



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Peran *Epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) dalam Menghambat Perkembangan Fibrosis Pleura, Ekspresi SCUBE3, dan *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β) pada Pasien Empiema: sebuah tinjauan pustaka



Muhammad Riendra^{1*}, Nur Indrawaty Lipoeto², Rauza Sukma Rita²,
Masrul Basyar²

ABSTRACT

Empyema in the lungs can cause pulmonary fibrosis which can cause restrictions in the movement of the lung parenchyma. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) is the most active polyphenolic compound in gambier leaves (*Uncaria gambir* Roxb), which is known to inhibit the occurrence of pulmonary fibrosis due to empyema. This literature review discusses the role of EGCG in inhibiting the development of pleural fibrosis in empyema patients. EGCG prevents bleomycin-induced increase in ROS formation, reverses the decrease in antioxidant status, and increases Nrf2 activity. EGCG also reduces inflammatory markers such as NF-κB,

TNFα, IL-1β, and MPO activity levels and reduces histological signs of inflammation and lung injury. EGCG lowers hydroxyproline and glycoconjugates, products of collagen metabolism, reduces matrix-degrading lysosomal hydrolases and improves ultrastructural changes in the lungs. EGCG also exerts antifibrotic activity by suppressing the expression of TGF-β and the SCUBE3 gene. The EGCG compound inhibits the development of pulmonary fibrosis in empyema through antioxidant and antifibrotic activities by suppressing SCUBE3 and TGF-β gene expression.

Keywords: Empyema, Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG), Pulmonary Fibrosis, SCUBE 3 Gene, TGF-β.

Cite This Article: Riendra, M., Lipoeto, N.I., Rita, R.S., Basyar, M. 2024. Peran *Epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) dalam Menghambat Perkembangan Fibrosis Pleura, Ekspresi SCUBE3, dan *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β) pada Pasien Empiema: sebuah tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis* 15(1): 495-500. DOI: 10.15562/ism.v15i1.2001

ABSTRAK

Empiema pada paru dapat menyebabkan terjadinya fibrosis paru yang dapat menyebabkan restriksi pada pergerakan parenkim paru. *Epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) adalah senyawa polifenol paling aktif dalam daun gambir (*Uncaria gambir* Roxb) yang diketahui dapat menghambat terjadinya fibrosis paru akibat empiema. Tinjauan pustaka ini membahas mengenai peran EGCG dalam menghambat perkembangan fibrosis pleura pada pasien empiema. EGCG mencegah peningkatan pembentukan ROS yang diinduksi bleomisin, mengembalikan penurunan status antioksidan, dan meningkatkan aktivitas Nrf2. EGCG juga mengurangi penanda peradangan seperti tingkat

aktivitas NF-κB, TNFα, IL-1β dan MPO serta mengurangi tanda-tanda histologis peradangan dan cedera paru-paru. EGCG menurunkan kadar hidroksiprolin dan glikokonjugat, produk metabolisme kolagen, mengurangi hidrolase lisosom yang menurunkan matriks, dan memperbaiki perubahan ultrastruktur di paru-paru. EGCG juga melakukan aktivitas antifibrotik dengan menekan ekspresi TGF-β dan gen SCUBE3. Senyawa EGCG mampu menghambat perkembangan fibrosis paru pada empiema melalui aktivitas antioksidan dan antifibrotik dengan menekan ekspresi gen SCUBE3 dan TGF-β.

Kata kunci: Empiema, *Epigallocatechin-3-Gallate* (EGCG), Fibrosis Paru, Gen SCUBE 3, TGF-β.

Sitasi Artikel ini: Riendra, M., Lipoeto, N.I., Rita, R.S., Basyar, M. 2024. Peran *Epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) dalam Menghambat Perkembangan Fibrosis Pleura, Ekspresi SCUBE3, dan *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β) pada Pasien Empiema: sebuah tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis* 15(1): 495-500. DOI: 10.15562/ism.v15i1.2001

¹Mahasiswa Program Studi Ilmu Biomedik, Program Doktor, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia;

²Dosen Program Studi Ilmu Biomedik, Program Doktor, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia.

