 56,9%	$X^2=11,349$ $P=0,010$
	TAC+5FU	0 0,0%	0 0,0%	10 17,5%	47 82,5%	
POSAS observer	TAC	2 3,9%	5 9,8%	18 35,3%	26 51,0%	$X^2=12,139$ $P=0,007$
	TAC+5FU	0 0,0%	0 0,0%	13 22,8%	44 77,2%	

Pada kelompok kombinasi ada 47 (82,5%) dan pada kelompok TAC ada 29 (56,9%) kasus dinilai dengan respon baik hingga sangat baik ($X^2= 11,349$, $p=0,010$). Skala penilaian pengamat dievaluasi pada minggu ke-12, dengan hasil 44 (77,2%) pada kelompok kombinasi dan 26 (51,0%) pada kelompok TAC memiliki respon baik sampai sangat baik ($X^2=12,139$, $p=0,007$). Hasil dari studi ini menunjukkan bahwa, berdasarkan efektivitas dan komplikasi secara keseluruhan kelompok kombinasi

terbukti lebih banyak perbaikan dan memiliki komplikasi lebih sedikit jika dibandingkan kelompok TAC. Setelah 12 minggu intervensi, kelompok kombinasi mengalami pengurangan tinggi bekas luka yang lebih baik daripada kelompok TAC. Analisis data menunjukkan temuan ini signifikan secara statistik, sehingga dapat disimpulkan kombinasi 5-FU dengan TAC secara signifikan lebih baik dalam mengurangi gejala dan munculnya bekas

luka dan memiliki hasil yang lebih tahan lama dibandingkan dengan TAC saja.¹⁵ Pada studi lain yang juga menggunakan metode penelitian RCT berisi 100 pasien, 57 laki-laki dan 43 perempuan, sebagian besar berusia 20-25 tahun. Untuk setiap area 1 cm, kelompok A diberikan 5-FU 50

mg/ml (0,9 ml) ditambah TAC 40 mg/ml (0,1 ml) dan kelompok B diberi TAC 40 mg/ml (0,1 ml). Injeksi diberikan setiap 4 minggu untuk periode total 12 minggu. Perbaikan keloid menggunakan parameter VSS.

Tabel 6. Deskripsi statistik rerata Vancouver Scar Score pada kedua kelompok (p = 0,001).³

	Kelompok A (n=50) 5FU+TAC	Kelompok B (n=50) TAC
Sebelum pengobatan	11,1600 ± 1,74215	9,8000 ± 1,56492
Setelah pengobatan	3,1400 ± 0,83324	4,8200 ± 1,11922
Nilai P	0,001	0,001

Pada kelompok kombinasi, nilai rata-rata VSS sebelum terapi adalah 11,16 dan 3,14 setelah terapi (p = 0,001)

sedangkan pada kelompok TAC, nilai rata-rata VSS sebelum terapi adalah 9,80 dan 4,82 setelah terapi (p = 0,001).

Tabel 7. Perbandingan kemanjuran antara kelompok A dan B

	Kelompok A (n=50) 5FU+TAC	Kelompok B (n=50) TAC
Efektif	49 (98%)	31 (62%)
Tidak efektif	1 (2%)	19 (38%)

Tes chi-square=20,250, p=0,001

Perbandingan kemanjuran menunjukkan bahwa 5FU+TAC efektif pada 98% kasus dan TAC saja pada 62% kasus.

Untuk efek samping tidak ada kekambuhan pada bekas luka keloid yang diperhatikan pada setiap pasien. Kecuali nyeri pada saat injeksi, tidak ada efek samping serius yang dicatat dalam kelompok mana pun. Hasil studi menunjukkan secara statistik TAC efektif pada hampir dua pertiga kasus dan kombinasi 5FU+TAC terbukti memberikan hasil yang lebih baik yaitu hampir pada semua pasien.¹⁶

Perbandingan efektivitas terapi injeksi intralesi 5-FU dan kombinasi (TAC+5FU)

Sagheer, Shehzad dan Hussain melakukan penelitian menggunakan metode RCT pada 60 pasien, 17 laki-laki 43 perempuan berusia minimal 13 tahun dan maksimal 42 tahun dengan keloid ukuran <5x5 cm. Dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok A 30 pasien diberikan 5-FU dan Kelompok B 30 pasien diberikan kombinasi TAC dan 5-FU. Injeksi intralesi diberikan setiap bulan sampai 6 kali. Pasien dinilai untuk kemanjuran setelah 6 bulan pengobatan. Dosis setiap luas 1 cm, kelompok A diberikan 5-FU 50

mg/ml (0.9 ml) sedangkan kelompok B diberikan kombinasi 50 mg/ml 5-FU (0.9 ml) dan 40mg/ml TAC (0,1 ml). Parameter

pengukuran menggunakan *Authentic Vancouver Score*.

