

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

Empiema didefinisikan sebagai suatu kondisi terdapatnya kumpulan pus pada rongga pleura yang berhubungan dengan terjadinya infeksi paru. Empiema sering terjadi akibat proses lanjut dari infeksi pneumonia namun dapat juga disebabkan oleh infeksi lainnya maupun trauma pada rongga dada. Sekitar 20% dari pasien pneumonia dapat berkembang menjadi efusi parapneumonia yang selanjutnya akan menjadi empiema. Tujuh puluh persen dari kasus empiema berasal dari efusi parapneumonia, sedangkan 30% kasus lain dapat disebabkan oleh trauma, post bedah thorak, ruptur esofagus, infeksi servikal, dan pada beberapa kasus empiema terjadi dengan sendirinya yang disebut juga sebagai Empiema Primer. (Madhi et al., 2019)

Kejadian empiema di Amerika Serikat, hampir mencapai 32.000 kasus per tahunnya dan terus mengalami perkembangan. (Bostock et al., 2018) Menurut penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Antonio Bobbio dan kawan-kawan pada tahun 2020 terhadap penderita empiema yang dirawat di Rumah Sakit Nasional Francis dari tahun 2013 hingga 2017, kejadiannya cenderung mengalami peningkatan. Bobbio menemukan bahwa rerata kejadian empiema pada tahun 2013 berkisar sebesar 7,15 kasus dalam 100.000 penduduk dan meningkat menjadi 7,75 kasus dalam 100.000 penduduk di tahun 2017. Rerata usia pasien empiema berkisar antara  $62,4 \pm 15,6$  tahun dengan 71,7% berjenis kelamin laki-laki. (Bobbio et al., 2021)

Data prevalensi empiema di Indonesia hingga saat ini belum ada dipaparkan secara jelas. Namun, berdasarkan teori yang menyatakan bahwa empiema merupakan suatu komplikasi yang menyertai pneumonia dapat dikatakan bahwa perkembangan jumlah pneumonia di Indonesia dapat dijadikan patokan untuk memperkirakan kemungkinan perkembangan dari empiema. Prevalensi pengidap pneumonia berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan di Indonesia menurut Riskesdas 2018, tahun 2018 mencapai 2,0%, meningkat dari sebelumnya tahun 2013, yaitu 2,0%. Data Riskesdas juga menyebutkan bahwa penderita pneumonia segala umur mencapai 2,21%, pada usia 54-64 tahun, kemudian 2,5%, pada usia 65-74 tahun

dan sebanyak 3,0% pada 75 tahun keatas, apabila dirata-ratakan, maka penderita pneumonia usia lanjut adalah 2,8%. Berdasarkan data Riskesdas 2018 diketahui bahwa prevalensi Pneumonia Provinsi Sumatera Barat pada tahun 2018 sebesar 1,7% yang meningkat dari tahun 2007 yaitu 1,4%. Menurut Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Pneumonia merupakan penyakit dengan angka kematian mencapai 1.4 juta per tahun secara global atau menyumbang 7% penyebab kematian dunia, hal ini sangat mengkhawatirkan bagi penderita pneumonia apabila tidak diberikan terapi secara tepat, terlebih bila pneumonia diderita lansia dengan imunitas yang semakin menurun dan adanya penyakit penyerta. (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021)

Kejadian empiema dapat berkembang melalui berbagai proses. Empiema terjadi akibat proses inflamasi yang meningkatkan produksi cairan eksudat di rongga pleura. Infeksi yang sering terjadi pada proses ini meliputi infeksi bakteri yang dapat membentuk koloni pada cairan pleura dan berkembang membentuk pus yang selanjutnya menjadi empiema. Cairan yang terbentuk mengandung laktat dehidrogenase, protein, neutrofil, dan sel mati. Konsekuensi dari terjadinya proses inflamasi pada empiema adalah dapat terjadinya proses fibrosis yang dapat menyebabkan restriksi pada pergerakan parenkim paru. (Feller-Kopman et al., 2018)