*Korespondensi:

Muhammad Riendra;
Mahasiswa Program Studi Ilmu Biomedik, Program Doktor, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia;
riendra.btkv@gmail.com

Diterima: 24-02-2024
Disetujui: 23-04-2024
Diterbitkan: 09-05-2024

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. Kejadian empiema di Amerika Serikat, hampir mencapai 32.000 kasus per tahunnya.¹ 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.²

Kejadian empiema dapat berkembang melalui berbagai proses. Empiema yang terjadi akibat proses inflamasi yang meningkatkan produksi cairan eksudat di rongga pleura. konsekuensi dari terjadinya proses inflamasi pada empiema adalah dapat terjadinya proses fibrosis yang dapat menyebabkan restriksi pada pergerakan parenkim paru. Pleural fibrosis merupakan suatu kondisi dimana terjadinya deposit yang berlebihan dari komponen matriks ekstrasel yang berujung pada kerusakan arsitektur dan disfungsi jaringan pleura.^{3,4}

Pada beberapa penelitian yang membahas proses terjadinya pleural fibrosis, diketahui bahwa TGF- β merupakan penginduksi paling poten dari pleural fibrosis. Proses ini terjadi melalui mekanisme yang dinamakan dengan *Mesothelial Mesenchymal Transition* (MMT) yaitu perubahan sel mesotelial pleura atau yang disebut juga dengan *Pleural Mesothelial Cells* (PMCs) menjadi sel punca mesenkimal. TGF- β 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- β -Smad2/3 diketahui berperan dalam beberapa penyakit fibrotik.⁵

Selain TGF- β , *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 juga diketahui berkaitan dengan proses fibrosis. 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.^{6,7}

Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) adalah senyawa polifenol paling aktif dalam daun gambir (*Uncaria gambir* Roxb) yang telah diteliti secara luas untuk meninjau aktivitas antioksidan, anti-proliferasi dan anti-neoplastik. Ada beberapa pertimbangan dasar dan klinis tentang sifat anti-neoplastik ekstrak *Uncaria gambir* Roxb dengan senyawa utamanya, EGCG, yang memodulasi beragam jalur transduksi sinyal yang menentukan dalam sel kanker. Penyelidikan sebelumnya telah merinci bahwa inkubasi sel tumor dengan ekstrak teh hijau dan EGCG mengarah pada penghambatan pensinyalan TGF- β pada berbagai jenis tumor; namun, tindakan mereka pada mekanisme EMT oleh TGF- β untuk menginduksi pleural fibrosis pada pasien empiema belum pernah dilakukan.⁸

Diketahui EGCG memiliki potensi dalam menghambat MMT melalui interaksinya dengan reseptor TGF- β (T β R-1). Hal ini mencegah fosforilasi dari TGF- β untuk menginduksi persinyalan smad 3. Kelompok lain telah melaporkan pengikatan katekin gallated ke sejumlah target protein termasuk protein kinase. Analisis biosifik 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.⁹

Berdasarkan temuan-temuan di atas dapat diketahui bahwa EGCG dapat menjadi suatu terapi potensial dalam menghambat fungsi dari SCUBE3 dan TGF- β yang selanjutnya kemungkinan mampu mengurangi resiko terjadinya pleural fibrosis pada pasien empiema.^{10,11}

Berdasarkan latar belakang tersebut pada tinjauan pustaka ini akan dibahas mengenai pengaruh pemberian *Epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) dalam menghambat perkembangan fibrosis pleura, ekspresi *Signal peptide, complement subcomponents C1r/C1s, Uegf, bone morphogenetic protein-3* and *epidermal growth factor-like domain protein 3* (SCUBE3) dan *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) pada pasien empiema.