Tabel 8. Kemanjuran terapi pada kedua kelompok

Kelompok studi	Efikasi		Total
	Ya	Tidak	
5-FU	10 (33,3%)	20 (66,7%)	30
TAC+5FU	22 (73,3%)	8 (26,7%)	30

Kemanjuran (meratakan atau mengecilkan ukuran lesi) dicapai dalam 32 kasus di mana 10 (33,3%) kasus berasal dari kelompok 5-FU dan 22 (73,3%) berasal dari kelompok 5FU+TAC. Demikian pula kemanjuran tidak tercapai dalam 28 kasus di mana 20 (66,7%) berasal dari kelompok 5-FU dan 8 (26,7%) berasal dari kelompok 5FU+TAC. Hasil studi menunjukkan bahwa kekambuhan terjadi pada 3 kasus dan semuanya berasal dari kelompok 5-FU. Perbedaan yang signifikan secara statistik dalam kemanjuran ditemukan antara kedua kelompok studi ($p = 0,002$).

Ini menunjukkan dalam pengobatan keloid, kombinasi 5FU+TAC memiliki kemanjuran yang lebih baik dan

tingkat kekambuhan yang lebih sedikit dibandingkan dengan 5-FU saja.¹⁷ Ali dkk melakukan penelitian dengan studi *descriptive comparative* pada 60 pasien dengan usia 20-60 tahun dan ukuran lesi 1-5 cm. Dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok A terdiri dari 30 pasien diberi 50 mg/ml 5-FU. Kelompok B diberi kombinasi 5-FU 50 mg/ml (0,9 ml) dan 40 mg/ml TAC (0,1 ml). Lama pengobatan adalah 6 bulan dimana injeksi diberikan dengan interval 1 minggu selama empat minggu, kemudian dua kali sebulan selama dua bulan dan kemudian sebulan sekali sampai lesi keloid pada kedua kelompok diasumsikan hampir sama dengan jaringan sekitarnya atau selama maksimal 3 bulan. Parameter efisiensi menggunakan POSAS.

Tabel 9. Perbandingan rerata reduksi keloid

Lesi keloid	5-FU (n=30)		TAC+5FU (n=30)		P-Value
	Mean	Std. deviasi	Mean	Std. deviasi	
Tinggi keloid sebelum pengobatan	3,30	1,34	3,33	1,37	0,925
Tinggi keloid setelah pengobatan	2,10	1,51	1,12	1,23	0,0008
% Penurunan	43,40	26,42	72,83	30,80	0,0005

Penurunan rata-rata tinggi keloid setelah pengobatan dan persentase

pengurangan tinggi secara signifikan lebih baik pada kelompok kombinasi

dibandingkan dengan kelompok 5-FU ($p=0,0008$).

Tabel 10. Efektivitas pengobatan

Kemajuan	5-FU n=30	TAC+5FU n=30	Total	P-Value
Iya	18 (60%)	26 (86,7%)	44 (73,3%)	0,020
Tidak	12 (40%)	4 (13,3%)	16 (26,7%)	

Kemajuan kelompok kombinasi secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok 5-FU saja. Hasil penelitian ini, pasien yang menerima kombinasi 5FU+TAC menunjukkan hasil yang lebih baik dalam perbaikan keloid.¹⁸

dibagi menjadi tiga kelompok masing-masing 30 orang. Kelompok A diberikan 5-FU 50 mg/ml, kelompok B TAC 40 mg/dl, kelompok C diberi kombinasi TAC 40 mg/ml (0,1 ml) dan 5-FU 50 mg/ml (0,9 ml). Injeksi intralesi dilakukan selama 6 bulan dengan interval 1 bulan. Pasien dinilai untuk kemajuan setelah 6 bulan pengobatan.

Perbandingan efektivitas terapi injeksi intralesi TAC, 5-FU dan kombinasi keduanya

Manzoor dkk melakukan penelitian menggunakan metode RCT pada 90 pasien

Tabel 11. Perbandingan kemajuan ketiga kelompok.