Jaringan pleura terdiri atas *monolayer pleural mesothelial cells* (PMCs) yang berada pada membran dasar tipis yang didukung oleh jaringan ikat, sel fibroblast, darah, dan jaringan limfatik. PMCs memiliki peran yang penting pada transport cairan dan sel, inisiasi dan resolusi dari inflamasi, perbaikan jaringan, lisis dari deposit fibrin, dan proteksi terhadap mikroorganisme. Penelitian menunjukkan bahwa respon dari PMCs terhadap trauma dan kemampuan dalam mempertahankan keutuhan selnya merupakan hal yang sangat vital pada proses menuju fibrosis pleura. (Chen et al., 2015) PMCs merupakan sel lini pertama yang menginisiasi respon imun melalui pelepasan sitokin proinflamasi dan kemokin. Sel ini juga menghasilkan beberapa mediator fibrotik seperti *The Transforming Growth Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), dan *Basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF). PMCs diketahui dapat mengalami perubahan fenotip menjadi sel punca mesenkimal akibat stimulasi dari faktor profibrotik, yang disebut juga

sebagai proses *Mesothelial Mesenchymal Transition* (MMT). (Mutsaers et al., 2015)

Fibrosis pleura merupakan suatu kondisi dimana terjadinya deposit yang berlebihan dari komponen matrik ekstrasel yang berujung pada kerusakan arsitektur dan disfungsi jaringan pleura. Fibrosis pleura dapat menimbulkan penyakit dengan morbiditas pulmonal serius yang ditandai dengan penebalan dan kekakuan pada pleura. Proses ini dapat berkembang hingga ke kompartemen subpleura yang menimbulkan disfungsi paru, penurunan kualitas hidup, dan peningkatan mortalitas. Fibrosis pleura dapat terjadi akibat dari berbagai proses inflamasi seperti empiema, proses iritasi, pleuritis, paparan asbestos, hemothorax, dan obat-obatan. (Batra et al., 2015)

Pada beberapa penelitian yang membahas proses terjadinya fibrosis pleura, diketahui bahwa TGF- $\beta$  merupakan penginduksi paling poten dari fibrosis pleura. Proses ini terjadi melalui mekanisme MMT yaitu perubahan sel mesotelial pleura atau yang disebut juga dengan PMCs menjadi sel punca mesenkimal. TGF- $\beta$  dapat menginduksi transformasi fenotip sel menjadi sel punca mesenkimal melalui persinyalan Smad2 dan Smad3. Proses ini mengkonfirmasi beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa jalur persinyalan TGF- $\beta$ -Smad2/3 diketahui berperan dalam beberapa penyakit fibrotik. (Khalil et al., 2017)

Faktor profibrotik seperti TGF- $\beta$  *super-family* tersusun atas lebih 33 protein yang disekresikan keluar dari sel dalam bentuk homodimer dan heterodimer. Anggota dari *super-family* meliputi TGF- $\beta$ , *Bone Morphogenetic protein* (BMPs), aktivin dan inhibin. Anggota *super-family* ini berperan secara biologis dalam proses ikatan dengan reseptor heteromeric tipe I dan II, dan kemudian mengaktifkan persinyalan Smad atau non Smad. (Chen et al., 2016)

BMP merupakan *growth factor* yang juga masuk ke dalam anggota dari TGF- $\beta$  *super family*. BMP melalui persinyalan BMPs-Smad 1/5/9 dan inhibitorynya berperan dalam perkembangan fisiologis sel dengan mempertahankan keseimbangan antara persinyalan TGF- $\beta$  dengan BMPs, yang pada proses fibrotik keseimbangan persinyalan ini menjadi terganggu. Pada beberapa kasus fibrotik terjadi peningkatan persinyalan TGF- $\beta$  dan penurunan persinyalan BMPs. (Lin et al., 2014)