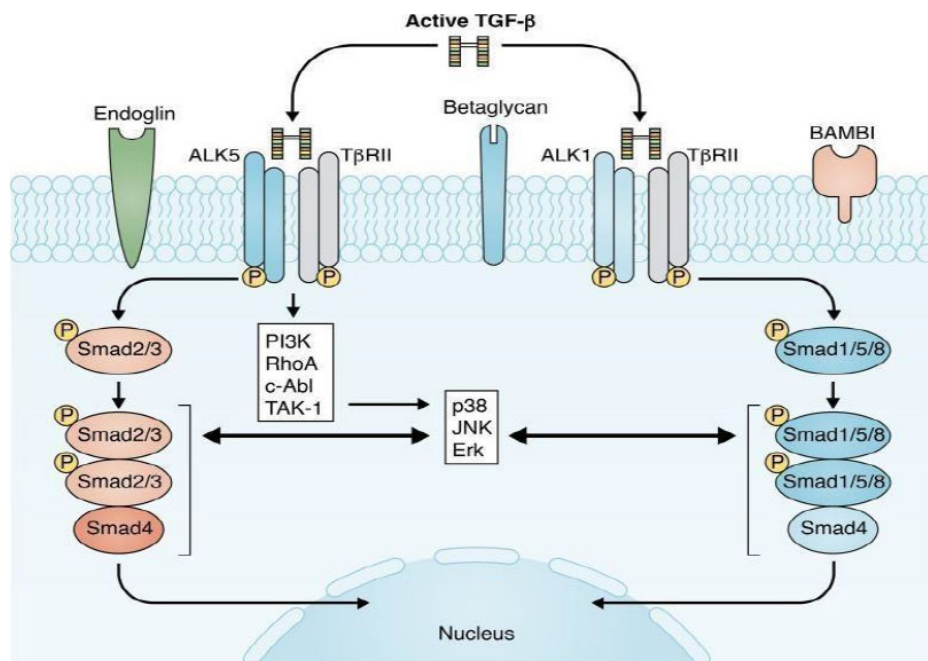
Patofisiologi Fibrosis Jaringan Paru

Fibrosis jaringan merupakan terjadinya deposisi suatu protein matriks ekstraseluler (ECM) yang berlebihan atau yang mengalami disregulasi. Pada beberapa jenis cedera jaringan akut, beberapa jaringan mempertahankan karakteristik struktur dasar organ melalui aktivasi jaringan fibrogenik. Pada organ dengan kapasitas regeneratif yang sangat rendah, seperti jantung, pembentukan jaringan parut fibrosa sangat penting untuk menjaga integritas struktural ketika sejumlah besar miokardium menjadi nekrotik. Di sisi lain, dalam jaringan yang dapat beregenerasi, pada saat terjadi cedera jaringan rekrutmen sel interstitial fibrogenik akan mengendapkan jaringan ECM yang mendukung migrasi, aktivasi, dan diferensiasi sel fibrotik. Proses ini dapat berkembang hingga ke kompartemen subpleura yang menimbulkan disfungsi paru, penurunan kualitas hidup, dan peningkatan mortalitas. Pleural fibrosis dapat terjadi akibat dari berbagai proses inflamasi seperti empiema, proses iritasi, pleuritis, paparan asbestos, hemothorax, dan obat-obatan. Pada jaringan ini, terjadi respons fibrogenik yang persisten, tidak teratur, atau terlalu aktif yang kemudian dapat mengganggu regenerasi dan dapat malah menyebabkan disfungsi organ baru karena sudah mengganggu arsitektur unit struktural organ.^{12,13} Pada beberapa penelitian mengenai mekanisme pleural fibrosis, diketahui bahwa TGF- β merupakan penginduksi paling poten dari MMT pada sel PMCs. TGF- β dapat meningkatkan transkripsi dari *Dedicator of Cytokines 2* (DOCK2) yang akhir-akhir ini diketahui memiliki peran sebagai mediator penting pada patogenesis pleural fibrosis.¹⁴

Pensinyalan Molekuler dalam Proses Fibrosis

Superfamili ligan Transforming growth factor- β (TGF- β), yang meliputi TGF- β s, protein morfogenetik tulang (BMPs), faktor pertumbuhan dan diferensiasi (GDF), Aktivin, dan Inhibin terkenal karena peran mereka dalam perkembangan dan pola embrionik, dan juga memiliki peran homeostasis penting dalam jaringan dewasa. Ligan superfamili TGF- β mengatur fungsi seluler melalui tujuh reseptor superfamili tipe I TGF- β (ALK [Activin like kinase]-1 hingga 7) dan lima reseptor superfamili tipe II TGF- β (T β RII, ActRII, ActRIIB, AMHRII, dan BMPRII). Reseptor superfamili TGF- β tipe I (RI) dan tipe II (RII) adalah serin/treonin kinase yang membentuk kompleks bersama-sama, dan pada ligan mengikat reseptor tipe II memfosforilasi reseptor tipe I untuk menginduksi pensinyalan hilir, termasuk jalur SMAD. SMAD adalah mediator utama dari respons pensinyalan intraseluler superfamili TGF- β , yang terakumulasi dalam inti untuk memfasilitasi pemrograman transkripsi. Pensinyalan superfamili TGF- β dapat terjadi melalui jalur pensinyalan SMAD2/3 atau SMAD1/5/8, keduanya diantar ke inti oleh SMAD4 (Gambar 1). Jalur yang diaktifkan bergantung pada reseptor yang terlibat, dengan reseptor BMP tipe I (ALK-1, 2, 3, 6) biasanya memberi sinyal melalui MAD1/5/8 dan reseptor Activin tipe I (ALK-4, 7) dan reseptor TGF- β (ALK-5) biasanya memberi sinyal melalui SMAD2/3. Selain itu, sebagai mekanisme umpan balik negatif, fungsi SMAD6 dan SMAD7 sebagai penghambat pensinyalan superfamili TGF- β .¹⁵