Kemajuan		Kelompok studi			Total
		5FU	TAC	5FU+TAC	
Kemajuan	Iya	22	21	27	70
	Tidak	8	9	3	20
Total		30	30	30	90

Kemajuan dicapai dalam total 70 kasus di mana 22 berasal dari kelompok 5-

FU, 21 berasal dari TAC dan 27 berasal dari kelompok 5FU+TA

Tabel 12. Perbandingan ketiga kelompok secara statistik.

Tingkat efektivitas		Kelompok Studi			Total
		5FU	TAC	5FU+TAC	
Tingkat efektivitas	Sangat baik	15	14	19	48
	Baik	7	7	8	22
	Cukup	7	6	3	16
	Buruk	1	3	0	4
Total		30	30	30	90

Perbedaan yang signifikan secara statistik dalam kemajuan ditemukan antara kelompok studi TAC dibandingkan 5FU+TAC yaitu nilai $p=0,02$. Demikian pula perbedaan signifikan secara statistik

ditemukan dalam kemajuan antara kelompok studi 5-FU dibandingkan 5FU+TAC yaitu nilai $p=0,04$. Tidak ditemukan perbedaan yang signifikan dalam kemajuan antara kelompok studi

5-FU dibandingkan TAC dengan nilai $P=0,77$.

Tabel 13 Tingkat efektivitas dengan parameter POSAS

Terkait Keluhan	Kelompok A (TAC)	Kelompok B (5-FU)	Kelompok C (TAC+5FU)
	(%)	(%)	(%)
Pruritus	10 (50%)	10 (50%)	5 (25%)
Nyeri	2 (10%)	5 (25%)	4 (20%)
Sensasi tertusuk	0	1 (5%)	0

Respon yang sangat baik ditemukan dalam 48 kasus mayoritas pada kelompok studi kombinasi 5FU+TAC, respon baik ditemukan pada 22 kasus, respon yang cukup ditemukan pada 16 kasus sedangkan respon yang buruk terlihat pada 4 kasus. Dapat disimpulkan kombinasi 5-FU+TAC memiliki kemanjuran yang lebih baik dalam pengobatan keloid dibandingkan dengan 5-FU saja dan TAC saja.¹⁹ Tandon, Kumar dan

Rathore melakukan penelitian dengan metode RCT pada 60 pasien berusia antara 11 hingga 60 tahun dibagi menjadi tiga kelompok A, B, dan C, diterapi dengan TAC (20 mg/ml), 5-FU (50 mg/ml) dan kombinasi keduanya 0,9 ml 5-FU (50 mg/ml) dan 0,1 ml TAC (40 mg/ml) masing-masing setiap 3 minggu selama 18 minggu dan dinilai dengan parameter VSS.

Tabel 14 Terkait efek samping pada ketiga kelompok

	5FU vs TAC	TAC vs kombinasi	5FU vs kombinasi
Chi-square	0,0821	3,75	2,783
P-value	0,7745	0,0264	0,0477
Status	Tidak signifikan	Signifikan	Signifikan

Efek samping paling umum yang berhubungan dengan keloid adalah

pruritus, diikuti nyeri. Satu pasien juga mengeluhkan sensasi tertusuk-tusuk.

Tabel 15. Rerata VSS pada ketiga kelompok terapi

VARIABEL	Kelompok A (TAC)	Kelompok B (5-FU)	Kelompok C (TAC+5FU)	P-value
Rerata VSS sebelum perawatan	9,25 +/- 2,07	9,2 +/- 2,04	9,3 +/- 1,75	0,987
Rerata pasca perawatan VSS	4,3 +/- 1,92	5,1 +/- 2,4	3,35 +/- 2,207	0,047
% peningkatan VSS	55,6 +/-14,68	46,9 +/- 17,57	65,21 +/- 18,33	0,0049

*p-value <0,05: signifikan

Perbedaan hasil VSS pasca perawatan dan peningkatan persentase rata-rata pada tiga kelompok secara statistik sangat signifikan (p -value <0,05). Sebagian besar pasien menunjukkan penurunan yang signifikan lebih tinggi dalam rata-rata skor VSS dengan kombinasi TAC+5FU. Studi ini melaporkan respon yang lebih baik dan lebih cepat terlihat dengan kombinasi TAC+5FU. Juga, efek samping lebih jarang dan lebih ringan.²⁰