Beberapa penelitian menunjukkan peran dari TGF- $\beta$ , diketahui TGF- $\beta$  dapat meningkatkan transkripsi dari *Dedicator of Cytokines 2* (DOCK2) yang akhir-akhir ini diketahui memiliki peran sebagai mediator penting pada patogenesis pleural fibrosis. (Cui et al., 2022) DOCK 2 merupakan suatu aktivator yang biasanya ditemukan pada proses hematopoetik namun juga diketahui memiliki peran dalam proses non hematopoetik. Studi yang dilakukan oleh Cui dan kawan-kawan pada tahun 2022 menemukan bahwa terdapatnya peningkatan ekspresi dari DOCK2 pada marker MMT yaitunya  *$\alpha$ -smooth muscle actin* ( $\alpha$ -SMA) dan marker sel mesotel yaitunya calretinin pada pleura pasien yang menebal akibat pleuritik fibrosis non spesifik dan pada mencit yang mengalami fibrosis pleura setelah diinduksi TGF- $\beta$ , bleomycin, dan empiema streptokokkus. (Cui et al., 2022) Selain peran sentralnya dalam konversi myofibroblast, TGF- $\beta$  juga memberikan berbagai pengaruh pada sel fibroblas, memodulasi proliferasi, migrasi, kelangsungan hidup, dan ekspresi gen. Tindakan ini memiliki efek nyata pada remodeling ECM. TGF- $\beta$  secara potensial merangsang transkripsi gen kolagen struktural dan mungkin terlibat dalam modifikasi pascatranslasi kolagen. Selain itu, TGF- $\beta$  memberikan tindakan penjagaan terhadap matriks yang terbentuk dengan menekan aktivitas protease pendegradasi matriks, melalui induksi protease inhibitor seperti plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) dan inhibitor jaringan metaloproteinase. (Frangogiannis, 2020)

Sel fibroblast merupakan salah satu sel target dari TGF- $\beta$  yang berperan dalam proses perubahan sel fibroblast menjadi miofibroblast dan merangsang sekresi dari protein ECM sekaligus sebagai inhibitor dari enzim metalloproteinase (TIMPs). Selain itu, TGF- $\beta$  dapat memberikan efek fibrogenik kepada sel tipe lain seperti *myeloid fibroblast progenitors (My)*, *macrophages*, *epithelial cells*, *pericytes*, and *endothelial cells*. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi dari sel miofibroblast berasal dari konversi sel epitel, *pericytes*, dan sel endotel menjadi sel fibroblast. Menariknya, apabila dibandingkan dengan sel fibroblast asli yang terdapat di jaringan, miofibroblast yang terdapat pada lesi fibrotik menunjukkan ekspresi kolagen struktural lebih besar dan mensekresikan ECM, sitokin, dan *growth factor* lebih tinggi dibandingkan dengan sel fibroblast asli. Hal ini kemungkinan akibat proses pemrograman ulang dari fungsi

metabolisme sel fibroblast dalam mensintesis ECM dan pengkonversian menjadi miofibroblast. Proses ini melibatkan aktivasi dari *hexokinase -2* yang memiliki efek menstimulasi dari konversi miofibroblast dalam waktu yang bersamaan juga menginduksi sintesis gen ECM.(Frangogiannis, 2020)

*Signal peptide, complement subcomponents C1r/C1s, Uegf, bone morphogenetic protein-3 and epidermal growth factor-like domain protein 3* (SCUBE3) merupakan gen yang terletak di kromosom nomor 6 p21.31 dan ekson nomor 24. Gen ini mengkodekan persinyalan peptida subkomplemen C1r/C1s, Uegf, *bone morphogenetic protein -1* (BMP-1), dan *epidermal growth factor* (EGF) yang selanjutnya dapat dimanifestasikan melalui sekresi dari glikoprotein SCUBE3. Protein yang dikodekan oleh gen ini adalah ligan reseptor faktor pertumbuhan beta yang mengubah proses persinyalan di dalam sel. Protein SCUBE3 dapat dibelah secara *in vitro* untuk melepaskan domain berulang seperti faktor pertumbuhan epidermal terminal-N dan komplemen terminal-C subkomponen domain C1r/C1s. Hasil pembelahan ini dapat mengikat reseptor betatipe II (T $\beta$ R-II) yang merupakan salah reseptor dari TGF- $\beta$  yang selanjutnya akan merangsang terjadinya perubahan sel mesothelial menjadi sel mesenkimal dan angiogenesis tumor. (Tu et al., 2014)