Jalur ini juga dapat memberi sinyal melalui jalur non-SMAD, termasuk ERK1/2, JNK, p38, PI3K/Akt, dan Cdc42, dengan crosstalk yang diketahui dalam banyak konteks fisiologis dan penyakit. TGF- β dapat memberi sinyal jalur *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK). Selain itu, TGF- β juga dapat mengaktifkan jalur phosphoinositide 3-kinase/Akt dan Rho GTPase dan bekerja sama dengan kaskade pensinyalan Wnt dan Notch. Dari banyaknya persinyalan pada TGF- β namun kaskade persinyalan ALK5/Smad3 diketahui yang paling bertanggung jawab atas aksi fibrogenik TGF- β s.¹⁶



Gambar 1. Jalur persinyalan TGF- β pada fibrosis jaringan.¹⁶

Gen SCUBE 3

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 pensinyalan peptida sub komplemen C1r/C1s, Uegf, *bone morphogenetic protein* -1 (BMP-1), dan *epidermal growth factor* (EGF) yang selanjutnya dapat dimanifestasikan melalui sekresi dari glikoprotein SCUBE3. Protein SCUBE3 dapat dibelah secara *in vitro* untuk melepaskan domain berulang seperti EGF dan komplemen terminal-C sub komponen domain C1r/C1s (CUBE). Hasil pembelahan ini dapat mengikat reseptor beta tipe II (T β R-II) yang merupakan salah reseptor dari TGF- β yang selanjutnya akan merangsang terjadinya perubahan sel mesotelial menjadi sel mesenkimal. 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 metalloproteinase-2 (MMP-2) dan (MMP- 9)). Protein SCUBE3 yang disekresikan oleh sel 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*.¹⁷

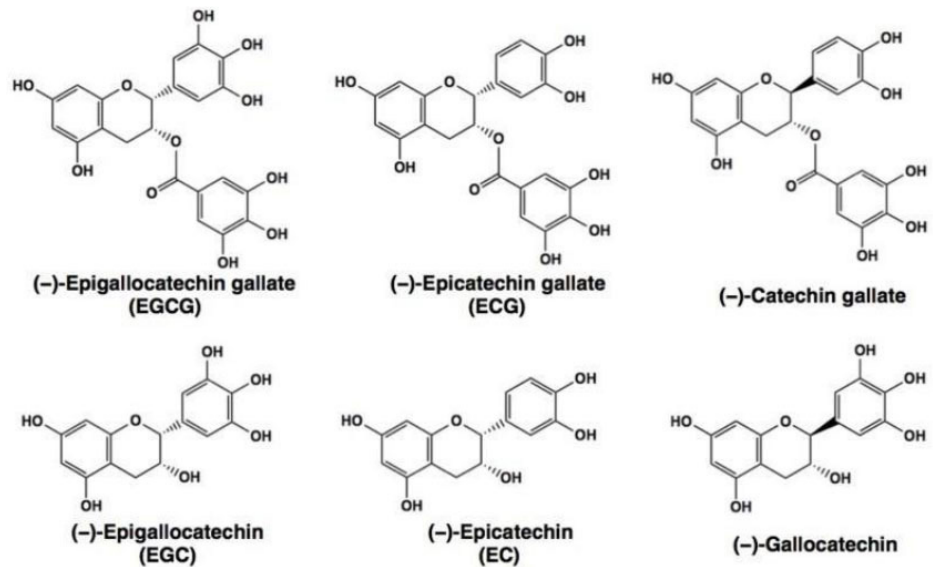
Penelitian yang berkembang mengenai peran SCUBE3 umumnya masih dalam perannya dalam kejadian kanker paru. Wu dkk. menemukan bahwa pengobatan SCUBE3 eksogen mendorong mobilitas dan invasi sel kanker paru-paru. Melalui domain C-terminal CUB, SCUBE3 berikatan dengan reseptor TGF- β tipe II dan kemudian menginduksi fosforilasi Smad2/3, meningkatkan aktivitas transkripsi Smad2/3 dan mengatur ekspresi gen target yang terlibat dalam MMT dan perkembangan kanker. Studi saat ini memperluas temuan tersebut dan penelitian ini menunjukkan bahwa sekresi SCUBE3 tinggi 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).^{7,17}

Penelitian yang dilakukan oleh Huo Q 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 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.⁶

Selain pada pasien kanker, Alfonso Fiorelli pada tahun 2016 juga menemukan bahwa kadar MMP-9 cairan pleura lebih tinggi pada pasien efusi parapneumonia empiema. Sedangkan kadar MMP-2 lebih tinggi pada pasien efusi tanpa empiema. Sehingga dapat disimpulkan bahwa rasio MMP-2/MMP-9 cairan pleura adalah penanda terbaik untuk membedakan efusi parapneumonia empiema dan yang tidak empiema. 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 dari sumber infeksi lainnya. 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. Akibat peningkatan ekspresi metalloproteinase-1, -8 dan -9 yang ditemukan pada pasien empiema, terdapat kemungkinan bahwa empiema menciptakan kondisi untuk dipecahnya SCUBE3 yang selanjutnya berpotensi menginduksi pleural fibrosis.¹⁸