Kombinasi TAC+5FU menunjukkan efektivitas yang lebih besar pada perbaikan keloid yang dilaporkan secara statistik dengan nilai p signifikan. Meskipun rasio dosis untuk kombinasi 5-FU dan TAC yang digunakan dalam publikasi bervariasi dan metode penelitian juga menunjukkan variasi yang signifikan sehubungan dengan interval antar sesi, mulai dari sekali seminggu hingga setiap 4 minggu, semua ini tidak mempengaruhi statistik perbandingan efektivitas. Hasil statistik ini didukung dengan teori kombinasi TAC dan 5-FU yang dapat memperbaiki keloid secara efektif dengan berbagai macam mekanisme. TAC dapat menghambat proliferasi fibroblas parut, meningkatkan degradasi kolagen, mengurangi atrofi jaringan parut dan mengurangi migrasi sel. Dikombinasi dengan 5-FU yang menurut sifat farmakologis dari aktivitas anti-tumornya secara kompetitif dapat menghambat sintesis timidilat sintase. Selain itu 5-FU secara dominan dapat menghambat

proliferasi sel dan mendorong apoptosis. Sehingga disimpulkan kombinasi TAC+5FU menjadi terapi yang efektif untuk perbaikan klinis keloid dengan lebih sedikit efek samping yang tidak diinginkan, ini terkait konsentrasi kecil TAC yang dapat mengurangi munculnya efek samping seperti nyeri ditempat injeksi dan ulserasi ketika menggunakan 5-FU. Sedangkan 5-FU pada terapi kombinasi berperan dalam menurunkan reaksi glukokortikoid dari penggunaan TAC.^{21,22}

Efektivitas terapi kombinasi TAC+5FU terhadap perbaikan keloid pada penelitian ini didapatkan pada subjek yang berusia >10 tahun hingga 70 tahun dengan ukuran keloid terbatas maksimal 10 cm. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, indikator yang digunakan untuk mengukur perbaikan keloid yaitu, penilaian perbaikan bekas luka dengan skala yang divalidasi, misalnya VSS, POSAS, atau skala apa pun yang digunakan oleh penulis uji coba yang dapat menggambarkan perubahan dalam ukuran spesifik kualitas bekas luka pada titik waktu yang tepat dalam uji coba. Dari hasil penelitian ini perlu diperhatikan untuk pemberian terapi TAC+5FU pada anak-anak dibawah 10 tahun dan pasien dengan lesi *multiple* atau sangat besar. Dalam kasus seperti itu terapi injeksi mungkin tidak efektif karena rasa sakit yang cukup parah dan diperlukan dosis yang lebih besar.

SIMPULAN

Pemberian terapi injeksi intralesi TAC, 5-FU, ataupun kombinasi (TAC+5FU) semuanya efektif untuk perbaikan keloid. Terapi injeksi intralesi TAC dan 5-FU secara statistik tidak memiliki perbedaan efektivitas. Kombinasi injeksi intralesi TAC+5FU lebih efektif dibandingkan masing-masing monoterapi pada perbaikan keloid dengan efek samping paling ringan dan sedikit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mishra B, Arora C. EPIDEMIOLOGY OF KELOIDS AND HYPERTROPHIC SCARS IN A TERTIARY CARE TEACHING HOSPITAL OF NORTHERN INDIA. *Int J Sci Res.* 2020;
2. Chong Y, Kim CW, Kim YS, Chang CH, Park TH. Complete excision of proliferating core in auricular keloids significantly reduces local recurrence: A prospective study. *J Dermatol.* 2018;45(2).
3. Betarbet U, Blalock TW. Keloids: A review of etiology, prevention, and treatment. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2020;13(2).
4. Renz P, Hasan S, Gresswell S, Hajjar RT, Trombetta M, Fontanesi J. Dose Effect in Adjuvant Radiation Therapy for the Treatment of Resected Keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102(1).
5. Ojeh N, Bharatha A, Gaur U, Forde AL. Keloids: Current and emerging therapies. *Scars, Burn Heal.* 2020;6.
6. Ogawa R, Akaishi S. Endothelial dysfunction may play a key role in keloid and hypertrophic scar pathogenesis – Keloids and hypertrophic scars may be vascular disorders. *Med Hypotheses.* 2016;96.
7. Marty P, Chatelain B, Lihoreau T, Tissot M, Dirand Z, Humbert P, et al. Halofuginone regulates keloid fibroblast fibrotic response to TGF- β induction. *Biomed Pharmacother.* 2021;135.
8. Tripathi S, Soni K, Agrawal P, Gour V, Mondal R, Soni V. Hypertrophic scars and keloids: a review and current treatment modalities. *Biomed Dermatology.* 2020;4(1).
9. Ogawa R, Akita S, Akaishi S, Aramaki-Hattori N, Dohi T, Hayashi T, et al. Diagnosis and Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars—Japan Scar Workshop Consensus Document 2018. *Burn Trauma.* 2019;7.
10. Bao Y, Xu S, Pan Z, Deng J, Li X, Pan F, et al. Comparative Efficacy and Safety of Common Therapies in Keloids and Hypertrophic Scars: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 44, *Aesthetic Plastic Surgery.* 2020.
11. Chae JK, Kim JH, Kim EJ, Park K. Values of a patient and observer scar assessment scale to evaluate the facial skin graft scar. *Ann Dermatol.* 2016;28(5).
12. Hietanen KE, Järvinen TA, Huhtala H, Tolonen TT, Kuokkanen HO, Kaartinen IS. Treatment of keloid scars with intralesional triamcinolone and 5-fluorouracil injections – a randomized

