

DISERTASI

**Pengaruh Pemberian *Epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) Gambir terhadap
Perkembangan Fibrosis Pleura pada Kultur Jaringan Pleura Visceral
Penderita Empiema**



Oleh:

MUHAMMAD RIENDRA

NIM. 1730312008

PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK PROGRAM DOKTOR

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ANDALAS

PADANG

2024

**Pengaruh Pemberian *Epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) Gambir terhadap
Perkembangan Fibrosis Pleura pada Kultur Jaringan Pleura Viseral
Penderita Empiema**

DISERTASI

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar Doktor
pada Program Studi Doktor Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran
Universitas Andalas**



Oleh:

MUHAMMAD RIENDRA

NIM. 1730312008

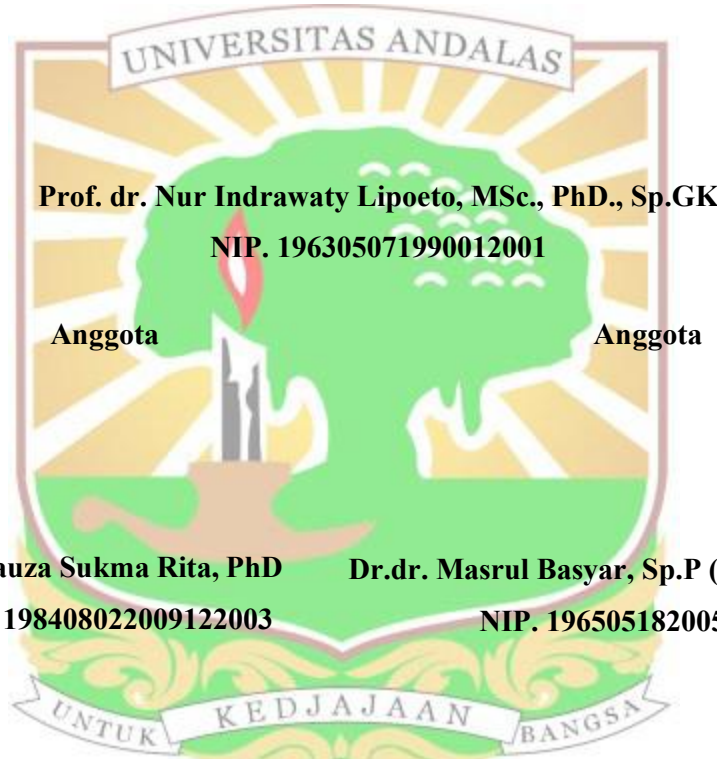
DISERTASI INI TELAH DISETUJUI

Oleh

Komisi Pembimbing

Tanggal, 25 Juli 2024

Ketua



Ketua Program Studi Ilmu Biomedis Program Doktor

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Padang

Prof. Dr.dr. Aisyah Elliyanti, Sp.KN(K). M.Kes

NIP. 196903071996012001

Telah diuji pada ujian tertutup

Tanggal : 5 Juli 2024

PANITIA PENGUJI DISERTASI

Ketua : Prof. Dr. dr. Aisyah Elliyanti, SpKN (K), MKes

Tim Penguji : Prof. dr. Nur Indrawati Lipoeto,, MSc, PhD, SpGK (K)

Dr. Rauza Sukma Rita, PhD

Dr. dr. Masrul Basyar, SpP (K), FISR, FAPSR

Dr. dr. Daan Khambri, SpB Subsp Onk (K), MKes

dr. Hirowati, PhD

Dr. dr. Dwitya Elvira, SpPD Subsp AI (K), FINASIM

Dr. dr. Henny Mulyani, MBIomed, SpPA (K)

Penguji Eksternal : Dr. dr. Darmawan Ismail, SpBTKV Subsp T (K)



Abstrak

Pengaruh Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) Gambir terhadap Perkembangan Fibrosis Pleura pada Kultur Jaringan Pleura Viseral Penderita Empiema

Muhammad Riendra

Fibrosis pleura adalah penyakit yang biasanya diakibatkan oleh berbagai proses infeksi seperti empiema. Peningkatan ekspresi sel fibroblas, *Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 3* (SCUBE3), dan *Transforming Growth Factor-β1* (TGF-β1) telah dianggap mempengaruhi proses fibrosis pada banyak jaringan. Namun, peningkatan ekspresi faktor-faktor ini belum pernah dinilai pada fibrosis pleura. Proses fibrosis diketahui dapat dicegah dengan *Epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) yang merupakan zat aktif paling ampuh yang terdapat pada daun gambir (*Uncaria gambir* Roxb). Oleh karena itu, diperlukan penelitian untuk mengetahui potensi EGCG dalam menghambat proses fibrosis pleura akibat empiema.