SCUBE3 mengkodekan polipeptida asam amino 993, dan struktur domain proteinnya terdiri dari: peptida sinyal terminal-N, diikuti oleh salinan asam amino dari EGF (faktor pertumbuhan epidermal), tiga domain kaya sistein, dan protein pelengkap C1r / C1s, Uegf,



Gambar 2. Struktur kimia katekin, EGCG dan senyawa terkait.¹¹

dan Bmp1 (CUB) C-terminal domain. Wu BT dkk. mengungkapkan bahwa SCUBE3 sangat diekspresikan dalam jaringan dan sel osteoblas primer, tetapi rendah pada jaringan jantung dan sel vaskular.¹⁹ Protein SCUBE3 ekstraseluler mungkin memainkan peran penting dalam mengatur bioavailabilitas TGF- β . Selain itu, ekspresi SCUBE3 telah terbukti berhubungan erat dengan prognosis pasien. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa SCUBE3 terkait erat dengan invasi dan metastasis kanker paru-paru. Ini terutama memicu jalur TGF- β , dan kemudian mempromosikan transisi mesotelial- mesenkimal (EMT).²⁰

Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)

Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) telah terbukti memiliki efek menguntungkan pada banyak penyakit seperti kanker, sindrom metabolik, penyakit inflamasi, dan gangguan neurodegeneratif. *Epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) adalah senyawa polifenol paling aktif dalam teh hijau, yang telah diteliti secara luas untuk meninjau aktivitas antioksidan, anti-proliferasi dan anti-neoplastik.⁸

Begitu berada di dalam tubuh, katekin menjalani proses metabolisme di hati dan usus kecil serta usus besar. Pemrosesan ini menghasilkan konjugat glukoronida dan sulfat atau metil epikatekin. Bentuk EKG dan EGCG serta metabolit EC dan EGC dapat dideteksi dan diukur dalam plasma darah. Tidak ada bentuk EKG dan EGCG yang dapat dideteksi dalam urin,

hanya metabolit EC dan EGC. Katekin umumnya paling stabil dalam larutan pada kisaran pH 4-6. Diketahui bahwa albumin serum manusia bertindak sebagai penstabil, mengikat katekin dan kemudian mengangkutnya. Berbagai penelitian pada manusia menemukan bahwa konsentrasi puncak katekin dan metabolitnya terjadi dalam plasma darah antara 1,5 dan 2 jam setelah konsumsi dan dalam urin antara 4 dan 6 jam setelah konsumsi. Tingkat konsentrasi puncak ini dipengaruhi oleh metabolisme seseorang dan tentu saja oleh jumlah katekin yang dikonsumsi. Umumnya, kadar yang ditemukan dalam tubuh berbanding lurus dengan jumlah katekin yang dikonsumsi.²¹

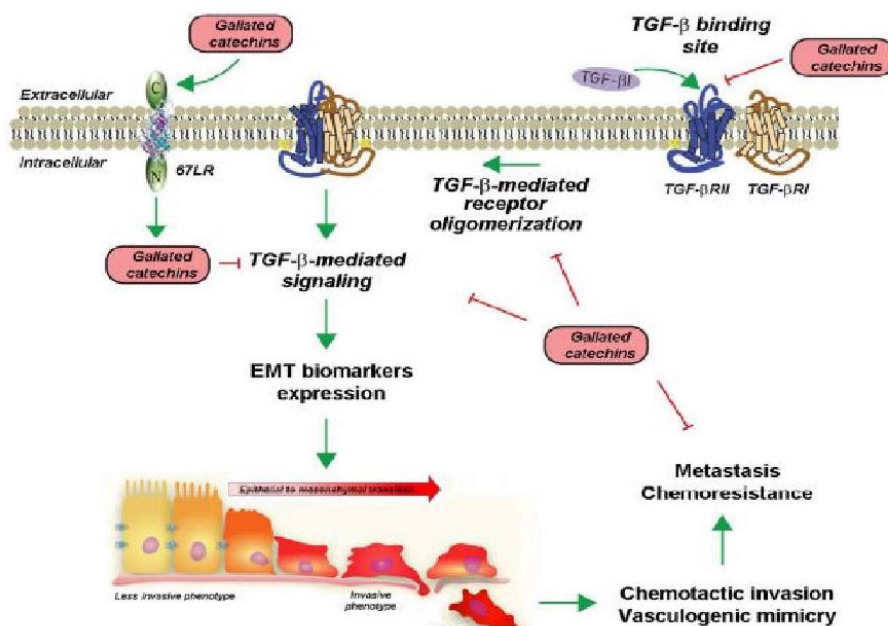
Pada penelitian Tsai dkk. menemukan bahwa perbandingan efek antiproliferasi molekul herbal, ditemukan bahwa EGCG 50 μ m memiliki kemampuan antiproliferasi efektif pada sel tanpa mempengaruhi kelangsungan hidup sel tersebut. Namun, memvariasikan proporsi EGCG juga dapat mempengaruhi distribusi katekin dan status oksidasi, inflamasi, dan apoptosis pada kompartemen jaringan yang berbeda (**Gambar 2**).¹¹