Penelitian yang berkembang mengenai peran SCUBE3 umumnya masih dalam perannya dalam kejadian kanker paru. SCUBE3 akan merilis domain C-terminal CR dan CUB, Fragmen ini mengikat reseptor TGF- $\beta$  dan memunculkan jalur pensinyalan TGF- $\beta$ -Smad2/3, yang mendorong terjadinya migrasi dan invasi sel kanker paru serta deposisi dan angiogenesis matriks ekstraseluler. Studi lain memperluas temuan ini dan menunjukkan bahwa sekresi SCUBE3, dikaitkan dengan metastasis kelenjar getah bening dan stadium lanjut dari tumor / metastasis kelenjar getah bening (TNM) dalam sampel klinis *Non Small Cell Lung Cancer* (NSCLC). (Wang et al., 2023)

Fungsi dari protein SCUBE3 pada sel dipengaruhi oleh banyaknya fragmen protein SCUBE3 yang berikatan pada reseptor suatu sel. Proses ini dipengaruhi oleh adanya suatu protein gelatinase (matrix metalloprotease-2 (MMP-2 dan MMP-9). Protein SCUBE3 yang disekresikan oleh sel, akan dipecah oleh MMP-2 dan MMP-9 untuk melepaskan dua fragmen utama: *N-terminal epidermal growth factor-like repeats* dan *the C-terminal complement proteins C1r/C1s, Uegf and Bmp1 (CUB)*

*domain*. Kedua fragmen ini dapat terikat pada reseptor tipe II faktor pertumbuhan- $\beta$  (T $\beta$ R-II) yang berubah melalui domain C-terminal CUB. Proses ini meliputi induksi fosforilasi Smad2/3, peningkatan aktivitas transkripsi Smad2/3 dan peningkatan ekspresi gen target yang terlibat dalam perubahan sel EMT (Epithelial-mesenchymal transition). (Wang et al., 2023)

Penelitian yang dilakukan oleh Huo Qin pada tahun 2021 mendukung hasil yang menunjukkan bahwa MMP-2 dan MMP-9 merupakan suatu protein yang diketahui menunjukkan korelasi tertinggi dengan SCUBE3. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa MMP dapat meningkatkan invasi tumor, metastasis, dan angiogenesis setelah SCUBE3 dihilangkan. Menariknya, Qin pada tahun 2021 menemukan bahwa dua protein di atas, MMP2 dan MMP9 memiliki korelasi tertinggi dengan SCUBE3. Qin memverifikasi hubungan fungsional antara SCUBE3 dan MMP oleh IHC. Menariknya, Qin menemukan bahwa level ekspresi MMP2 dan MMP9 lebih tinggi pada sampel dengan pewarnaan kuat SCUBE3, sedangkan level ekspresi MMP2 dan MMP9 relatif rendah pada sampel dengan pewarnaan SCUBE3 lemah, menunjukkan bahwa ekspresi SCUBE3 berkorelasi positif dengan ekspresi MMP2 dan MMP9 pada kanker payudara, menunjukkan bahwa SCUBE3 mungkin terkait erat dengan perkembangan dan perkembangan kanker. (Huo et al., 2021)

Penelitian yang dilakukan Alfonso Fiorelli pada tahun 2016 menemukan bahwa kadar MMP-8 dan MMP-9 cairan pleura lebih tinggi pada pasien efusi parapneumonik empiema Sedangkan kadar MMP-2 lebih tinggi pada pasien efusi tanpa empiema. Dapat disimpulkan bahwa rasio MMP-2/MMP-9 cairan pleura adalah penanda terbaik untuk membedakan efusi parapneumonik empiema dan yang tidak empiema, dengan sensitivitas 94,1% dan spesifisitas 77,8% pada titik batas 1,32 (AUC = 0,887). Peningkatan konsentrasi MMP-2 dan TIMP-1 diamati pada semua sampel cairan pleura yang diteliti. Kelompok empiema atau efusi parapneumonik dengan komplikasi menunjukkan konsentrasi MMP-1, MMP-8 dan MMP-9 yang lebih tinggi daripada eksudat yang tersisa. Pada efusi parapneumonia, MMP-1, MMP-8 dan MMP-9 menunjukkan korelasi positif dengan penanda inflamasi dan dengan u-PA dan PAI-1. Selain itu, ada hubungan antara konsentrasi MMP-8 dalam cairan pleura dan penebalan pleura pada akhir

pengobatan. Kesimpulannya, peningkatan ekspresi metalloproteinase-1, -8 dan -9 ditemukan pada efusi pleura parapneumonik. Metalloproteinase ini dapat terlibat dalam respon inflamasi lokal yang ada pada kelompok efusi ini. Ekspresi MMP-9 tampaknya diinduksi dalam kondisi patologis, seperti peradangan dan kanker. Namun, laporan tentang tingkat ekspresi MMP-9 dalam efusi dengan etiologi yang berbeda tetap kontradiktif. (Fiorelli et al., 2016)

Kadar MMP-1 meningkat pada empiema dan efusi parapneumonik empiema, dan diyakini bahwa temuan ini mungkin terkait dengan pelepasan enzim ini oleh sel mesotel yang dirangsang oleh mediator inflamasi. Konsentrasi MMP-8 dan MMP-9 meningkat secara signifikan pada efusi pleura menular, terutama empiema. Fakta ini mungkin terkait dengan respon neutrofilik intens yang diamati pada kelompok efusi pleura ini, karena MMP ini disimpan dalam butiran neutrofil. Dalam penelitian-penelitian tersebut penanda inflamasi dan PAI sangat meningkat pada efusi parapneumonik. (Fiorelli et al., 2013)

Temuan ini sesuai dengan hasil dari penelitian lain dan menunjukkan bahwa pada efusi pleura menular, terutama empiema, ada respon inflamasi yang intens dan penghambatan fibrinolisis akan mendukung deposisi fibrin. Hasil saat ini pada efusi parapneumonik menunjukkan korelasi positif yang erat dari MMP-1, MMP-8 dan MMP-9 dengan tiga penanda inflamasi dipelajari. Oleh karena itu, tampaknya IL-8 dan TNF- $\alpha$  mendukung kemotaksis dan degranulasi neutrofil di rongga pleura. Fakta ini akan menyebabkan peningkatan kadar MMP-8, MMP-9 dan PMN-E dan, pada saat yang sama, merangsang pelepasan MMP-1 oleh sel-sel mesothelial. Juga ditemukan bahwa MMP-1, MMP-8 dan MMP-9 berkorelasi positif dengan u-PA dan PAI-1 Ag pada kelompok efusi ini. Dengan asumsi bahwa ada respon inflamasi neutrofilik yang intens dan penghambatan jalur fibrinolitik pada efusi parapneumonik. Dapat disimpulkan bahwa respons serosa pleura terhadap cedera bakteri, dengan memicu kaskade inflamasi dan penghambatan fibrinolisis, memicu perubahan keseimbangan antara metalloproteinase dan inhibitorynya. Metalloproteinase-1, -8 dan -9 secara erat terlibat dalam respon inflamasi pleura. (Oikonomidi et al., 2010)

Dengan adanya keterkaitan semua faktor tersebut, maka secara teori terdapat keterkaitan antara empiema dengan SCUBE3. Sehingga peneliti tertarik

menyelidiki SCUBE3 yang sebelumnya hanya ditemukan pada pasien kanker juga kemungkinan mempengaruhi proses peradangan akibat empiema pada pleura.

*Epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) adalah senyawa polifenol paling aktif yang banyak terdapat pada beberapa jenis tanaman. Sejauh ini, dua tanaman yang diketahui mengandung konsentrasi EGCG terbesar terdapat di daun teh hijau dan gambir. Bioavailabilitas EGCG dari gambir (*Uncaria gambir* Roxb) lebih tinggi dibandingkan dengan teh hijau, karena sering dikonsumsi dalam bentuk pekat, yang dapat meningkatkan penyerapan dan efektivitasnya. (Nagle et al., 2006) EGCG pada gambir telah diteliti secara luas untuk meninjau aktivitas antioksidan, anti-proliferasi dan anti-neoplastik. Sehingga pada penelitian ini peneliti tertarik untuk meneliti EGCG yang berasal dari gambir.

Beberapa penelitian menyelidiki tentang sifat anti-neoplastik ekstrak *Uncaria gambir* Roxb dengan senyawa utamanya, EGCG, yang memodulasi beragam jalur transduksi sinyal yang menentukan sel kanker. Penyelidikan sebelumnya telah merinci bahwa inkubasi sel tumor dengan ekstrak teh hijau dan EGCG mengarah pada penghambatan pensinyalan TGF- $\beta$  pada berbagai jenis tumor; namun, tindakan mereka pada mekanisme EMT oleh TGF- $\beta$  untuk menginduksi pleural fibrosis pada pasien empiema belum pernah dilakukan. (Panji et al., 2021)

Dalam kaitannya dengan empiema dan perannya sebagai agen anti inflamasi, EGCG secara signifikan mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi seperti tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), dan interleukin-6 (IL-6) dalam berbagai jenis sel, termasuk sel kekebalan tubuh, sel endotel pembuluh darah, dan fibroblas. (Schnur et al., 2023) EGCG menghambat aktivasi faktor kappa-B (NF- $\kappa$ B), faktor transkripsi utama yang terlibat dalam ekspresi gen pro-inflamasi. Penghambatan ini dicapai dengan menekan fosforilasi I $\kappa$ B dan p65, yang merupakan komponen penting dari jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B. (Hossen et al., 2023)

Diketahui EGCG memiliki potensi dalam menghambat MMT melalui interaksinya dengan reseptor TGF- $\beta$  (T $\beta$ R-1). Hal ini mencegah fosforilasi dari TGF- $\beta$  untuk menginduksi pensinyalan smad 3. Kelompok lain telah melaporkan pengikatan katekin gallated ke sejumlah target protein termasuk protein kinase. Analisis biofisik dan CMDA yang dilakukan oleh Audrey pada tahun 2021 secara

umum sesuai dengan CMDA dari EGCG ke ribosomal S6 kinase (RSK2), Ser/Thr kinase lain, di mana EGCG mencegah pengenalan ATP dengan mengikat kinase antara N- dan C-lobe. (Sicard et al., 2021) Dalam hal ikatan dengan TGF- $\beta$ R1, EGCG juga dapat mengikat Luteolinterkait struktur flavonoid, melalui pembentukan ikatan hidrogen dengan Glu-245, Lys-232, Asp-351, Ser -280, Ser-287, dan Ala-230 dari TGF- $\beta$ R. Akhirnya, pengikatan EGCG ke TGF- $\beta$ R2 juga baru-baru ini disimpulkan melalui pendekatan imunopresipitasi dan kromatografi afinitas. Ini membuka kemungkinan yang menarik bahwa, EGCG dapat berperan sebagai pelengkap untuk mengubah aktivitas kinase yang terkait dengan pensinyalan yang dimediasi TGF- $\beta$  melalui interferensi dengan hetero-oligomerisasi antara TGF- $\beta$ R1 dan TGF- $\beta$ R2 pada permukaan sel. Efek supresif tersebut diyakini telah terjadi melalui perubahan lipid membran dan penghambatan selanjutnya dari dimerisasi proses. (Chen et al., 2019)

Penelitian yang sama oleh Audrey-Ann Sicard pada tahun 2019 juga menemukan bahwa Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  memicu metastasis kanker ovarium melalui transisi epitel-mesenkimal (EMT). Data dari Audrey menunjukkan bahwa katekin yang diturunkan dari diet menunjukkan sifat kemopreventif yang menghindari pensinyalan yang dimediasi TGF- $\beta$  yang berkontribusi pada fenotipe metastasis kanker ovarium. (Sicard et al., 2021)

Lishen Shan pada tahun 2018 juga melakukan penelitian yang sama yang menyatakan EGCG pada peradangan saluran napas pada tikus dengan asma bronkial, dan mekanisme pengaturan jalur pensinyalan TGF- $\beta$ 1, EGCG melemahkan peradangan saluran napas pada tikus asma, menurunkan persentase sel Th17 dan meningkatkan persentase sel Treg. Efek anti-inflamasi EGCG dicapai melalui penghambatan jalur pensinyalan dan ekspresi terfosforilasi (p)-Smad2/3 dari TGF- $\beta$ 1 sehingga memberikan dasar teoritis untuk penelitian dan pengembangan obat baru untuk pengobatan klinis. (Chen et al., 2015)

Berdasarkan temuan-temuan di atas dapat diketahui bahwa EGCG dapat menjadi suatu terapi potensial dalam menghambat fungsi dari SCUBE3 dan TGF- $\beta$  yang selanjutnya kemungkinan mampu mengurangi risiko terjadinya proses fibrosis pleura pada pasien empiema. Untuk itu peneliti tertarik untuk mengajukan topik penelitian yang berjudul Pengaruh Pemberian *Epigallocatechin-3-gallate*

(EGCG) Gambir terhadap Perkembangan Fibrosis Pleura pada Kultur Jaringan Pleura Viseral Penderita Empiema.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, disusun rumusan masalah yang akan diteliti sebagai berikut:

1. Apakah ada pengaruh pemberian EGCG dengan ketebalan lapisan pleura melalui pemeriksaan imunohistokimia ?
2. Apakah ada pengaruh pemberian EGCG dengan perbedaan ekspresi sel fibroblast melalui pemeriksaan imunohistokimia ?
3. Apakah ada pengaruh pemberian EGCG dengan perbedaan ekspresi gen SCUBE3 melalui pemeriksaan RT-PCR ?
4. Apakah ada pengaruh pemberian EGCG dengan perbedaan ekspresi gen TGF- $\beta$  melalui pemeriksaan RT-PCR ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

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

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisa pengaruh pemberian EGCG terhadap perubahan ketebalan lapisan kultur jaringan pleura viseral pasien empiema.
2. Menganalisa pengaruh pemberian EGCG terhadap jumlah ekspresi sel fibroblast pada kultur jaringan pleura viseral pasien empiema.
3. Menganalisa pengaruh pemberian EGCG terhadap ekspresi gen SCUBE3 pada kultur jaringan pleura viseral pasien empiema.
4. Menganalisa pengaruh pemberian EGCG terhadap ekspresi gen TGF- $\beta$  pada kultur jaringan pleura viseral pasien empiema

## 1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi khasanah ilmu pengetahuan tentang potensi *Epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) dalam

menghambat ekspresi gen SCUBE3 dan TGF- $\beta$  yang berperan sebagai faktor prediktor kejadian pleural fibrosis.

## 2. Bagi Praktisi

Dengan diketahuinya efek EGCG dalam menghambat ekspresi gen SCUBE3 dan TGF- $\beta$  dapat memberikan suatu produk potensial yang dapat memberikan pencegahan terhadap fibrosis pleura pada pasien empiema.

## 3. Bagi Masyarakat

Melalui penelitian ini diharapkan EGCG dapat seterusnya diterapkan kepada masyarakat guna mencegah terjadinya fibrosis pleura pada pasien empiema

## 4. Kebaruan Penelitian

Desertasi ini menjadi penelitian pertama yang mengelaborasi potensi EGCG dalam menghambat kejadian fibrosis pleura pada ranah bedah thorax.