DUKUNGAN FINANSIAL

Penulis tidak menerima dukungan finansial dalam penulisan tinjauan pustaka ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih untuk semua pihak yang terlibat.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis tidak memiliki konflik kepentingan terkait penulisan tinjauan kepustakaan ini.

- controlled trial. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2019;72(1).
13. Dinh Huu N, Nguyen Huu S, Le Thi X, Van TN, Thi Minh PP, Trinh Minh T, et al. Successful treatment of intralesional triamcinolone acetonide injection in keloid patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(2).
 14. Shah V V., Aldahan AS, Mlacker S, Alsaidan M, Samarkandy S, Nouri K. 5-Fluorouracil in the Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars: A Comprehensive Review of the Literature. Vol. 6, *Dermatology and Therapy.* 2016.
 15. Khalid FA, Mehrose MY, Saleem M, Yousaf MA, Mujahid AM, Rehman SU, et al. Comparison of efficacy and safety of intralesional triamcinolone and combination of triamcinolone with 5-fluorouracil in the treatment of keloids and hypertrophic scars: Randomised control trial. *Burns.* 2019;45(1).
 16. Saleem F, Rani Z, Bashir B, Altaf F, Khurshid K, Pal SS. Comparison of efficacy of intralesional 5-fluorouracil plus triamcinolone acetonide versus intralesional triamcinolone acetonide in the treatment of keloids. *J Pakistan Assoc Dermatologists.* 2017;27(2).
 17. Sagheer A, Shehzad A, Hussain I. Comparison of efficacy of intralesional 5-fluorouracil alone versus intralesional triamcinolone acetonide with 5-fluorouracil in small keloids. *J Pakistan Assoc Dermatologists.* 2016;26(4).
 18. Ali H, Siddique M, Pervez M, Kumar S, Sami W. Comparison of 5 fluorouracil and triamcinolone acetonide intralesional injection in the management of keloid. *Rawal Med J.* 2020;45(3).
 19. Manzoor H, Tahir K, Nasir A, Mufti S, Shehzad A. Comparison of efficacy of intralesional 5-fluorouracil alone, intralesional triamcinolone acetonide alone and intralesional triamcinolone acetonide with 5-fluorouracil in management of keloids. *J Pakistan Assoc Dermatologists.* 2021;30(2).
 20. Tandon H, Kumar A, Rathore PK. COMPARATIVE STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF INTRALESIONAL TRIAMCINOLONE ACETONIDE VERSUS INTRALESIONAL 5-FLUOROURACIL VERSUS COMBINATION OF BOTH IN MANAGEMENT OF KELOIDS. *Glob J Res Anal.* 2019;
 21. Ren YM, Zhou XH, Wei ZJ, Lin W, Fan BY, Feng SQ. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide alone and in combination with 5-fluorouracil for treating hypertrophic scars and keloids: a systematic review and meta-analysis. *Int Wound J.* 2017;14(3).
 22. Reinholz M, Guertler A, Schwaiger H, Poetschke J, Gauglitz GG. Treatment of keloids using 5-fluorouracil in combination with crystalline triamcinolone acetonide suspension: evaluating therapeutic effects by using non-invasive objective measures. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020;34(10).