EGCG memiliki banyak manfaat terkait fibrosis paru. Fibrosis paru biasanya berkembang sebagai akibat dari peradangan kronis dan stres oksidatif, remodeling jaringan, dan proses perbaikan, yang menyebabkan pengendapan jaringan ikat yang berlebihan dan kerusakan arsitektur paru-paru normal. Perubahan ini diakibatkan oleh perubahan

beberapa jalur termasuk aktivasi NF- κ B dan mengakibatkan produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, dll.) dan enzim proteolitik seperti MMP atau adamalysins, penipisan sistem antioksidan Nrf2, aktivasi faktor pertumbuhan, peningkatan ekspresi faktor fibrogenik dan angiogenik yang mengakibatkan peningkatan produksi MMP, aktin otot polos (SMA) dan kolagen.²²

Efek EGCG diuji pada berbagai model hewan terhadap fibrosis paru. Misalnya, pada model fibrosis paru yang diinduksi bleomisin yang ditandai dengan peradangan awal dan fibrosis sekunder. Hasil tambahan dari model ini menunjukkan bahwa EGCG mencegah peningkatan pembentukan ROS yang diinduksi bleomisin, mengembalikan penurunan status antioksidan, dan meningkatkan aktivitas Nrf2. EGCG juga mengurangi penanda peradangan seperti tingkat aktivitas NF- κ B, TNF α , IL-1 β dan MPO serta mengurangi tanda-tanda histologis peradangan dan cedera paru-paru. Selain itu, EGCG menurunkan kadar hidroksiprolin dan glikokonjugat, produk metabolisme kolagen, mengurangi hidrolase lisosom yang menurunkan matriks, dan memperbaiki perubahan ultrastruktur di paru-paru. Eksperimen yang lebih baru yang dilakukan pada model fibrosis tikus menunjukkan bahwa EGCG menurunkan kadar MMP-2 dan MMP-9, menurunkan ekspresi TGF- β 1, Smads, dan α -SMA, dan efek anti-fibrotik yang disebutkan juga menurun. divalidasi secara *in vitro*. Sinyal TGF- β 1 dan aktivasi pergantian kolagen I yang bergantung pada MMP oleh EGCG baru-baru ini telah ditunjukkan dalam kultur irisan paru dari eksplan pasien dengan fibrosis paru idiopatik yang menjalani transplantasi.¹¹

Efek menguntungkan dari EGCG juga telah ditunjukkan pada model hewan fibrosis paru lainnya. Pada fibrosis yang diinduksi, EGCG mengurangi angka kematian, memperbaiki perubahan histologis paru, menurunkan kadar serum TGF- β 1, IL-6, IL-10, dan TNF α , dan mengurangi deposisi kolagen dan proliferasi fibroblast. Pewarnaan Sirius merah disajikan sebagai metode penentuan kolagen dan dilakukan di area



Gambar 3. Gallated Catechin Menghambat Persinyalan yang diinduksi TGF- β .¹⁹

jaringan lokal. Ketika dilihat di bawah mikroskop cahaya terpolarisasi, kelompok kontrol menunjukkan peningkatan jumlah kolagen. Pewarnaan kuning/oranye yang kuat yang terlihat pada kelompok yang diobati dengan EGCG yang menandakan adanya perbaikan terhadap peningkatan kolagen.¹¹