Penelitian eksperimental dengan desain *posttest only controlled group design* dilakukan terhadap seluruh pasien yang menjalani operasi dekortikasi fibrosis pleura akibat empiema di RSUP Dr. M. Djamil, Padang, Indonesia pada periode 1 Maret hingga 30 April 2024. Sampel kasus diambil secara *consecutive sampling* dan didapatkan tiga pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Kemudian masing-masing sampel dibagi menjadi beberapa kelompok berdasarkan perlakuan, yaitu kelompok kontrol, kelompok pemberian EGCG 50 µg, dan kelompok pemberian EGCG 100 µg yang diinkubasi selama 24 dan 72 jam. Ekspresi sel fibroblas diperiksa dengan menggunakan teknik imunohistokimia dan dihitung berdasarkan *Immunoreactive Score* (IRS). Kami menggunakan RT-PCR untuk menentukan ketebalan lapisan pleura, ekspresi gen SCUBE3, dan TGF-β1. Data diuji dengan menggunakan uji ANOVA dan Least Significant Difference (LSD)

Sampel dengan pemberian EGCG 50 µg yang diinkubasi 72 jam memiliki jumlah ekspresi sel fibroblas terkecil dengan skor IRS (+1). Sampel dengan pemberian EGCG 50 µg dan 100 µg memiliki ketebalan jaringan pleura yang lebih kecil dibandingkan dengan sampel kontrol ($p=0,001$) ($p=0,013$) dengan waktu inkubasi 24 jam dan ($p=0,001$) dengan waktu inkubasi 72 jam. Terdapat perbedaan yang signifikan pada ekspresi SCUBE3 antara kelompok pemberian EGCG 50 µg dan 100 µg dengan kelompok kontrol sediaan 2x2 cm yang diinkubasi 72 jam ($p=0,025$) ($p=0,005$). Perbedaan yang signifikan pada ekspresi TGF-β1 ditemukan pada kelompok kontrol dengan kelompok EGCG 50 µg sediaan 1x1 yang diinkubasi 24 jam. Perbedaan yang bermakna juga ditemukan antara kelompok EGCG 50 µg dan 100 µg dan kelompok kontrol pada preparat 2x2 cm dengan inkubasi 72 jam ($p=0,007$) ($p=0,005$).

Penelitian ini menunjukkan bahwa EGCG memiliki potensi untuk mencegah perkembangan penebalan lapisan pleura pasien empiema dengan cara menurunkan sel fibroblast, SCUBE3, dan ekspresi TGF-β1 pada pasien empiema pleura.

Kata kunci : Empiema, Jaringan Pleura, Epigallocatechin-3-gallate, Transforming Growth Factor-β, SCUBE3

ABSTRACT

The Effect of Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) Gambir on the Development of Pleural Fibrosis in Viseral Pleural Tissue Culture of Empyema Patients

Muhammad Riendra

Pleural fibrosis is a disease that usually results from various infection processes such as empyema. Increased expression of Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 3 (SCUBE3) and Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1) has been thought to influence the fibrosis process in many tissues. However, the increased expression of these two factors has never been assessed in pleural fibrosis. Fibrosis process is recently known to be prevented by Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) which is the most potent active substance found in Gambir (*Uncaria gambir* Roxb) leaves. Thus, research is needed to determine the potential of EGCG in inhibiting the process of pleural fibrosis due to empyema.

Experimental research with posttest only controlled group design was conducted from all patients who underwent pleural fibrosis decortication surgery due to empyema at Dr. M.Djamil Hospital, Padang, Indonesia between March 1st to April 30th, 2024. Case samples were taken by consecutive sampling and three patients were obtained who met the inclusion criteria. Then each sample was divided into several groups based on the treatment, namely the control groups, 50 μ g EGCG administration groups, and 100 μ g EGCG administration groups. Fibroblast cell expression was examined using immunohistochemical technique and calculated based on Immunoreactive Score (IRS). We used RT-PCR to determine the pleural layer thickness, number of cells expressing SCUBE3 and TGF- β 1. Data were tested using ANOVA and *Least Significant Difference* (LSD) test

Sample with the administration of EGCG 50 μ g incubated 72 hours has a smallest number of fibroblast cell expression with an IRS score of (+1). Samples with EGCG administration of 50 μ g and 100 μ g had smaller pleural tissue thickness than control samples ($p=0.001$) ($p=0.013$) with 24 hours and ($p=0.001$) with 72 hours incubation time. There were significant differences in the expression of SCUBE3 between the EGCG 50 μ g and 100 μ g administration groups and the control groups in the 2x2 cm samples preparation with 72 hours incubation ($p=0.025$) ($p=0.005$) respectively. Significant differences in TGF- β 1 expression were also found between the control group and EGCG 50 μ g group in 1x1 cm preparation with 24 hours incubation ($p=0.0037$). The significant differences also found between EGCG 50 μ g and 100 μ g groups and the control group in the 1x1 cm preparation with 24 hours incubation ($p=0.007$) ($p=0.005$) respectively.

This research indicates that EGCG has the potency to prevent the development of thickening of the pleural lining of empyema patients by reducing fibroblast cells, SCUBE3, and TGF- β 1 expression in pleural empyema patients

Key words : Empyema, Pleural Tissue, *Epigallocatechin-3-gallate*, Transforming Growth Factor- β , SCUBE3