EGCG juga dikenal dengan sebagai antioksidan. Sifat karsinogenesis terkait erat dengan spesies oksigen reaktif (ROS) yang menyebabkan kerusakan DNA dan mengaktifkan faktor nuklir- κ B (NF κ B) yang memodulasi ekspresi sitokin terkait kanker seperti faktor nekrosis tumor (TNF) α dan enzim seperti siklooksigenase (COX) dan matriks metalloproteinase (MMPs). EGCG dapat mengikat ROS dan akan menurunkan regulasi NF κ B sehingga menghasilkan sifat antikarsinogenik, anti-invasif, dan anti-metastatik. Penurunan regulasi TNF α melalui penekanan NF κ B akan menyebabkan efek anti kanker yang menunjukkan EGCG dapat menghambat pertumbuhan sel kanker paru-paru manusia. Penghambatan EGCG terhadap invasi dan metastasis sel kanker dapat dijelaskan oleh efek supresifnya terhadap aktivitas dan ekspresi gen MMP yang mendegradasi kolagen di membran basal. Limfoma sel B protein anti-apoptosis 2 (Bcl2) ditekan oleh EGCG melalui penurunan regulasi NF κ B, yang dapat menjelaskan

sifat EGCG yang menginduksi apoptosis dalam efek anti-karsinogeniknya. Tabuchi dkk. mempelajari interaksi EGCG dan reseptor transforming growth factor (TGF) β tipe II. Ketika sel dari COS-7 yang mengekspresikan TGF- β tipe II diperiksa dengan EGCG-AGC, TGF- β tipe II ditemukan dalam fraksi berikatan. Karena EGCG ditemukan menghambat ekspresi aktin sel otot polos α melalui jalur TGF β -Smad2/3, temuan ini menunjukkan peran anti-fibrotik untuk EGCG. Pengamatan bahwa TGF β dapat meningkatkan tumorigenitas dan penghambat persinyalan TGF β menimbulkan efek antitumor pada pasien.¹⁰

Diketahui bahwa EGCG mempunyai potensi dalam menghambat MMT melalui interaksinya dengan reseptor TGF- β (T β R-II). Hal ini mencegah fosforilasi dari TGF- β untuk menginduksi persinyalan 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.⁹

Dalam hal ikatan dengan TGF- β R1, EGCG juga dapat mengikat Luteolin Terkait struktur flavonoid, melalui pembentukan

ikatan hidrogen dengan Glu-245, Lys-232, Asp-351, Ser-280, Ser-287, dan Ala-230 dari TGF- β R. Akhirnya, pengikatan EGCG ke TGF- β R2 juga baru-baru ini disimpulkan melalui imunopresipitasi dan pendekatan kromatografi afinitas. Ini membuka kemungkinan yang menarik bahwa, EGCG dapat berperan sebagai pelengkap untuk mengubah aktivitas kinase yang terkait dengan pensinyalan yang dimediasi TGF- β melalui interferensi dengan hetero-oligomerisasi antara TGF- β R1 dan TGF- β R2 pada permukaan sel. Efek supresif tersebut diyakini telah terjadi melalui perubahan lipid membran dan penghambatan selanjutnya dari dimerisasi proses (Gambar 3).¹⁹

Penelitian lain juga menemukan bahwa EGCG pada peradangan saluran napas 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- β 1 sehingga memberikan dasar teoritis untuk penelitian dan pengembangan obat baru untuk pengobatan klinis.²³

SIMPULAN

Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) adalah senyawa polifenol paling aktif dalam teh hijau, yang telah diteliti secara luas untuk meninjau aktivitas antioksidan, anti-proliferasi dan anti-neoplastik. EGCG memiliki banyak manfaat terkait fibrosis paru. EGCG mencegah peningkatan pembentukan ROS yang diinduksi bleomisin, mengembalikan penurunan status antioksidan, dan meningkatkan aktivitas Nrf2. EGCG juga mengurangi penanda peradangan seperti tingkat aktivitas NF- κ B, TNF α , IL-1 β dan MPO serta mengurangi tanda-tanda histologis peradangan dan cedera paru-paru. EGCG menurunkan kadar hidroksiprolin dan glikokonjugat, produk metabolisme kolagen, mengurangi hidrolase lisosom yang menurunkan matriks, dan memperbaiki perubahan ultrastruktur di paru-paru. EGCG juga melakukan aktivitas antifibrotik dengan menekan ekspresi TGF- β dan gen SCUBE3.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam penyusunan tinjauan pustaka ini.

KELAYAKAN ETIK

Penulisan tinjauan pustaka ini tidak memerlukan kelayakan etik.

PENDANAAN

Pembuatan tinjauan pustaka ini tidak mendapatkan pendanaan dari pihak lain atau pihak ketiga.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama mulai dari pemilihan ide, proses pemilihan dan kurasi literatur, hingga penyusunan tinjauan pustaka.

DAFTAR PUSTAKA

- Bostock IC, Sheikh F, Millington TM, Finley DJ, Phillips JD. Contemporary outcomes of surgical management of complex thoracic infections., *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(9):5421–5427.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). Panduan Umum Penyakit Paru dan Pernafasan. Bidang Jaminan Kesehatan Kesehatan dan Perumahsakitan - Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2021.
- Bobbio A, Bouam S, Frenkiel J, Zarca K, Fournel L, Canny E, et al. Epidemiology and prognostic factors of pleural empyema, *Thorax BMJ*. 2021;76 (11):1117–1123.
- Feller-Kopman, D, Light R. Pleural Disease., *The New England Journal of Medicine United States*. 2018;378 (8):740–751.
- Khalil H, Kanisicak O, Prasad V, Correll RN, Fu X, Schips T, et al. Fibroblast-specific TGF- β - Smad2/3 signaling underlies cardiac fibrosis., *The Journal of Clinical Investigation*. 2017;127(10):3770–3783.
- Huo Q, He X, Li Z, Yang F, He S, Shao L, Xie N, et al. SCUBE3 serves as an independent poor prognostic factor in breast cancer., *Cancer Cell International*. 2021;21(1):268.
- Lin YC, Sahoo BK, Gau SS, Yang RB. The biology of SCUBE. *J Biomed Sci*. 2023;30(1):1–45.
- Panji M, Behmard V, Zare Z, Malekpour M, Nejablrigari H, Yavari S, et al. Suppressing effects of green tea extract and Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) on TGF- β - induced Epithelial-to-mesenchymal transition via ROS/Smad signaling in human cervical cancer cells, *Gene. patient-level data, Annals of Internal Medicine*. 2021;135 (2):73–87.
- Sicard AA, Suarez NG, Cappadocia L, Annabi B. Functional targeting of the TGF- β R1 kinase domain and downstream signaling: A role for the galloyl moiety of green tea-derived catechins in ES-2 ovarian clear cell carcinoma, *Journal of Nutritional Biochemistry Elsevier Inc*. 2021;87(1):108518.
- Tabuchi M, Hayakawa S, Honda E, Ooshima K, Itoh T, Yoshida K, et al. Epigallocatechin-3-gallate suppresses transforming growth factor-beta signaling by interacting with the transforming growth factor-beta type II receptor. *World J Exp Med*. 2013;3(1):100–107.
- Tsai MJ, Chang WA, Liao SH, Chang KF, Sheu CC, Kuo PL. The effects of epigallocatechin gallate (EGCG) on pulmonary fibroblasts of idiopathic pulmonary fibrosis (Ipf)—a next-generation sequencing and bioinformatic approach. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(8):1958.
- Batra H, Antony VB. Pleural mesothelial cells in pleural and lung diseases., *Journal of Thoracic Disease*. 2015;7(6):964–980.
- Herawati S, Kandari Y, Mulyantari NK, Prabawa PY. Correlation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio with Interleukin-10 in Diagnosis and Monitoring of Coronavirus Disease-19 Patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2022;10(B):63–66.
- Cui H, Liu G. DOCK-t(w)o Pleural Fibrosis, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2022;66(2):117–119.
- Dituri F, Cossu C, Mancarella S, Giannelli G. The interactivity between TGF β and BMP signaling in organogenesis, fibrosis, and cancer. *Cells*. 2019;8(10):1130.
- Pawlak JB, Blobel GC. TGF- β superfamily co-receptors in cancer. *Developmental Dynamics*. 2022;251(1):117–143.
- Tu CF, Tsao KC, Lee SJ, Yang RB. SCUBE3 (signal peptide- CUB-EGF domain-containing protein 3) modulates fibroblast growth factor signaling during fast muscle development. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(27):18928–18942.
- Fiorelli A, Ricci S, Feola A, Mazzella A, D'Angelo L, Santini M, et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in diagnosis of pleural effusion of malignant origin. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22(4):411–418.
- Wu YT, Chen L, Tan ZB, Fan HJ, Xie LP, Zhang W, et al. Luteolin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration by inhibiting TGFBR1 signaling, *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9(SEP):1–11.
- Yang F, Chen S, He S, Huo Q, Hu Y, Xie N. YB-1 interplays with ER α to regulate the stemness and differentiation of ER-positive breast cancer stem cells, *Theranostics Ivyspring International Publisher*. 2020;10(8):3816.
- Reygaert WC. Green tea catechins: Their use in treating and preventing infectious diseases. *Biomed Res Int*. 2018;1(1):1–9.
- Mokra D, Adamcakova J, Mokry J. Green tea polyphenol (-)- Epigallocatechin-3-Gallate (egcg): a time for a new player in the treatment of respiratory diseases? *Antioxidants*. 2022;11(8):1566.
- Li T, Zhao N, Lu J, Zhu Q, Liu X, Hao F, et al. Epigallocatechin gallate (EGCG) suppresses epithelial-Mesenchymal transition (EMT) and invasion in anaplastic thyroid carcinoma cells through blocking of TGF- β 1/Smad signaling pathways, *Bioengineered Taylor & Francis*. 2019;10(1):282.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution