

**HUBUNGAN PENANDA BIOKIMIA (PH, LDH DAN GLUKOSA)
CAIRAN PLEURA, IL-8 DAN TGF β 1 SERUM PLASMA
TERHADAP KEBERHASILAN TINDAKAN PLEURODESIS
BLEOMYCIN PADA PASIEN EFUSI PLEURA GANAS
DI RSUD JENDRAL AHMAD YANI METRO
TAHUN 2023-2024**

TESIS

Oleh

Fitriyah

2128031012



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PULMONOLOGI DAN ILMU KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG**

2025

**HUBUNGAN PENANDA BIOKIMIA (PH, LDH DAN GLUKOSA)
CAIRAN PLEURA, IL-8 DAN TGF β 1 SERUM PLASMA
TERHADAP KEBERHASILAN TINDAKAN PLEURODESIS
BLEOMYCIN PADA PASIEN EFUSI PLEURA GANAS
DI RSUD JENDRAL AHMAD YANI METRO
TAHUN 2023-2024**

**Oleh
Fitriyah**

**TESIS
Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
DOKTER SPESIALIS PARU**

**Pada
Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Ilmu
Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG**

2025

ABSTRACT

"THE RELATIONSHIP BETWEEN BIOCHEMICAL MARKERS (PH, LDH, AND GLUCOSE) OF PLEURAL FLUID, SERUM PLASMA IL-8 AND TGF-B1 LEVELS, AND THE SUCCESS OF BLEOMYCIN PLEURODESIS IN PATIENTS WITH MALIGNANT PLEURAL EFFUSION AT AHMAD YANI GENERAL HOSPITAL METRO IN 2023–2024"

By

Fitriyah

Malignant pleural effusion (MPE) is a common complication in cancer patients and significantly reduces their quality of life. Pleurodesis is a widely used palliative treatment, but its failure rate remains high. This study aimed to determine the relationship between pleural fluid biochemical markers (pH, glucose, LDH), serum IL-8 and TGF- β 1 levels, and the success of pleurodesis in patients with adenocarcinoma-associated MPE. This was a retrospective observational analytic study involving 32 MPE patients who underwent pleurodesis at Dr. Jenderal Ahmad Yani Regional Hospital, Metro, between January 2023 and May 2024. Patients were categorized based on pleurodesis response into complete response (CR), partial response (PR), and failure. The overall pleurodesis success rate (CR + PR) was 75%, with CR at 31.25%, PR at 43.75%, and failure at 25%.

Pleurodesis success was significantly associated with sex ($p = 0.042$) and smoking status ($p = 0.027$). The mean pleural fluid pH was 7.5 in the CR group, 7.4 in PR, and 6.9 in the failure group ($p < 0.001$). Mean pleural glucose levels were 96.9 mg/dL in CR, 67.6 mg/dL in PR, and 39.4 mg/dL in the failure group ($p = 0.001$). LDH levels showed no significant association ($p = 0.255$). The mean increase in serum IL-8 (post-pre pleurodesis) was 103.6 pg/mL in CR, 77.8 pg/mL in PR, and -30.8 pg/mL in the failure group ($p < 0.001$). This study concludes that pleural fluid pH, glucose, and increased serum IL-8 levels are significantly associated with pleurodesis success. These biomarkers have potential as predictive tools to guide pleurodesis outcomes in patients with malignant pleural effusion.

Keywords: malignant pleural effusion, pleurodesis, pH, glucose, IL-8, TGF- β 1

ABSTRAK

HUBUNGAN KADAR PENANDA BIOKIMIA (PH, LDH DAN GLUKOSA) CAIRAN PLEURA, IL-8 DAN TGF β 1 SERUM PLASMA TERHADAP KEBERHASILAN TINDAKAN PLEURODESIS BLEOMYCIN PADA PASIEN EFUSI PLEURA GANAS DI RSUD JENDERAL AHMAD YANI METRO TAHUN 2023-2024

Oleh

Fitriyah

Efusi pleura ganas (EPG) merupakan komplikasi yang sering ditemukan pada pasien kanker dan menurunkan kualitas hidup secara signifikan. Pleurodesis menjadi pilihan terapi paliatif utama, namun angka kegagalan prosedur ini masih tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara penanda biokimia cairan pleura (pH, glukosa, LDH), kadar IL-8 dan TGF- β 1 serum terhadap keberhasilan pleurodesis pada pasien EPG adenokarsinoma. Penelitian dilakukan secara observasional analitik retrospektif pada 32 pasien EPG yang menjalani pleurodesis di RSUD Jenderal Ahmad Yani Metro selama Januari 2023–Mei 2024. Pasien dikelompokkan berdasarkan hasil pleurodesis menjadi complete response (CR), partial response (PR), dan gagal.

Keberhasilan pleurodesis (CR + PR) sebesar 75%, dengan proporsi CR 31,25%, PR 43,75%, dan gagal 25%. Keberhasilan pleurodesis berhubungan signifikan dengan jenis kelamin ($p = 0,042$) dan status merokok ($p = 0,027$). Rerata pH cairan pleura pada kelompok CR adalah 7,5; PR 7,4; dan gagal 6,9 ($p < 0,001$). Rerata kadar glukosa cairan pleura kelompok CR adalah 96,9 mg/dl; PR 67,6 mg/dl; dan gagal 39,4 mg/dl ($p = 0,001$). Tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar LDH cairan pleura dengan keberhasilan pleurodesis ($p = 0,255$). Rerata peningkatan kadar IL-8 serum (post-pre) pada kelompok CR adalah 103,6 pg/mL, PR 77,8 pg/mL, dan gagal -30,8 pg/mL dengan nilai $p < 0,001$. Penelitian ini menunjukkan bahwa pH dan glukosa cairan pleura serta peningkatan kadar IL-8 serum berhubungan bermakna dengan keberhasilan tindakan pleurodesis. Biomarker ini berpotensi sebagai prediktor keberhasilan pleurodesis pada pasien efusi pleura ganas.

Kata kunci : efusi pleura ganas, pleurodesis, pH, glukosa, IL-8, TGF- β 1.

Judul Tesis

: **HUBUNGAN KADAR PENANDA BIOKIMIA
(PH, LDH DAN GLUKOSA) CAIRAN PLEURA,
IL-8 DAN TGF β 1 SERUM PLASMA
TERHADAP KEBERHASILAN TINDAKAN
PLEURODESIS BLEOMYCIN PADA PASIEN
EFUSI PLEURA GANAS DI RSUD JENDERAL
AHMAD YANI METRO TAHUN 2023-2024**

Nama Mahasiswa

: **Fitriyah**

NPM

: 2128031012

Program Studi

: Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Pulmonologi Dan Ilmu Kedokteran Respirasi

Fakultas

: Kedokteran

MENYETUJUI

Komisi Pembimbing

Pembimbing 1

Pembimbing 2

dr. Fransisca TY Sinaga, M.Kes Sp.P(K), FISR
NIP. 197906022024212003

dr. Achmad Gozali, Sp.P(K), FISR
NIP. 198811282023211003

Pembimbing 3

Dr. dr. Hidayat, Sp.PK, Subs.P.I(K), M.Kes
NIP. 197210082002121003

Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Dr. dr. Retno Ariza S.Soemarwoto, Sp.P(K), FCCP., FISR
NIP. 19670324 201503 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : dr. Fransisca TY Sinaga, M.Kes Sp.P(K), FISR

Wakil Ketua : dr. Achmad Gozali., Sp.P(K), FISR

Sekretaris : Dr. dr. Hidayat, Sp.PK, Subs.P.I(K), M.Kes

Anggota : Dr. dr. Retno Ariza S., Sp.P(K), FCCP., FISR

Anggota : dr. M. Junus Didiek H., SP.P(K), FISR

Anggota : dr. Andreas Infianto, MM., CHAE, Sp.P(K), FISR

Anggota : dr. Apri Lyanda Sp.P(K), M.Kes., FISR

Anggota : dr. Diyan Ekawati., Sp.P(K), FAPSR., FISR

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP. 19760120 200312 2 001

3. Direktur Pascasarjana Universitas Lampung

Prof. Dr. Ir. Murhadi, M.Si
NIP. 19640326 198902 1 001

Tanggal Lulus Ujian : 06 Agustus 2025

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

1. Tesis dengan judul “HUBUNGAN KADAR PENANDA BIOKIMIA (PH, GLUKOSA, LDH) CAIRAN PLEURA, IL-8 DAN TGF- β 1 SERUM PLASMA TERHADAP KEBERHASILAN PLEURODESIS BLEOMYCIN PADA PASIEN EFUSI PLEURA GANAS DI RSUD JENDRAL AHMAD YANI METRO 2023-2024” adalah hasil karya sendiri dan menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis ini disusun berdasarkan hasil penelitian, pemikiran dan pemaparan dari penulis sendiri dan tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Lampung. Jika terdapat karya orang lain, penulis akan mencantumkan sumber secara jelas.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan tidak benar dalam pernyataan ini, saya akan bertanggungjawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang diberikan oleh Universitas Lampung kepada saya

Bandar Lampung, Agustus 2025

Yang membuat pernyataan,


Fitriyah



RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir di Palembang pada 30 Mei 1986, sebagai anak kedua dari empat bersaudara, putri pasangan Alwie Muhammad Shahab dan Anisah Abubakar Alkaff.

Riwayat pendidikan penulis dimulai dari Sekolah Dasar di SN Negeri 265 Palembang, Sumatera Selatan, yang diselesaikan tahun 1998. Pendidikan menengah Pertama di SLTP Negeri 29 Palembang dan lulus tahun 2001, kemudian melanjutkan ke SMA Negeri 5 Palembang dan menyelesaikannya pada tahun 2004.

Pada tahun 2005, penulis melanjutkan studi kedokteran di Fakultas Kedokteran Sultan Agung Semarang dan meraih gelar dokter pada tahun 2009. Pendidikan profesi dokter diselesaikan pada tahun 2010.

Pada tahun 2022, penulis resmi menjadi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi di Universitas Lampung. Selama menjalani pendidikan ini, penulis aktif menulis dan menerbitkan berbagai artikel ilmiah baik jurnal ilmiah dan internasional. Penulis juga mempresentasikan hasil tulisannya di forum internasional APSR di Singapore tahun 2023, serta dalam pertemuan nasional Konker PDPI XVII di Lampung tahun 2023.

PERSEMBAHAN

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT. Dengan penuh kerendahan hati, karya ini penulis persembahkan kepada:

Ayahanda tercinta **Alwie Muhammad Shahab** dan Ibunda tersayang **Anisah Abubakar Alkaff**, yang dengan doa, kasih sayang, serta teladan hidupnya menjadi cahaya penerang dalam setiap langkah perjalanan.

Suamiku tercinta **Husain Kamal Bachsin**, yang selalu hadir memberikan dukungan, kesabaran, dan semangat tanpa lelah dalam setiap perjuangan.

Para guru, pembimbing, dan rekan seperjuangan di Program Studi Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang dengan ketulusan, semangat dan bimbingannya turut mewarnai proses pembelajaran ini.

Para pasien dan subjek penelitian yang telah menjadi bagian berharga dari perjalanan ilmiah ini.

Penulis menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada BKPSDM kota Palembang atas dukungan dan kepercayaannya sehingga penulis memperoleh kesempatan untuk pengembangan keilmuan ke jenjang yang lebih tinggi.

MOTTO

“Kesungguhan dan keikhlasan dalam berproses akan selalu menghadirkan makna, meski jalan yang ditempuh tidak selalu mudah”

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan penyusun kemudahan dalam menyelesaikan hasil penelitian ini dengan tepat waktu. Tidak lupa shalawat serta salam tercurah kepada Nabi Muhammad SAW yang syafa'atnya kita nantikan kelak.

Penyusun mengucapkan syukur kepada Allah SWT atas limpahan nikmat sehat yang telah diberikan, sehingga proposal penelitian dengan judul “Hubungan kadar penanda biokimia (pH, LDH dan glukosa), IL-8 dan TGF β 1 serum plasma terhadap keberhasilan tindakan pleurodesis pada pasien efusi pleura ganas di RSUD Jendral Ahmad Yani Metro tahun 2023-2024” ini dapat diselesaikan. Proposal ini disusun sebagai salah satu syarat dalam penyelesaian Pendidikan pada Program Studi PPDS Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., IPM, selaku Rektor Universitas Lampung
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
3. Dr. dr. Retno Ariza, Sp.P(K), FCCP, FISR, selaku Ketua Program Studi PPDS Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
4. dr. Apri Lyanda Sp.P(K), M.Kes., FISR, selaku Pembimbing Akademik yang telah bersedia meluangkan waktu dan kesediaannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran serta nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian proposal penelitian ini.

5. dr. Fransisca TY Sinaga, Sp.P(K), M.Kes., FISR, sebagai pembimbing pertama yang telah bersedia meluangkan waktu dan kesediaannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran serta nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian proposal penelitian ini.
6. dr. Achmad Gozali, Sp.P(K), FISR, sebagai pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu dan kesediaannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran serta nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian proposal penelitian ini.
7. Dr. dr. Hidayat, Sp.PK, M.Kes., Subsp. P.I (K) sebagai pembimbing ketiga yang telah bersedia meluangkan waktu dan kesediaannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran serta nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian proposal penelitian ini.
8. Seluruh pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan masukan, ilmu, kritik, saran dan nasihat bermanfaat dalam penyelesaian tesis ini;
9. Seluruh staf dosen dan pengajar PSPDS Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unila atas ilmu yang telah diberikan kepada penulis untuk menambah wawasan yang menjadi landasan untuk menyelesaikan penyusunan tesis ini.
10. Keluarga besar saya yang telah memberikan doa, harapan dan motivasi
11. Teman-teman seperjuangan Angkatan kedua PPDS Paru FK Unila 2021 yang telah membantu dan saling memberikan semangat.
12. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan Namanya satu persatu yang telah memberikan bantuan dan semangat selama kuliah dan dalam penulisan tesis.

Akhir kata, Penulis menyadari bahwa proposal tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Akan tetapi, semoga proposal tesis ini dapat bermanfaat dan berguna bagi kita semua.

Bandar Lampung, Agustus 2025
Penulis

Fitriyah

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR.....	iv
DAFTAR SINGKATAN.....	vi
 BAB I. PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Pertanyaan Penelitian.....	4
1.4 Tujuan Penelitian	5
1.5. Manfaat Penelitian	6
 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	 7
2.1 Efusi Pleura Ganas	7
2.2 Pleurodesis	30
2.3 Interleukin-8 (IL-8).....	52
2.4 <i>Transforming Growth Factor beta-1</i> (TGF- β 1).....	54
2.5 Kerangka Teori	57
2.6 Kerangka Konsep.....	59
2.7 Hipotesis	61
 BAB III. METODE PENELITIAN	 62
3.1 Desain Penelitian	62
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	62
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	63

3.4 Variabel Penelitian.....	64
3.5 Definisi Operasional	64
3.6 Alat dan Bahan Penelitian.....	66
3.7 Prosedur dan Alur Penelitian	67
3.8 Pengelolaan dan Analisis Data.....	71
3.9 Etika Penelitian	72
BAB IV. HASIL PENELITIAN.....	73
4.1 Karakteristik Responden	73
4.2 Analisis Univariat	76
4.3 Analisis Bivariat.....	83
BAB V. PEMBAHASAN	88
5.1 Karakteristik Responden	88
5.2 Hubungan Kadar Ph Cairan Pleura Terhadap Keberhasilan Pleurodesis	90
5.3 Hubungan Kadar Glukosa Cairan Pleura terhdap Keberhasilan Pleurodesis	91
5.4 Hubungan Kadar LDH Cairan Pleura terhadap Keberhasilan Pleurodesis	93
5.5 Hubungan Peningkatan Kadar IL-8 terhadap Keberhasilan Pleurodesis	94
5.6 Hubungan Peningkatan Kadar TGF- β 1 terhadap Keberhasilan Pleurodesis	96
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	99
6.1 Kesimpulan	99
6.2 Saran	101
DAFTAR PUSTAKA	102
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Mekanisme peningkatan cairan pada cavum pleura.....	10
Tabel 2.	Mekanisme penurunan cairan pada cavum pleura	11
Table 3.	Overview keganasan penyebab efusi pleura ganas	14
Tabel 4.	Pemilihan agen sklerosan	26
Tabel 5.	Mekanisme efusi pleura ganas	32
Tabel 6.	Indikasi pleurodesis.....	33
Tabel 7.	Kelebihan dan Kekurangan dilakukan tindakan pleurodesis menurut waktu pelaksanaan	34
Tabel 8.	Faktor prognosis yang berpengaruh terhadap tindakan pleurodesis...	34
Tabel 9.	Karakteristik agen sklerosis yang ideal	43
Tabel 10.	Definisi operasional variabel bebas dan variabel terikat.....	65
Tabel 11.	Distribusi karakteristik responden.....	73
Tabel 12.	Distribusi frekuensi usia, kadar penanda biokimia (pH, glukosa, LDH) cairan pleura, IL-8 dan TGF- β 1 plasma terhadap keberhasilan pleurodesis	75
Tabel 13.	Hubungan jenis kelamin, pekerjaan dan status merokok terhadap keberhasilan tindakan pleurodesis.....	83
Tabel 14.	Pengaruh kadar penanda biokimia (pH, Glukosa dan LDH) cairan pleura, IL-8 dan TGF- β 1 plasma terhadap keberhasilan pleurodesis.....	85
Tabel 15.	Analisis Besar Efek	86
Tabel 16.	Hubungan kadar perubahan IL-8 dan TGF- β 1 plasma terhadap keberhasilan tindakan pleurodesis pada pasien effusi pleura ganas di RSAY Tahun 2023 – 2024.....	87

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Anatomi Rongga Pleura.....	7
Gambar 2.	Susunan Mikroskopis Jaringan Pleura.....	8
Gambar 3.	Fisiologi cairan pleura	11
Gambar 4.	Skema perpindahan cairan pada cavum pleura.....	12
Gambar 5.	Alur diagnosis efusi pleura ganas	17
Gambar 6.	Efusi pleura masif pada gambaran foto toraks	18
Gambar 7.	Efusi pleura pada ultrasonografi	18
Gambar 8.	Ct scan thoraks dengan gambaran efusi pleura.....	19
Gambar 9.	Biomarker pada efusi pleura ganas.....	21
Gambar 10.	Penegakan diagnosis efusi pleura ganas	23
Gambar 11.	Jenis Jarum Abrams	23
Gambar 12.	Managemen efusi pleura keganasan	25
Gambar 13.	Peran peradangan pada mekanisme pleurodesis.....	37
Gambar 14.	Peran kaskade koagulasi dalam proses pleurodesis.....	39
Gambar 15.	Peran fibrinogeneis dan fibrolisis dalam proses pleurodesis	40
Gambar 16.	Peran angiogenesis dan angiostasis dalam proses pleurodesis	41
Gambar 17.	Proses kemotaksis sel Inflamasi	53
Gambar 18.	Kerangka Teori	58
Gambar 19.	Kerangka Konsep	59
Gambar 20.	Alur Penelitian	70
Gambar 21.	Boxplot distribusi pH cairan pleura	76
Gambar 22.	Boxplot distribusi kadar glukosa cairan pleura	77
Gambar 23.	Boxplot distribusi kadar LDH cairan pleura.....	78
Gambar 24.	Boxplot distribusi kadar IL-8 plasma pre pleurodesis	78
Gambar 25.	Boxplot distribusi kadar IL-8 plasma post pleurodesis	79

Gambar 26. Boxplot distribusi selisih kadar IL-8 plasma	80
Gambar 27. Boxplot distribusi kadar pre TGF- β 1	81
Gambar 28. Boxplot sitribusi kadar post TGF- β 1	81
Gambar 29. Boxplot distribusi selisish kadar TGF- β 1	82

DAFTAR SINGKATAN

EPG	: Efusi Pleura Ganas
ATS	: <i>American Thoracic Society</i>
BTS	: <i>British Thoracic Society</i>
IPC	: <i>Indwelling Pleural Chateter</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
ADA	: <i>Adenosin deaminase</i>
LDH	: Laktat dehidrogenase
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
IL-6	: Interleukin-6
TNF- α	: <i>Tumor Necrosing Factor -α</i>
IL-8	: Interleukin-8
IL-2	: Interleukin-2
TGF- β 1	: <i>Tumor Growth Factor -β1</i>
PDPI	: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
SVCS	: Sindroma Vena Cava Superior
PA	: Posteroanterio
CEA	: <i>Carcinoembrionic Antigen</i>
CA 125	: <i>Cancer Antigen 125</i>
CA 15-3	: <i>Cancer Antigen 15-3</i>
TTF-1	: <i>Thiroid transkription Factor-1</i>
LIFE	: <i>Light Imaging Fluorescene Endoscopy</i>
KPKBSK	: Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil
NK	: <i>Natural Killer</i>
bFGF	: <i>basic Fibroblast Growth Factor</i>
VATS	: <i>Video-Assisted Thoracoscopic Surgery</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>

PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
tPA	: <i>Tissue Plasminogen Activator</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
HGF	: <i>Hepatocyte Growth Factor</i>
PMCs	: <i>Pleural Mesothelial Cells</i>
FGF-2	: <i>Fibroblast Growth Factor-2</i>
CR	: <i>Complete Response</i>
PR	: <i>Partial Response</i>
TF	: <i>Treatment Failures</i>
PPOK	: <i>Penyakit Paru Obstruktif Kronik</i>
MGSA	: <i>Melanoma Growth Stimulatory Activity</i>
MIP-1	: <i>Macrophage Inflammatory Protein</i>
NAP-2	: <i>Neutrophil Activating Protein-2</i>
TGF- α	: <i>Transforming Growth Factor alpha</i>
LAP	: <i>Latency Associated Peptide</i>
SLC	: <i>Small Latent Complex</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Efusi pleura ganas (EPG) didefinisikan sebagai akumulasi cairan melebihi volume normal dan berhubungan dengan keganasan yang dibuktikan dengan penemuan sel ganas pada pemeriksaan sitologi cairan pleura atau biopsi pleura. Insidensi EPG 660 per juta populasi, yang mengakibatkan secara global lebih dari 1 juta penduduk yang terdampak akibat EPG dan mengakibatkan peningkatan beban perawatan. Di Amerika Serikat lebih dari 125.000 pasien rawat inap pertahun diakibatkan oleh EPG, dengan kematian pasien 12% dan biaya perawatan lebih dari 5 miliar dollar pertahun (Dipper *et al.*, 2020). Efusi pleura ganas sering terjadi pada kasus kanker dan merupakan salah satu faktor penyulit dalam tatalaksana kanker (Bibby *et al.*, 2018). Data dari rekam medik pasien rawat inap di RSUD dr. Soetomo Surabaya periode Januari 2012-Desember 2012 ditemukan 214 kasus EPG (Marhana and Handoko, 2019). Angka kejadian EPG diperkirakan lebih dari 15% pada seluruh penderita penyakit keganasan dan diperkirakan akan terus bertambah seiring dengan peningkatan insidensi global penderita kanker (Bibby *et al.*, 2018).

Sebagian besar keganasan dapat menimbulkan efusi pleura ganas (EPG), dengan hampir sepertiga kasus disebabkan oleh kanker paru. Penyebab lain yang cukup sering adalah kanker payudara dan keganasan hematologi, terutama limfoma (Dipper *et al.*, 2020; Syahrudin, Hudoyo, & Arief, 2009). Efusi pleura ganas merupakan masalah kesehatan yang kompleks bagi klinisi karena memiliki median harapan hidup yang singkat, tingkat kekambuhan yang tinggi, serta progresivitas yang cepat sehingga menyulitkan penatalaksanaan.

American Thoracic Society (ATS) dan British Thoracic Society (BTS) merekomendasikan pleurodesis dan pemasangan *Indwelling Pleural Catheter* (IPC) sebagai terapi paliatif pada pasien EPG berulang yang mengalami sesak napas dengan perkiraan prognosis lebih dari satu bulan (Dipper *et al.*, 2020).

Meskipun pleurodesis menjadi pilihan terapi pada pasien dengan EPG, tetapi komplikasi serius seperti *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) bisa terjadi, selain itu angka kegagalan pleurodesis masih cukup tinggi yaitu 10-40% oleh karena itu penilaian prediktor keberhasilan pleurodesis sangat diperlukan (Shehata, Sileem and El-Fakharany, 2015). Penelitian mengenai prediktor keberhasilan pleurodesis telah banyak dilakukan seperti penelitian Psathekis dkk menjelaskan terdapat hubungan kadar D-dimer dan netrofil cairan pleura terhadap keberhasilan pleurodesis (Psathakis *et al.*, 2006). Beberapa penelitian juga menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara pH cairan pleura terhadap keberhasilan pleurodesis. Penelitian Yildirim dkk, menunjukkan hubungan yang signifikan antara level *Adenosin Deaminase* (ADA) terhadap keberhasilan pleurodesis (p value $<0,001$) (Shehata, Sileem and El-Fakharany, 2015).

Samah dkk. menunjukkan hubungan yang signifikan antara CRP, LDH dan pH cairan pleura pada penderita EPG dengan signifikansi masing-masing (p value $p <0,05$, $p <0,001$ dan $p <0,23$) (Shehata, Sileem and El-Fakharany, 2015). Sistemik review tahun 2020 mengenai intervensi dalam penanganan efusi pleura ganas menyebutkan bahwa manajemen tatalaksana EPG terdiri dari pemasangan IPC dan pleurodesis, dengan hasil IPC tanpa disertai dengan drainase harian memiliki efektivitas yang lebih rendah dibandingkan dengan pleurodesis dengan nilai OR 7,60; Cr-I 2,96 -20.47; 95% Cr-I 13-21, pemasangan IPC yang dikombinasi dengan pleurodesis dapat menurunkan angka kegagalan tindakan pleurodesis (Dipper *et al.*, 2020).

Penelitian terbaru mulai mengeksplorasi peran biomarker biokimia dan imunologi sebagai prediktor keberhasilan pleurodesis. sel mesotel pleura

diketahui merupakan target utama agent sklerosan dan berperan penting dalam proses pleurodesis melalui sekresi mediator inflamasi seperti sitokin, kemokin dan *growth factor*. Studi eksperimental oleh Hojski et al. menunjukkan bahwa reaksi akut pleurodesis ditandai dengan peningkatan kadar mediator inflamasi seperti VEGF, IL-6 dan TNF- α (Hojski, Leitgeb dan Crnjac, 2015). Selain itu, IL-8 merupakan suatu sitokin proinflamasi yang disekresikan oleh berbagai sel termasuk sel mesotel, telah dikaitkan dengan respons inflamasi lokal dan pembentukan jaringan fibrotik di rongga pleura. Penelitian menunjukkan bahwa kadar IL-8 yang lebih tinggi berperan dalam memperkuat proses inflamasi yang diperlukan untuk keberhasilan pleurodesis. demikian pula, *transforming growth factor beta 1* (TGF- β 1) merupakan sitokin yang terlibat dalam diferensiasi fibroblas dan pembentukan kolagen, berperan dalam proses fibrosis pleura setelah pemberian agen sklerosan (Montes-Worboys A, 2010).

Penelitian mengenai hubungan antara biomarker cairan pleura seperti pH, glukosa dan LDH, serta biomarker serum seperti IL-8 dan TGF- β 1, terhadap keberhasilan pleurodesis, saat ini masih berkembang dan hasilnya belum konsisten. Beberapa studi menunjukkan terdapat korelasi antara kadar biomarker tersebut dengan keberhasilan pleurodesis, sementara studi lain belum terdapat hubungan signifikan. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk menentukan nilai prediktif dari biomarker-biokimia tersebut secara pasti, sehingga dapat membantu dalam signifikasi pasien dan pengambilan keputusan terapeutik yang lebih tepat.

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan antara penanda biokimia (pH, LDH dan glukosa) cairan pleura serta kadar IL-8 dan TGF- β 1 serum terhadap keberhasilan tindakan pleurodesis pada pasien EPG. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam menentukan prediktor keberhasilan pleurodesis dan meningkatkan kualitas tatalaksana paliatif pasien EPG.

1.2 Rumusan Masalah

Kanker paru menjadi penyumbang angka kematian tertinggi dan angka kejadian EPG tertinggi. Berdasarkan rekomendasi BTS dan ATS pleurodesis menjadi terapi paliatif pada rekurensi efusi pleura ganas, masih rendahnya data mengenai keberhasilan pleurodesis di Lampung dan rendahnya penelitian mengenai prediktor yang berpengaruh terhadap keberhasilan tindakan tersebut. Berdasarkan latar belakang permasalahan tersebut, maka peneliti bermaksud menganalisa prediktor berupa penanda biokimia (pH, Glukosa dan LDH) cairan pleura, IL-8 dan TGF- β 1 plasma terhadap keberhasilan pleurodesis pada pasien efusi pleura ganas jenis adenokarsinoma yang dirawat di ruang rawat inap RSUD Jendral Ahmad Yani Metro Lampung.

1.3 Pertanyaan Penelitian

1. Bagaimana prevalensi kasus efusi pleura ganas di RSAY tahun 2023 – 2024
2. Bagaimana karakteristik pasien efusi pleura ganas di RSAY tahun 2023-2024.
3. Bagaimana prevalensi dan karakteristik keberhasilan tindakan pleurodesis terhadap pasien dengan efusi pleura ganas di RSAY tahun 2023-2024.
4. Bagaimana hubungan kadar penanda biokimia (PH, Glukosa dan LDH) cairan pleura terhadap keberhasilan tindakan pleurodesis pada pasien efusi pleura ganas?
5. Bagaimana hubungan kadar IL-8 plasma serum terhadap keberhasilan tindakan pleurodesis pada pasien efusi pleura ganas?
6. Bagaimana hubungan kadar TGF- β 1 plasma serum terhadap keberhasilan tindakan pleurodesis pada pasien efusi pleura ganas?
7. Apakah prediktor yang paling dominan terhadap keberhasilan pleurodesis.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahuai pengaruh kadar penanda biokimia (Ph, Glukosa dan LDH), IL-8 dan TGF- β 1 plasma terhadap keberhasilan tindakan pleurodesis pada pasien efusi pleura ganas di RSAY Tahun 2023 – 2024.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik demografi dan klinis pasiens efusi pleura ganas jenis adenokarsinoma yang menjalani tindakan pleurodesis di RSAY tahun 2023 – 2024.
2. Mengetahui hubungan antara jenis kelamin dengan keberhasilan tindakan pleurodesis di RSAY tahun 2023-2024.
3. Mengetahui hubungan antara status merokok dengan keberhasilan tindakan pleurodesis pada pasien efusi pleura ganas.
4. Mengetahui hubungan kadar pH cairan pleura terhadap keberhasilan tindakan pleurodesis pada pasien efusi pleura ganas?
5. Mengetahui hubungan kadar glukosa cairan pleura terhadap keberhasilan tindakan pleurodesis pada pasien efusi pleura ganas?
6. Mengetahui hubungan kadar LDH cairan pleura terhadap keberhasilan tindakan pleurodesis pada pasien efusi pleura ganas?
7. Mengetahui hubungan perubahan kadar IL-8 plasma serum terhadap keberhasilan tindakan pleurodesis.
8. Mengetahui hubungan perubahan kadar TGF- β 1 plasma serum terhadap keberhasilan tindakan pleurodesis.
9. Mengidentivikasi variabel-variabel yang dapat digunakan sebagai prediktor keberhasilan pleurodesis pada pasien efusi pleura ganas
10. Mengetahui prediktor yang paling dominan dalam keberhasilan tindakan pleurodesis.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat untuk peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan, pemahaman, wawasan, serta pengalaman dalam menegakkan diagnosis efusi pleura ganas, melakukan tatalaksana, dan memprediksi keberhasilan tindakan pleurodesis.

1.5.2 Manfaat untuk institusi

1. Hasil yang didapatkan dari penelitian ini dapat dimanfaatkan sebagai data untuk penelitian selanjutnya dan penelitian serupa dalam skala yang lebih luas.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi masukan dalam penyusunan prosedur tata laksana pasien efusi pleura ganas.

1.5.3 Manfaat untuk subjek

Memperluas wawasan dan meningkatkan pengetahuan subjek tentang efusi pleura ganas dan mengenalkan tindakan pleurodesis serta faktor-faktor yang berperan dalam keberhasilan tindakan tersebut.

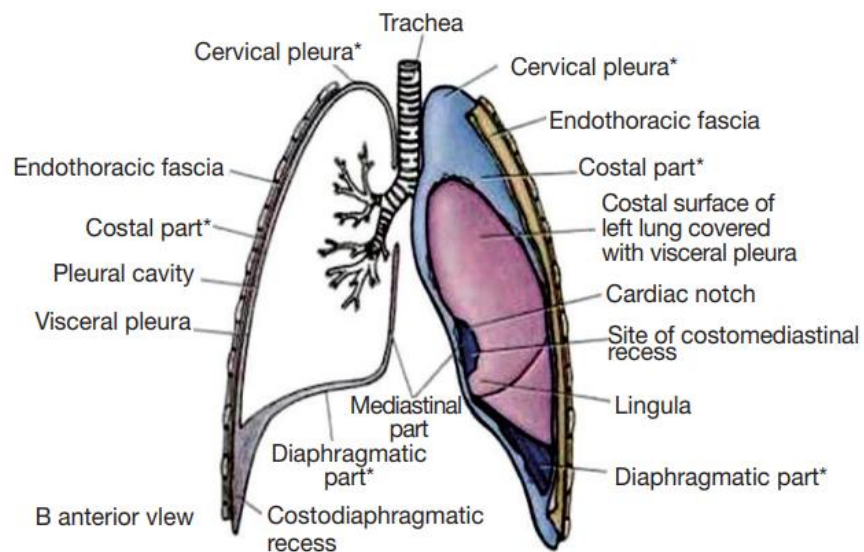
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Efusi Pleura Ganas

2.1.1 Anatomi Pleura dan Cavum Pleura

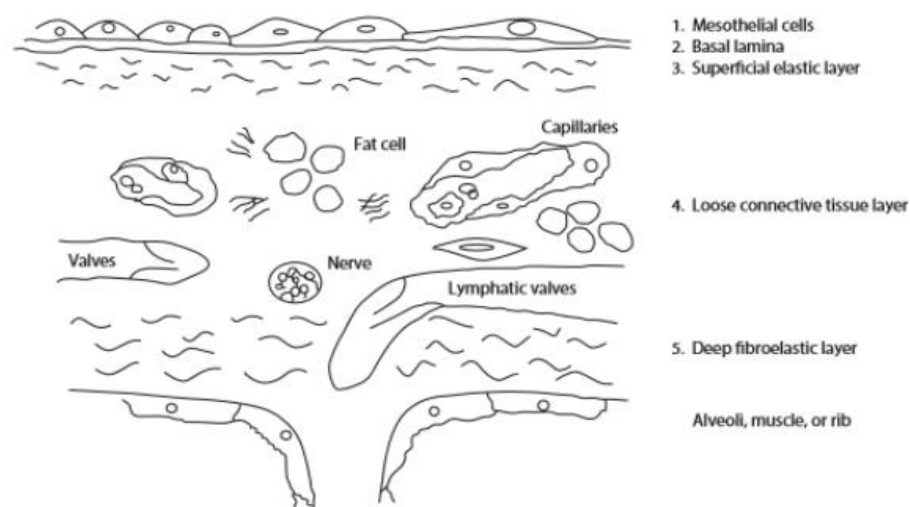
Pleura adalah membran serosa yang membungkus parenkim paru, mediastinum, diafragma, dan tulang iga. Pleura dibagi menjadi 2 bagian yaitu pleura viseral dan pleura parietal. Pleura viseral dan parietal bertemu di hilus paru membentuk ligamentum paru. Diantara pleura viseralis dan prietalis terdapat rongga pleura yang berisi cairan pleura. Fungsi cairan pleura sebagai pelumas dan membatasi gesekan antara pleura visceral dan pleura parietal selama gerakan pernapasan. Rongga pleura kanan dan kiri dipisahkan oleh mediastinum (Light 2013). Anatomi dan rongga pleura dapat dilihat pada gambar 1 .



Gambar 1. Anatomi Rongga Pleura

Dikutip dari (Charalampidis et al. 2015)

Ketebalan pleura visceral dan pleura parietal rata-rata 40 μ m. Pleura secara mikroskopis tersusun atas lima lapisan yaitu: selapis sel-sel mesotelial, selapis tipis jaringan ikat subendotelial termasuk lamina basalis, lapisan visecera superfisial, lapisan jaringan ikat longgar (terdiri dari saraf, pembuluh darah, limfatik, jaringan adipose, fibroblast, sel mast) dan lapisan fibrosblastik. Volume dan karakteristik cairan di rongga pleura ditentukan oleh keseimbangan dinamis yang kompleks antara produksi dan penyerapan yang melibatkan sirkulasi paru dan sistemik, drainase limfatik, gerakan mekanis rongga thoraks dan kontraktilitas jantung. Cairan pleura normal memiliki kadar protein sekitar 1–2 g/100 mL dan mengandung 1.400–4.500 sel/mL, yang sebagian besar terdiri atas makrofag (75%), limfosit (23%), serta sejumlah sel darah merah dan sel mesotel bebas (Charalampidis et al. 2015).



Gambar 2. Susunan Mikroskopis Jaringan Pleura

Dikutip dari (Charalampidis et al. 2015)

Eliminasi akumulasi cairan pleura terutama dikendalikan oleh sistem limfatik pada pleura parietal. Cairan memasuki rongga pleura melalui arteriol interkostal pleura parietal, melewati lapisan mesotel, kemudian kembali ke sirkulasi melalui stoma pada pleura parietal yang terhubung dengan sistem limfatik. Pleksus limfatik superfisial berada pada jaringan ikat di lapisan subpleural visceral dan bermuara ke pembuluh limfe

lobularis maupun lobaris. Dari pleura kostalis, aliran limfe bergerak ke arah ventral menuju nodus limfatik di sepanjang arteri mammae interna atau ke arah dorsal menuju ujung kostorenal. Sementara itu, pleura mediastinal mengalirkan limfe ke nodus limfatik trakeobronkial dan mediastinum, sedangkan pleura diafragmatika menuju nodus parasternal, frenikus medialis, serta mediastinum superior (Light 2013; Charalampidis et al. 2015).

Cairan pleura tidak masuk ke dalam pleksus limfatikus pada pleura viseral karena pleura viseral memiliki lapisan yang lebih tebal dibandingkan pleura parietal, sehingga tidak terjadi pergerakan cairan dari rongga pleura menuju pleura viseral (Light 2013; Charalampidis et al. 2015). Tekanan pleura mencerminkan keseimbangan antara elastisitas rekoil dinding dada yang mengarah keluar dan elastisitas rekoil paru yang mengarah ke dalam. Rongga pleura berisi cairan yang berasal pembuluh kapiler pleura, ruang interstisial paru, saluran limfatik intratorakal, kapiler intratorakal serta rongga peritonium. Neergard mengemukakan bahwa aliran cairan pleura sepenuhnya tergantung dari perbedaan tekanan hidrostatik dan osmotik kapiler sistemik dengan kapiler pulmoner (Charalampidis et al., 2015).

2.1.2 Fisiologi Cairan Pleura

Pleura parietal dan pleura visceral dipisahkan oleh lapisan tipis sekitar 20 Å. Volume cairan pleura adalah 0,1 mL/kgBB sekitar 10 mL pada seorang pria dewasa yang sehat. Meskipun volume kecil cairan berada dalam rongga pleura, laju filtrasi cairan pleura dan reabsorpsi melebihi 1 L per hari. Konsentrasi glukosa cairan pleura sebanding dengan plasma, sedangkan konsentrasi makromolekul seperti albumin lebih rendah. Gerakan cairan dalam membran pleura didasarkan pada keseimbangan tekanan hidrostatik dan onkotik antara mikrovaskuler dan rongga pleura. Pertukaran cairan di selaput pleura dijelaskan oleh hukum Starling : (Jovanovic, D 2020)

$$\text{Pergerakan cairan} = L \cdot S[(P_{\text{cap}} - P_{\text{pl}}) - \delta(\Pi_{\text{cap}} - \Pi_{\text{pl}})]$$

Keterangan :

P_{cap} = tekanan hidrostatik dalam kapiler

P_{pl} = tekanan hidrostatik dalam rongga pleura

L = konduktivitas hidrolik membran

S = luas permukaan

δ = koefisien osmotik protein

Π_{cap} = tekanan osmotik kapiler

Π_{pl} = tekanan onkotik pleura

Rongga pleura berada di antara dua sirkulasi sistemik yaitu sirkulasi arteri intercostal pada pleura parietal dan sirkulasi arteri bronkial pada pleura visceral. Pleura parietal mempunyai filtrasi cairan dari kapiler sistemik ke dalam interstitium pleura, dan dari lapisan mesotelium akan masuk ke dalam rongga pleura. Tekanan kavum pleura pada manusia sekitar -5 cmH₂O pada kapasitas residual fungsional dan 30 cmH₂O pada kapasitas total paru. Menurut hukum *starling* perbedaan gradien tekanan transmembran mengakibatkan cairan bergerak dari rongga pleura ke pleura visceral dan kemudian ke kapiler paru (Jovanovic, D 2020; Light 2013).

Tabel 1. Mekanisme peningkatan cairan pada cavum Pleura

Mekanisme	Symbol Starling	Contoh gambaran klinis
Peningkatan tekanan filtrasi	$\uparrow P_{\text{mv}}$ $\downarrow P_{\text{pmv}}$ $\downarrow \pi_{\text{mv}}$ $(\uparrow \pi_{\text{pmv}})$	Peningkatan tekanan vena sistemik, peningkatan tekanan vena pulmonal Atelectasis, <i>trapped lung</i> Hypoalbuminemia, plasmapheresis Hemothoraks
Peningkatan permeabilitas mikrovaskuler	$\uparrow K_f, \downarrow \sigma$	Inflamasi, malignansi dan <i>Injury</i>
Masuknya cairan biologi		Hemotoraks, urine, sekresi pancreas, cairan serebrospinal, cairan dari empedu
Masuknya cairan non biologi		Cairan intravena, cairan peritoneal dialysis dan <i>tube feedings</i>

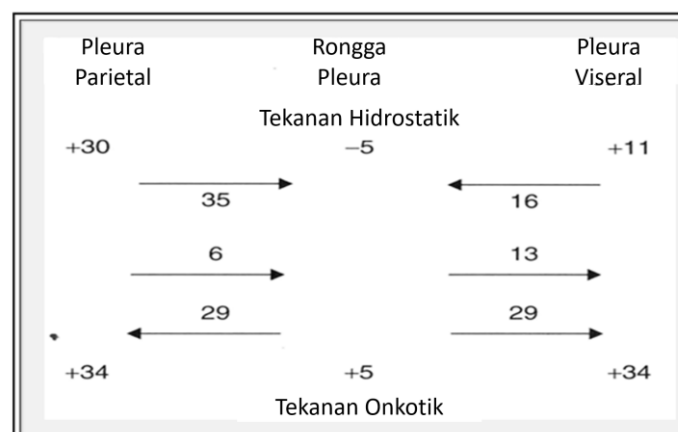
Dikutip dari (Light 2013)

Tabel 2. Mekanisme penurunan cairan pada cavum pleura

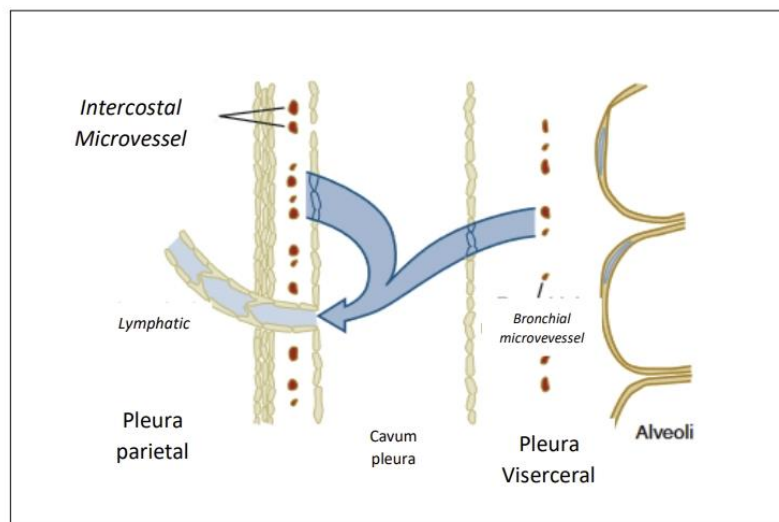
Mekanisme	Contoh
Penurunan patensi limpatik stoma	Inflamasi (granuloma, empiema, fibrin), malignansi
Penurunan kontraktilitas limpatik	Hipotiroid dan efek samping obat
Infiltrasi dari limfatik atau lymph node	Malignansi
Peningkatan tekanan vena (<i>downstream</i>)	Elevasi tekanan vena sentral
Blockade drainase limpatik	Trombosis vena sentral
Penurunan tekanan pleura (<i>upstream</i>)	Atelectasis, <i>trapped lung</i>
Kelainan lymphatik	<i>Yellow nail syndrome</i>

Dikutip dari (Light 2013)

Tekanan gradien bukan satu-satunya penjelasan dari produksi cairan. Pertama, ruang pleura sama dengan setiap ruang interstitial tubuh. Tekanan intrapleural lebih rendah dari tekanan interstitial, perbedaan tekanan ini merupakan gradien untuk pergerakan cairan. Kedua, konsentrasi protein normal (10 g / L) pada cairan pleura rendah, yang berarti penyaringan dari protein gradien tekanan tinggi. Ketiga, eritrosit rongga pleura diserap utuh dan hampir sama dengan cairan dan protein. Hal ini menunjukkan bahwa rute utama keluar adalah melalui stoma limfatik dari pleura parietal (Light 2013).

**Gambar 3.** Fisiologi cairan pleura.

Dikutip dari (Jovanovic, D 2020)



Gambar 4. Skema perpindahan cairan pada cavum pleura

Dikutip dari (Light 2013)

2.1.3 Definisi Efusi Pleura Ganas

Efusi pleura adalah penumpukan cairan yang abnormal dan berlebihan di dalam rongga pleura, yaitu ruang di antara selaput yang melapisi paru dan dinding dada. Keadaan normal, rongga pleura hanya berisi sekitar 1–20 ml cairan yang berfungsi sebagai pelumas, sehingga permukaan pleura dapat bergerak tanpa gesekan dan paru-paru mampu mengembang serta mengempis dengan optimal saat bernapas. Efusi pleura dapat terjadi akibat berbagai penyebab, seperti trauma, gangguan metabolik, penyakit jantung, infeksi, kelainan genetik, maupun neoplasma. Pada kondisi fisiologis, cairan pleura masuk ke rongga pleura melalui kapiler pada pleura parietal dan diserap kembali melalui pembuluh limfatik pada pleura viseral. Selain itu, cairan juga dapat masuk ke rongga pleura melalui celah kecil yang terdapat pada diafragma (Light 2013; Feller-Kopman et al. 2018; Divisi and Crisci 2021) .

Efusi pleura ganas didefinisikan sebagai penumpukan cairan di rongga pleura yang berhubungan dengan keganasan, dengan bukti terdapat sel ganas pada pemeriksaan sitologi cairan pleura atau hasil biopsi (Dixit et al., 2017; Feller-Kopman et al., 2018; Skok et al., 2019). Namun, pada

sekitar 25% kasus efusi pleura terkait keganasan, sel ganas tidak dapat terdeteksi. Hal ini menunjukkan bahwa bila definisi hanya didasarkan pada temuan sitologi atau histologi positif, dapat terjadi kesalahan diagnosis pada kasus dengan hasil negatif. Kondisi efusi pleura apabila sel ganas tidak ditemukan dalam cairan maupun jaringan pleura, tetapi terdapat keganasan primer di paru atau organ lain, maka di definisikan sebagai paramaligna pleural efusi (Syahrudin et al. 2009) .

2.1.4 Epidemiologi Efusi Pleura Ganas

Diperkirakan 50.000 diagnosis baru efusi pleura ganas terjadi di Inggris setiap tahun. Insidens dan biaya perawatan kesehatan terkait EPG meningkat karena peningkatan kasus kanker secara global dan kemajuan dalam terapi sistemik sehingga memungkinkan pasien dapat hidup lebih lama. Mayoritas EPG disebabkan oleh metastasis keganasan, paling umum kanker paru dan kanker payudara pada Perempuan. Kedua kanker tersebut digabungkan menyumbang 50 – 65% dari semua efusi pleura ganas. Rumah Sakit Jendral Ahmad Yani Metro melaporkan jumlah pasien efusi pleura yang dirawat di bangsal paru sebanyak 214 tahun 2025, dengan 77 pasien terdiagnosis sebagai efusi pleura akibat keganasan, 20 pasien dengan efusi pleura ganas akibat adenokarsinoma. Mesothelioma merupakan jenis tumor pleura primer yang paling umum dan dikaitkan dengan 90% kasus pada EPG. Insidens EPG di Amerika Serikat 175.000 per tahun, dalam studi postmortem EPG ditemukan pada 15% pasien keganasan. Sekitar 35% kasus EPG merupakan kanker paru sekunder. Pada saat diagnosis, 15% pasien kanker paru mengalami efusi pleura dan seiring waktu angka ini meningkat hingga 50% (Roberts ME et al. 2022).

Sebagian besar kasus EPG merupakan jenis efusi paramaligna. Adenokarsinoma merupakan jenis kanker paru yang paling sering menyebabkan EPG, dan kanker paru sel kecil jarang menyebabkan EPG. Kanker payudara merupakan penyebab kedua paling umum dari EPG

dengan 23% kasus berkembang menjadi komplikasi efusi pleura. Dalam sebuah penelitian yang mengevaluasi 2.147 kasus, Lee melaporkan bahwa 50% pasien kanker payudara memiliki tingkat invasi yang berbeda. Banarjee et al, menunjukkan bahwa pada pasien kanker payudara 70% efusi terjadi pada sisi kanker yang sama, 20% kontralateral dan 10% bilateral. Kasus efusi pleura akibat limfoma dilaporkan lebih dari 10%. Efusi pleura pada limfoma Hodgkin, efusi dapat terlihat pada tahap akhir perkembangan penyakit, sedangkan pada limfoma non-hodgkin efusi dapat terlihat sejak awal diagnosis. Efusi pleura ganas jarang disebabkan oleh kanker ginekologi, gastrointestinal dan saluran genitourinaria. (Roberts ME et al. 2022; Skok K et al. 2019)

Tabel 3. Overview keganasan penyebab efusi pleura ganas

Keganasan	<i>Median survival in days</i>	Subtipe histologi	Prevalens (%)
Kanker paru	74 (60-92)	Adenokarsinoma Kanker paru karsinoma sel kecil	29-37 6-9%
Kanker payudara	192 (133-271)	<i>Breast</i> adenokarsinoma	8-40%
Keganasan ginekologi	230 (97-279)	Adenokarsinoma ovarium	18-20%
Gastrointestinal karsinoma	61 (44-73)	Adenokarsinoma gaster Kolektal Renal sel karsinoma Adenokarsinoma pancreas	2 1 1 3
Keganasan hematologic	218 (160-484)	Lymphoma	3-16
Kanker kulit	43 (23-72)	Melanoma	5-6
Mesothelioma	339 (267-422)	Malignant mesothelioma	1-6
Sarcoma	44 (19-76)	Sarcoma	1-3

Dikutip dari (Jacobs B et al. 2022)

2.1.5 Patofisiologi Efusi Pleura Ganas

Kondisi normal, produksi dan reabsorpsi cairan pleura harus berada dalam keadaan seimbang. Akumulasi efusi pleura dapat terjadi akibat peningkatan produksi atau penurunan pengeluaran cairan pleura. Pertukaran cairan yang melewati membran pleura berlangsung melalui

dua mekanisme, yaitu transkapiler dan limfatik. Pleura parietal, kekuatan pendorong utama berasal dari tekanan kapiler sistemik dan tekanan intrapleura, yang kemudian diimbangi oleh tekanan osmotik protein plasma dikurangi tekanan osmotik cairan pleura, sehingga tercipta pergerakan cairan menuju rongga pleura (Millard dan Pepper, 2013).

Beberapa hipotesis telah dikemukakan untuk menjelaskan mekanisme terjadinya efusi pleura ganas. Akumulasi cairan dalam rongga pleura dapat terjadi akibat peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang dipicu oleh proses inflamasi akibat infiltrasi sel kanker pada pleura parietal maupun pleura viseral (Rodriguez-Panadero & Antony, 1997). Mekanisme lain yang berperan meliputi invasi langsung tumor yang berdekatan dengan pleura, obstruksi kelenjar limfatik, penyebaran hematogen, atau adanya tumor primer pleura seperti mesotelioma. Hambatan aliran cairan pleura melalui saluran limfatik parietal akibat deposit sel kanker juga menjadi salah satu penyebab akumulasi cairan. Selain itu, peningkatan permeabilitas pembuluh darah dapat dipengaruhi oleh disfungsi beberapa sitokin, termasuk *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Pasien dengan efusi pleura ganas sering ditemukan pula gangguan metabolisme yang menimbulkan hipoproteinemia dan penurunan tekanan osmotik, sehingga mempermudah transudasi cairan ke dalam rongga pleura. (Feller-Kopman et al. 2018).

2.1.6 Diagnosis

Diagnosis efusi pleura ganas dapat ditegakkan melalui serangkaian prosedur diagnostik dan pemeriksaan penunjang, termasuk anamnesis, pemeriksaan fisik, foto toraks, serta torakosentesis. Penegakan diagnosis bertujuan untuk menentukan apakah cairan pleura bersifat eksudat dan/atau mengidentifikasi terdapat tumor primer di paru maupun organ lain. Selain itu, perlu dilakukan eksklusi terhadap penyebab lain, seperti

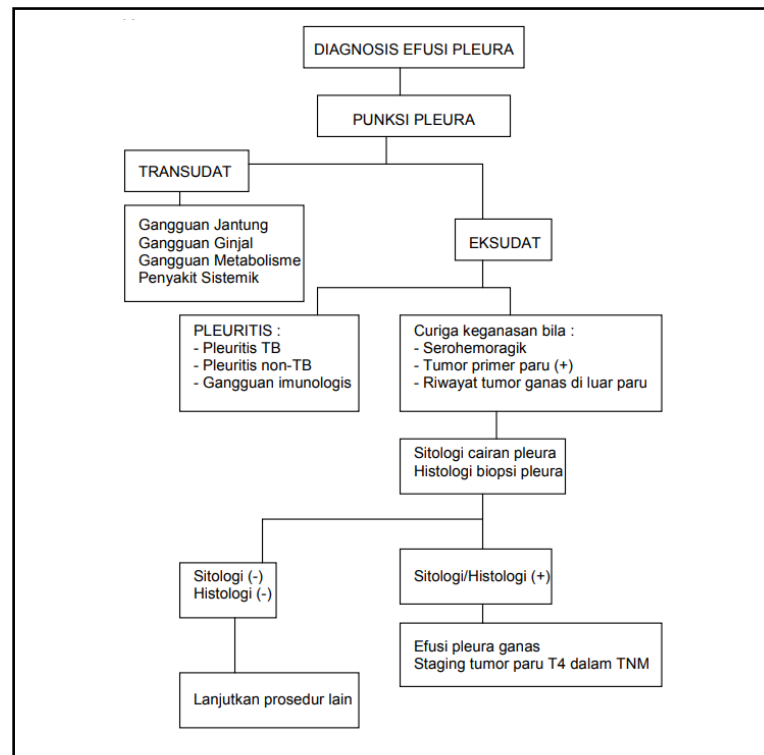
pleuritis akibat infeksi bakteri atau penyakit non-keganasan. Alur diagnostik efusi pleura ganas secara sistematis ditampilkan pada Gambar 5 (Bibby et al. 2018; Feller-Kopman et al. 2018).

A. Manifestasi klinis

Umumnya pasien akan mengeluhkan sesak napas yang berkaitan dengan penambahan volume cairan pada rongga pleura dan bersifat progresif. Keluhan lain yang sering membuat pasien EPG datang ke rumah sakit adalah nyeri dada yang bersifat non spesifik, keluhan hemoptisis dan batuk yang bersifat kronis serta penurunan berat badan menjadi keluhan yang tidak spesifik pada pasien dengan EPG. Selain gejala klinis, riwayat perjalanan penyakit yang mengarah pada keganasan di rongga toraks maupun organ di luar toraks perlu ditelusuri secara cermat, sistematis, dan tepat. Analisis juga perlu mempertimbangkan faktor risiko yang dimiliki pasien, seperti jenis kelamin laki-laki, kebiasaan merokok, riwayat keganasan sebelumnya, jenis pekerjaan, serta paparan terhadap zat karsinogenik (Dixit et al. 2017).

B. Pemeriksaan fisis

Pemeriksaan fisis tidak hanya bermanfaat untuk menentukan lokasi serta perkiraan volume cairan, tetapi juga untuk mendeteksi kelainan lain pada pasien, seperti apakah terdapat tumor di daerah leher, supraklavikula, aksila, payudara, dinding dada, intraabdomen, atau pembesaran prostat pada laki-laki. Melalui pemeriksaan yang cermat, kondisi kegawatan juga dapat diidentifikasi lebih awal, misalnya tanda-tanda Sindrom Vena Kava Superior (SVCS) akibat penekanan oleh tumor (Dixit et al., 2017).



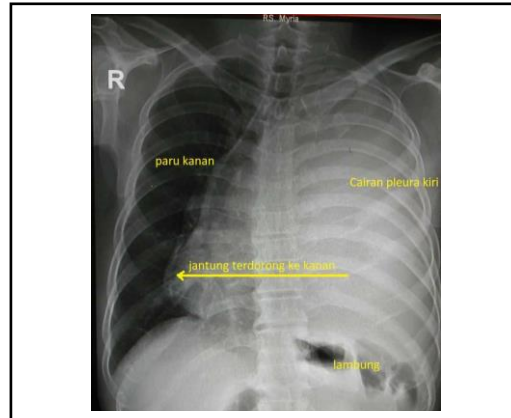
Gambar 5. Alur diagnosis efusi pleura ganas

Dikutip dari(Dixit et al. 2017)

C. Prosedur diagnostik

a. Foto thoraks

Foto toraks posteroanterior (PA) diperlukan untuk mendukung temuan efusi pleura pada pemeriksaan fisik. Apabila volume cairan relatif sedikit, foto toraks lateral dapat membantu menentukan lokasi cairan secara lebih akurat. Pada sebagian besar kasus efusi pleura ganas, volume cairan yang ditemukan berkisar antara 500–2000 ml. Masif efusi pleura berulang yang disertai dengan pendorongan mediastinum kontralateral memberikan gambaran kecurigaan kearah keganasan. Pada gambaran foto thoraks tampak *gambaran lobulated pleural thickening, plaques, atelectasis, konsolidasi, lesi massa, bayangan retikulonodular atau lymphangitic patterns*. Foto thoraks efusi pleura masif ditunjukkan pada gambar 4 (Dixit et al. 2017).

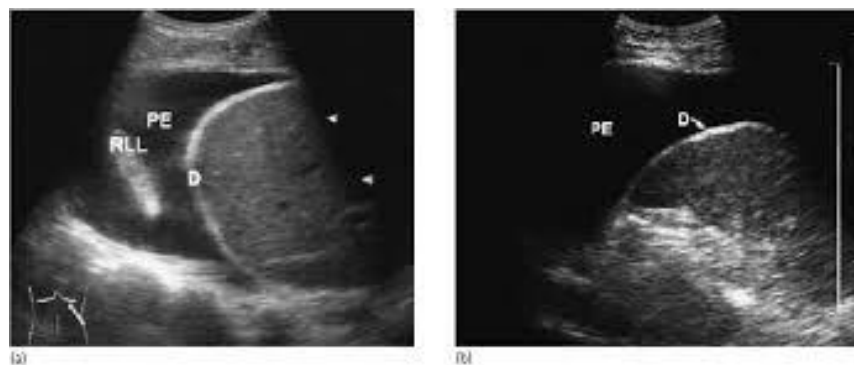


Gambar 6. Efusi pleura masif pada gambaran foto thoraks

Dikutip dari (Dixit et al. 2017)

b. USG thoraks

USG thoraks memiliki 100% sensitivitas untuk mendiagnosis efusi pleura, meskipun efusi pleura dengan volume yang sedikit atau terlokalisasi. Efusi yang loculated dan septa fibrous terkadang memberikan gambaran pseudomass. USG thoraks juga dapat mendeteksi lokasi tumor yang berkaitan dengan pleura parietal dan dinding dada. USG thoraks tidak hanya berfungsi sebagai diagnosis tetapi juga sebagai guiding untuk aspirasi cairan pleura, *fine needle aspiration cytology* dan *biopsy*. Pada gambaran USG thoraks dapat ditemui penebalan pleura > 10mm, penebalan diafragma > 7 mm merupakan penanda keganasan dengan 73% sensitivity dan 100% spesifisitas (Dixit et al., 2017).

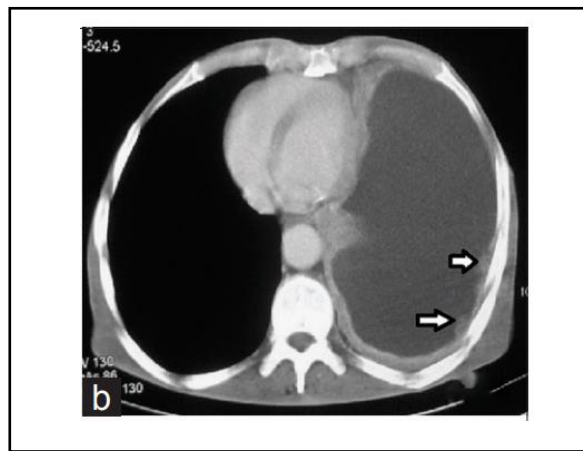


Gambar 7. Efusi pleura pada ultrasonografi

Dikutip dari (Ferreiro L et al. 2020)

c. CT Scan Thoraks

CT scan thoraks merupakan modalitas diagnosis yang penting pada pasien dengan efusi pleura ganas. CT scan thoraks lebih superior jika dibandingkan dengan foto thoraks maupun USG thoraks dalam mendeteksi penebalan pleura dan massa fokal. Tidak hanya rongga pleura tetapi juga parenkim paru dan mediastinum dapat terdeteksi dengan CT scan Thoraks. Gambaran efusi pleura pada CT scan thoraks dapat dilihat pada gambar 5 (Dixit et al. 2017).



Gambar 8. Ct scan thoraks dengan gambaran efusi pleura

Dikutip dari (Dixit et al. 2017)

d. Thorakosintesis dan sitologi cairan pleura

Penegakan diagnosis efusi pleura ganas adalah dengan ditemukannya sel ganas pada cairan pleura oleh karenanya perlu dilakukan pemeriksaan sitologi cairan pleura. Thorakosintesis wajib dilakukan pada efusi pleura eksudatif yang mengarah kepada keganasan. Efusi pleura hemoragik atau serohemoragik cenderung mengarah kepada keganasan. Karakteristik cairan pleura berdasarkan kriteria Light's pada keganasan adalah eksudat, PH <7,3, kadar glukosa cairan pleura < 60mg/dl. Sitologi cairan pleura merupakan prosedur diagnosis yang sederhana dalam penegakan efusi pleura ganas, dengan angka akurasi sebesar 40%-87%. Akurasi diagnosis dengan menggunakan sitologi cairan pleura

tergantung pada beberapa faktor seperti luas penyakit, jumlah spesimen yang diambil, waktu transportasi spesimen, penggunaan larutan fiksasi, pengalaman dokter patologi anatomi, penggunaan sel block selain apusan, dan jenis keganasan histologis (Dixit et al., 2017).

e. Penanda biokimia efusi pleura

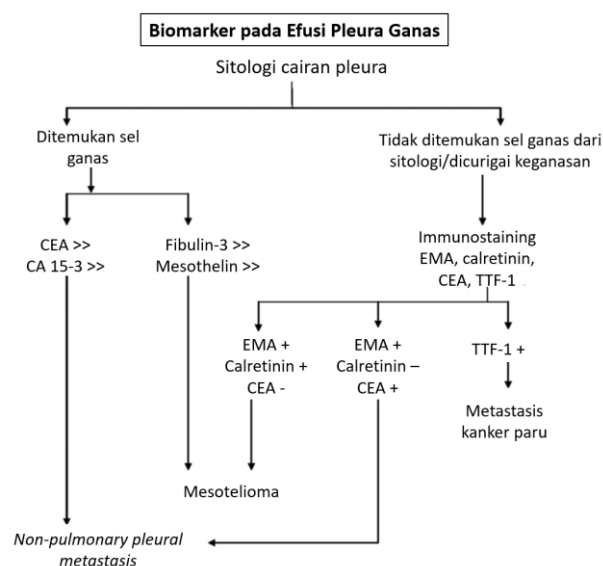
Parameter biokimia pada efusi pleura ganas dapat digunakan untuk memprediksi keberhasilan tindakan pleurodesis. Sejumlah penelitian telah melaporkan berbagai penanda biokimia yang berperan sebagai prediktor, antara lain pH cairan pleura, kadar glukosa, *Lactate Dehydrogenase* (LDH), *C-Reactive Protein* (CRP), kolesterol, *Adenosine Deaminase* (ADA), serta elastans. Diantara parameter tersebut, LDH merupakan salah satu yang paling sering digunakan dalam analisis efusi pleura, terutama untuk membedakan transudat dan eksudat, serta membedakan efusi maligna dari non-maligna. *Lactate Dehydrogenase* merupakan enzim intraseluler yang terdapat hampir di seluruh jaringan tubuh, dan peningkatan kadarnya mencerminkan terdapat cedera jaringan secara nonspesifik. (Shehata et al. 2015).

Kenaikan kadar LDH pada cairan pleura menunjukkan terdapat proses inflamasi akut, nekrosis, dan kematian sel di rongga pleura. Oleh karena itu, kadar LDH cairan pleura dapat digunakan sebagai indikator tingkat kerusakan akibat infiltrasi sel tumor pada rongga pleura (Shehata et al., 2015). Sementara itu, rendahnya kadar glukosa pada efusi pleura ganas berkaitan dengan penurunan pH, yang mengganggu proses transportasi dan pemanfaatan glukosa di rongga pleura. Metabolisme glukosa menghasilkan laktat dan karbon dioksida, namun produk akhir ini menumpuk di rongga pleura akibat hambatan aliran keluar oleh membran yang

abnormal. Kondisi tersebut menyebabkan akumulasi ion hidrogen yang pada akhirnya menurunkan kadar pH (Shehata et al. 2015).

f. Penanda tumor

Penanda tumor cairan pleura dapat dipergunakan sebagai alat untuk mendiagnosis EPG Ketika hasil sitologi negatif. Panel empat penanda tumor termasuk yang sudah dikenal seperti *Carcinoembionic Antigen* (CEA) dan *Cancer Antigen 125* (CA125), mengidentifikasi 23% efusi sitologi negatif yang akhirnya terbukti ganas. Porcel dan rekannya telah menunjukkan bahwa peningkatan karsinoembrionik atau *Cancer Antigen 15-3* (CA15-3) dengan tepat memprediksi keganasan pada 41% kasus sitologi cairan pleura negatif palsu. Penanda tumor ini memiliki sensitivitas yang sama terhadap sitologi cairan pleura (70-80%) pada keganasan eksfoliatif seperti adenokarsinoma paru dan kanker ovarium, tetapi sensitivitasnya hanya 47% pada karsinoma sel skuamosa paru. (Zhang M et al. 2021; Hughes SM et al. 2022)



Gambar 9. Biomarker pada efusi pleura ganas.

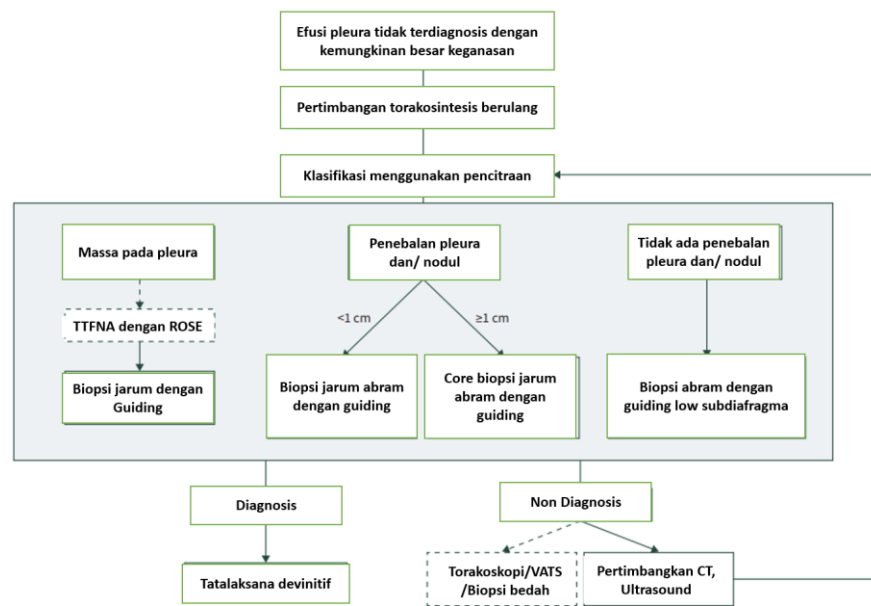
Dikutip dari (Zhang M et al. 2021)

g. Penanda Imunohistokimia

Antibodi monoklonal dapat membantu untuk membedakan efusi pleura ganas dengan *benign pleural effusion*. Imunohistokimia dapat membantu membedakan mesothelioma epiteioid dari adenokarsinoma serta untuk menentukan Lokasi primer EPG pada pasien dengan kanker primer yang tidak terdeteksi atau beberapa kanker primer. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan penting untuk diagnosis mesothelioma saat ini. Metastasis adenokarsinoma menunjukkan reaksi positif terhadap CEA, MOC 3.1, B72.2, Ber-EP4, BG-8 dan *Thiroid Transkription Factor-1* (TTF-1). Sel mesotelial ganas dan sel mesotelial jinak menunjukkan reaksi positif terhadap kalretinin, keratin 5/6, podoplanin, dan WT-1. TTF-1 memiliki spesifitas tinggi untuk kanker paru (Hughes SM et al. 2022).

h. Biopsi pleura

Biopsi pleura adalah prosedur minimal invasive yang dilakukan untuk mendapatkan jaringan pleura dengan menggunakan jarum biopsi pleura. Diagnosis menggunakan biopsi jarum memiliki sensitifitas sebesar 39-79%. Berbeda dengan pleuritis TB, pleura biasanya terlibat secara difus oleh peradangan granulomatosa, keganasan cenderung menempel pada pleura dalam distribusi yang tidak merata. Diagnosis dengan biopsi pleura lebih rendah jika dibandingkan dengan sitologi cairan pleura. Kombinasi keduanya dapat meningkatkan sensitifitas dalam penegakan diagnosis efusi pleura ganas. Biopsi jarum dengan bantuan ultrasonografi di samping tempat tidur dapat meningkatkan hasil biopsi jarum pada EPG dengan mengarahkan pengambilan sampel ke area yang dicurigai. Penebalan pleura yang terlihat secara sonografi lebih besar dari 1cm dan nodularitas pleura keduanya sangat spesifik masing-masing 95% dan 100% untuk keganasan. (Jane AS et al. 2023; Hughes SM et al. 2022)



Gambar 10. Penegakan diagnosis efusi pleura ganas

Dikutip dari (Jane AS et al. 2023)



Gambar 11. a. Jarum abrams terdiri dari 3 bagian dari atas ke bawah silinder luar, silinder dalam dengan ujung pemotong dan stilet. b. jarum Abrams yang telah dirakit dalam posisi terbuka dengan indicator takik pada pegangan sejajar dengan takik spesimen yang terbuka (panah), dibawahnya adalah jarum dalam posisi tertutup karena silinder dalam telah diputar kebawah ke dalam silinder luar.

Dikutip dari (Jane AS et al. 2023)

i. Pleuroskopi

Pleuroskopi semakin sering digunakan sebagai pilihan untuk mendiagnosis dan mengobati efusi pleura eksudatif yang tetap tidak terdiagnosis setelah torakosintesis. Pleuroskopi merupakan prosedur minimal invasif yang digunakan untuk menilai rongga pleura, mengambil sampel biopsi, sekaligus melakukan tindakan

terapeutik. Pleuroskopi secara bervariasi disebut sebagai torakoskopi medis atau torakoskopi anestesi lokal. Tingkat akurasi diagnostik prosedur ini hampir mencapai 100% pada kasus efusi pleura ganas maupun pleuritis tuberkulosis (Manoharan A et al.2020; Muhammad SA et al. 2019).

j. Bronkoskopi

Bronkoskopi dilakukan apabila pencitraan tidak menunjukkan terdapat tumor primer intratoraks. Melalui pemeriksaan bronkoskopi, dapat terlihat tanda-tanda keganasan berupa infiltrasi mukosa, tumor primer pada lumen bronkus, atau penekanan dinding bronkus akibat massa sentral di rongga toraks. Teknologi *Light Imaging Fluorescence Endoscopy* (LIFE) bahkan memungkinkan deteksi lesi praneoplastik. Prosedur bronkoskopi sebaiknya dilakukan setelah upaya maksimal pengeluaran cairan pleura, sehingga visualisasi intrabronkus lebih optimal dan tidak terhambat oleh kompresi akibat efusi pleura masif (Dixit et al., 2017).

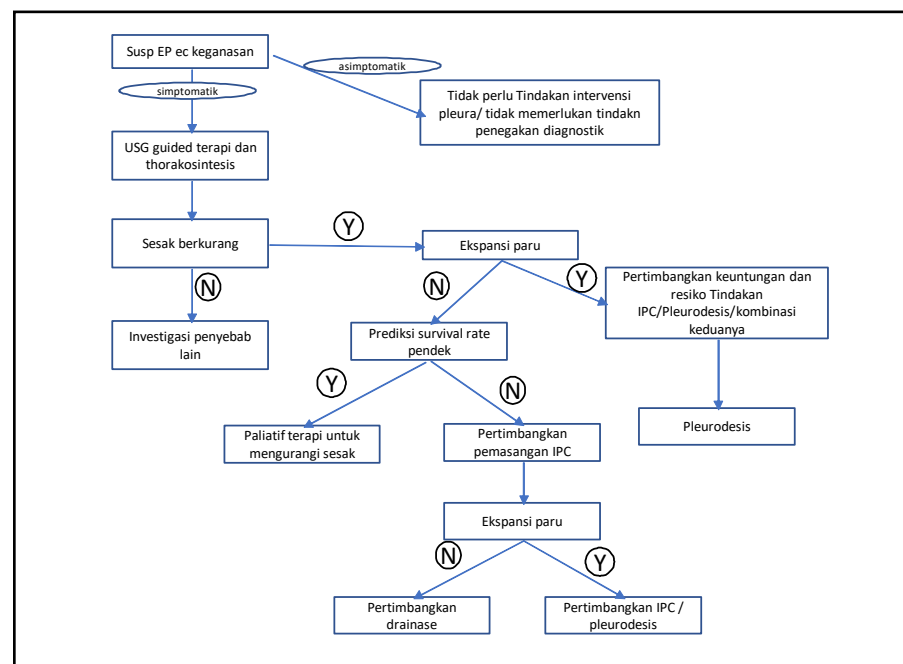
2.1.7 Manajemen terapi efusi pleura ganas

Penatalaksanaan efusi pleura ganas perlu segera dilakukan sebagai terapi paliatif setelah diagnosis ditegakkan. Tujuan utamanya adalah meredakan keluhan akibat penumpukan cairan serta meningkatkan kualitas hidup pasien. Berdasarkan pedoman KPKBSK dari PDPI, pada kasus efusi pleura ganas dengan cairan masif yang menimbulkan gejala klinis dan mengganggu kualitas hidup, dapat dilakukan torakosentesis berulang atau pemasangan WSD bila diperlukan. Efek terapeutik utama diharapkan berasal dari pemberian kemoterapi, yang dipilih sesuai dengan jenis sel kanker, stadium penyakit, dan kondisi umum pasien. Sementara itu, *American Thoracic Society* (ATS) dan *British Thoracic Society* (BTS) merekomendasikan pleurodesis maupun pemasangan *Indwelling Pleural Catheter* (IPC) sebagai terapi paliatif pada pasien

dengan EPG berulang yang disertai sesak napas serta memiliki prognosis lebih dari satu bulan (Skok et al., 2019).

a. Torakosintesis

Torakosintesis adalah modalitas klinis yang paling umum digunakan untuk mengobati EPG dan memberikan bantuan cepat untuk gejala dispnea. Torakosintesis berulang dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan durasi kelangsungan hidup yang pendek dan mereka yang tidak dapat mentoleransi prosedur dan perawatan yang lebih invasif. Komplikasi yang mungkin terjadi akibat torakosintesis berulang yaitu infeksi, perdarahan, dan pneumotoraks. Rontgen toraks perlu dilakukan setelah torakosintesis untuk menghindari pneumotoraks atau hematotoraks akibat tindakan. Pengeluaran cepat lebih dari 1,5 liter cairan dari rongga pleura dalam periode 24 jam dapat menyebabkan edema paru re-ekspansi, komplikasi yang memiliki tingkat kematian hingga 20%, sehingga direkomendasikan agar aspirasi torakosintesis dibatasi 1-1,5 L (Ferreiro L et al. 2020; Muhammad SA et al. 2019; John F. 2020).



Gambar 12. Managemen efusi pleura keganasan

Dikutip dari (Gonnelli F et al.2024)

b. Pleurodesis

Pleurodesis bertujuan menimbulkan respons inflamasi pada pleura sehingga kedua lapisan pleura dapat saling melekat dan mencegah terjadinya penumpukan cairan. Keberhasilan prosedur ini sangat dipengaruhi pemilihan agen sklerosan, yang dapat berupa agen kemoterapi, agen bio-imunoterapi, talk, iodoform, perak nitrat, maupun darah autolog. Diantara berbagai pilihan, talk merupakan agen sklerosan yang paling sering digunakan dan terbukti efektif. Efek samping yang umum muncul adalah respons inflamasi lokal pada pleura berupa demam, nyeri dada, serta peradangan pleura, yang justru sering dikaitkan dengan keberhasilan pleurodesis. Komplikasi serius dapat mencakup sepsis, aritmia, henti jantung, infark miokard, dan hipotensi. Pemilihan agen sklerosan beserta dosis yang digunakan dapat dilihat pada tabel berikut (Ferreiro L et al.2020; John F. 2022).

Tabel 4. Pemilihan agen sklerosan

Agan Sklerosan	Kelebihan	Efek Samping	Dosis
Tetrasiklin Hcl dan derivate	• Efektifitas 70-85% • Efek samping minimal • Aplikasi sederhana • Mudah didapatkan	• Rekurensi cukup tinggi • Nyeri hebat → membutuhkan analgesik dosis tinggi • Resiko gagal napas akut	• <i>Doxycycline</i> 500 mg • <i>Minocycline</i> 300 - 500 mg • Dicampurkan dalam NaCl 0,9% 100cc
Bleomycin	• Tingkat keberhasilan 60-85% • Efek samping minimal • Mudah didapatkan	• Nyeri dada • Syok anafilaktik	• Bleomycin 15mg + NaCl 0,9% 100cc
Providon Iodine	• Tingkat keberhasilan 65-95% • Mudah didapat • Murah • Efektif dan memiliki efek antiseptic	• Nyeri dada pleuritic • Hipotensi • Syok neurogenik	• 20 ml 10% providone iodine dan 80 ml Normal saline

Talk	• Keberhasilan 80-95% • Tidak memerlukan anestesi umum • Sangat efektif • Biaya rendah	• Nyeri • Demam • Gagal napas akut • Pneumonitis	• 3-10 gr dilarutkan dalam NaCl 0,9% 100cc
------	---	---	--

Dikutip dari (Sale et al. 2020)

c. *Indwelling Pleural Chateter* (IPC)

Indwelling Pleural Chateter (IPC) adalah kateter silikon yang ditempatkan di rongga pleura. Prosedur ini menjadi modalitas manajemen pilihan untuk EPG yang umum digunakan karena kemudahan dalam pemasangan dan manajemennya. Komplikasi tersering dari IPC adalah infeksi pleura khususnya pada pasien yang menjalani kemoterapi. Sebuah meta-analisis dari 1.348 pasien dengan EPG yang ditatalaksana dengan IPC menunjukkan 95,6% pasien mengalami perbaikan gejala dispnea dan 45,6% mengalami perlekatan pleura spontan setelah rata-rata 52 hari.(Jane AS et al. 2023,Saleh et al.2020)

d. Agen antiangiogenik

Bioterapi *intracavitary* dalam beberapa tahun terakhir telah menjadi topik penelitian dalam pengobatan EPG. Studi domestik telah mengkonfirmasi bahwa inhibitor endotel vaskular manusia rekombinan yang dikombinasikan dengan pemberian kemoterapi *intracavitary* dapat mengendalikan EPG dengan tingkat kendali sebesar 60%. Aplikasi obat antiangiogenik menjanjikan dalam pengobatan EPG terutama dikombinasikan dengan cisplatin telah meningkatkan efisiensi dibandingkan dengan obat tunggal. Bevacizumab adalah antibodi monoklonal humanisasi rekombinan yang mengikat VEGF sehingga mencegah neovaskularisasi. Penelitian oleh Tao et al. 21 pasien dengan adenokarsinoma paru dengan EPG diberikan terapi bevacizumab dan kombinasi kemoterapi (paclitaxel dengan kombinasi platinum, gemcitabine dalam kombinasi platinum dan pemetrexed saja) memiliki median *survival rate* dan

pengendalian EPG lebih baik dibandingkan dengan kemoterapi tunggal.(Jane AS et al.2023; Hughes SM et al. 2022)

e. *Shunt torakoperitoneal*

Torakoperitoneal shunt adalah terowongan subkutan dari dada ke perut, prosedur ini dilakukan pada pasien dengan paru yang gagal mengembang atau terperangkap akibat EPG. Cairan dipompa secara manual, tetapi karena kapasitas ruang pompa terbatas maka perlu dipompa secara berkala. Sebuah studi retrospektif mengenai torakoperitoneal shunt menunjukkan bahwa tingkat remisi adalah 95% tetapi tingkat komplikasi 15%, termasuk kegagalan teknis dan infeksi. Keberadaan acites merupakan kontraindikasi dari *torakoperitoneal shunt*.(Jane AS et al.2023)

f. Agen biologi

Agen biologi yang umum digunakan yaitu IL-2 dan TNF. IL-2 merupakan faktor pertumbuhan limfosit dependen timus yang dapat menginduksi sekresi interferon dan berbagai sitokin, termasuk meningkatkan kelangsungan hidup sel T jangka panjang, meningkatkan aktivitas NK sel, sel pembunuh yang diaktifkan limfokin dan sel limfosit yang menginfiltrasi tumor. Secara klinis digunakan sebagai terapi adjuvant tumor dan pengobatan efusi pleura ganas. Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan IL-2 sendiri atau kombinasi dengan terapi antikanker lainnya dapat memberikan manfaat kelangsungan hidup bagi pasien kanker stadium lanjut.(Hughes SM et al.2022)

2.2 Pleurodesis

Pleurodesis adalah penyatuan pleura viseral dan parietal baik secara kimiawi, mineral maupun mekanik secara permanen untuk mencegah akumulasi cairan maupun udara dalam rongga plura. Pleurodesis merupakan terapi simptomatis yang diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup dan aktivitas sehari-hari

(Rodriguez-Panadero and Montes-Worboys 2012). Secara umum pleurodesis bertujuan mencegah berulangnya efusi pleura terutama jika efusi pleura terjadi dengan cepat, menghindari torakosintesis berulang, dan menghindari morbiditas yang berkaitan dengan efusi pleura atau pneumothoraks berulang. Efusi pleura ganas merupakan indikasi paling utama pada pleurodesis dikarenakan kurang efektifnya terapi tumor tahap lanjutan sedangkan terapi paliatif perlu dilakukan untuk mengurangi gejala pada pasien. Tidak terdapat kontraindikasi absolut pada tindakan pleurodesis, tetapi perlu dipertimbangkan kemungkinan tingkat keberhasilan prosedur pada pasien serta resiko dilakukannya prosedur agar pasien mendapat manfaat optimal dari tindakan yang dilakukan (Fysh et al. 2013; Soehardiman et al. 2014; Feller-Kopman et al. 2018).

Keberhasilan tindakan pleurodesis dipengaruhi oleh berbagai hal meliputi pemilihan teknik, agen sklerosan dan kriteria pemilihan pasien. Faktor lain yang berpengaruh terhadap keberhasilan proses pleurodesis yaitu jenis tumor dan lokasi tumor. Agen sklerosis yang sering digunakan untuk pleurodesis diantaranya adalah talk baik dalam bentuk *poudrage* atau *slurry*, *Corynebacterium parvum*, tetracyclin atau derivatnya terutama doxycyclin, bleomycin, quinacrine, silver nitrate dan providon iodine. Target utama agen pleurodesis adalah lapisan mesotelial pleura yang akan mengeluarkan beberapa mediator seperti interleukin-8, *transforming growth factor-β*, *basic fibroblast growth factor* (Rodriguez-Panadero and Montes-Worboys 2012).

2.2.1 Indikasi Pleurodesis

A. Efusi pleura jinak berulang

Rekurensi akumulasi cairan pleura pada efusi pleura jinak terjadi akibat ketidakseimbangan antara produksi cairan yang berlebihan dan penurunan absorpsi, atau kombinasi keduanya. Indikasi pleurodesis pada efusi pleura jinak berulang (transudatif) masih menjadi perdebatan dan umumnya hanya dipertimbangkan pada kasus tertentu. Tindakan pleurodesis pada efusi pleura jinak berulang dilakukan

apabila terapi terhadap penyakit dasar tidak memberikan hasil yang memadai. Penyebab efusi pleura jinak berulang meliputi penyakit hati, penyakit ginjal, gagal jantung, hipoproteinemia, serta kondisi pascarevaskularisasi miokard. Pelaksanaan pleurodesis pada efusi pleura non-maligna dapat dilakukan dengan syarat tertentu: (Ali M et al.2023; Roberts ME et al.2022; Amin Z et al.2007)

1. Efusi pleura simptomatik.
2. Tidak terdapat *trapped lung*.
3. kegagalan terapi utama dan alternatif.

B. Pneumotoraks Spontan Berulang

Penyakit emfisematous dan bulla merupakan salah satu penyebab pneumotoraks persisten. Pneumotoraks tanpa disertai persisten air leak, terapi konservatif seperti observasi dan atau drainase melalui *chest tube* menjadi standar tatalaksana. Penderita pneumotoraks dengan persisten air leak yang dapat mengancam jiwa, diperlukan terapi definitif seperti pembedahan atau pleurodesis untuk menutup kebocoran udara. Pleurodesis mekanis seperti abrasi pleura atau blebectomi telah digunakan sebagai terapi pada pneumothoraks rekuren saat ini. Pleurodesis masih kontroversional untuk tatalaksana pada pasien dengan kistik fibrosis, limphangioleiomyomatosis dan thoracic endometriosis pneumthorak peristen.(Dugan et al.2017)

C. Efusi pleura ganas berulang

Efusi pleura ganas maupun efusi pleura yang berkaitan dengan keganasan merupakan indikasi utama dilakukannya pleurodesis. Hal ini disebabkan karena terapi terhadap tumor sering kali kurang efektif, sementara tindakan paliatif diperlukan untuk meredakan gejala pada pasien. Torakosentesis berulang tidak direkomendasikan karena dapat menyebabkan kehilangan protein serta meningkatkan risiko terjadinya infeksi. Efusi pleura ganas dapat terjadi dalam beberapa mekanisme. Mekanisme utama, terjadinya peningkatan permeabilitas kapiler

pleura karena keganasan. Penyebab tersering lainnya adalah blokade stroma pada pleura parietalis oleh tumor dan obstruksi limfatik karena metastase limfadenopati mediastinum.(Roberts ME et al.2023; Bibby et al.2018; Light.2013)

Patogenesis efusi pleura karena peningkatan tekanan permeabilitas belum diketahui jelas, namun diduga karena produksi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) oleh tumor yang berperan penting dalam meningkatkan permeabilitas vaskuler.¹² Blokade limfatik menyebabkan berkurangnya absorpsi cairan pleura dari rongga pleura terjadi dalam dua mekanisme. Mekanisme pertama berupa metastasis tumor pada pleura parietalis yang menyebabkan obstruksi stroma. Mekanisme kedua yaitu obstruksi limfonodi mediastinum, dimana saluran limfatik dari pleura parietalis akan menuju ke kelenjar limfe mediastinum. Tumor ganas juga dapat menyebabkan efusi pleura melalui obstruksi duktus torasikus yang akan menyebabkan *xylotoraks*.(Dipper A et al.2020; Fernando C et al.2020)

Mekanisme lain efusi pleura ganas adalah melalui obstruksi bronkus. Obstruksi pada bronkus utama dan bronkus lobaris oleh neoplasma akan menyebabkan obstruksi paru bagian distal dan menyebabkan atelektasis. Atelektasis menyebabkan bagian paru lainnya atau paru sisi lateral harus mengkompensasi volume paru yang atelektasis, sehingga menyebabkan tekanan yang lebih negatif pada rongga pleura. Tekanan yang lebih negatif ini menyebabkan akumulasi cairan pleura. Berbagai mekanisme efusi pleura ganas dapat dilihat pada tabel tiga.(Dixit et al. 2017; Lat T et al.2023; Feller-kopman et al.2018; Skok et al. 2019)

Tabel 5. Mekanisme efusi pleura ganas

Mekanisme efusi pleura ganas	
Penyebab langsung	• Metastasis pleura dengan peningkatan permeabilitas • Metastasis pleura dengan obstruksi pembuluh limfatik pleura • Penyebaran ke kelenjar getah bening mediastinum yang menyebabkan penurunan drainase limfatik pleura • Sumbatan duktus torasikus (xilotoraks) • Obstruksi bronkial • Keterlibatan perikardial
Penyebab tidak langsung	➢ Hipoproteinemia ➢ Pneumonitis postobstruksi ➢ Emboli paru post terapi radiasi

Dikutip dari (Dixit et al.2017)

Sebelum melakukan pleurodesis pada efusi pleura maligna, terdapat beberapa hal yang perlu dipertimbangkan:

1. Hubungan gejala, khususnya dispnea, dengan keberadaan efusi pleura?

Jika dispnea tidak disebabkan oleh efusi pleura, melainkan akibat gangguan pada parenkim paru atau jaringan ekstraparaks, maka tindakan pleurodesis tidak akan memberikan perbaikan gejala. Sebaliknya, pasien yang mengalami perbaikan dispnea setelah dilakukan torakosentesis menunjukkan bahwa keluhan sesak tersebut berkaitan langsung dengan efusi pleura (Amin Z et al. 2007).

2. Apakah efusi pleura berulang?

Rekurensi efusi pleura sering terjadi pada kasus keganasan, baik dalam waktu singkat maupun jangka panjang. Kondisi ini membuat sebagian ahli merekomendasikan pelaksanaan pleurodesis sebelum terjadi kekambuhan. Selain itu, tingkat keberhasilan pleurodesis pada kanker stadium lanjut cenderung lebih rendah dibandingkan bila dilakukan pada tahap awal (Amin Z et al., 2007).

3. Apakah paru dapat mengembang dengan baik?

Kemampuan paru untuk mengembang merupakan salah satu faktor penting dalam menentukan keberhasilan pleurodesis. Hambatan pengembangan paru

dapat disebabkan oleh obstruksi bronkus atau adanya *trapped lung* akibat massa tumor pada pleura (Amin Z et al., 2007).

4. Bagaimana harapan hidup pasien?

Karena pleurodesis merupakan prosedur invasif, tindakan ini tidak disarankan pada pasien dengan harapan hidup yang singkat. Parameter klinis, seperti indeks Karnofsky, dapat digunakan untuk membantu pengambilan keputusan. Selain itu, pemeriksaan pH dan kadar glukosa cairan pleura juga bermanfaat dalam menilai prognosis. Kadar pH < 7,20 dan glukosa < 60 mg/dL berhubungan dengan harapan hidup yang lebih pendek, dengan rerata hanya sekitar 1,9 bulan. Pada kondisi tersebut, torakosentesis berulang dapat dipertimbangkan sebagai alternatif (Ali M et al., 2023; Amin Z et al., 2007).

Tabel 6. Indikasi pleurodesis

➤	Gagal terapi onkologi untuk mengontrol efusi pleura
➤	Berkurangnya sesak setelah drainase rongga pleura
➤	Pengembangan paru yang sempurna (foto toraks)
➤	Indeks performa status <i>karnofsky</i> >70
➤	Tidak terdapat limfangitis

Dikutip dari (Ali M et al.2023)

Tidak semua pasien efusi pleura ganas berespons baik dengan prosedur pleurodesis. Dalam beberapa situasi ada konsensus mengenai indikasi pleurodesis absolut.² Indikasi pleurodesis dapat dilihat pada tabel enam.^{2,21} Kondisi yang harus dipertimbangkan adalah kapan saat yang ideal untuk dilakukan prosedur pleurodesis. Pleurodesis harus dilakukan sesegera mungkin setelah terdiagnosis. Rekomendasi lain pleurodesis hanya dilakukan jika kemoterapi gagal untuk mengontrol efusi pleura. Analisis kontrol efusi pleura (regresi efusi radiologis dan penurunan jumlah cairan pleura pada pengurangan sesak) didahului oleh satu atau dua siklus kemoterapi (setelah dua sampai tiga bulan atau bahkan diakhir kemoterapi pengobatan). Kelebihan dan kekurangan waktu ideal dilakukan tindakan pleurodesis ditunjukkan pada tabel lima.(Ali M et al.2023; Amin Z et al 2007; Light RW 2013; Saleh et al 2020; Vaz MC et al 2006).

Tabel 7. Kelebihan dan kekurangan dilakukannya pleurodesis menurut waktu pelaksanaannya

Indikasi	Kelebihan	Kekurangan
Sebelum Kemoterapi	• Efikasi cukup besar • Lebih aman • Kualitas hidup lebih baik selama menjalani kemoterapi	• Prosedur invasif • Kemoterapi dapat mengontrol efusi dengan baik • Empiema postpleurodesis yang kadang muncul • Membuat tatalaksana onkologi lebih sukar • Dapat menunda waktu pelaksanaan kemoterapi
Setelah Kemoterapi	Jika tatalaksana terapi lain gagal	➤ Dapat menunda siklus kemoterapi berikutnya ➤ Resiko yang lebih besar terhadap empiema ➤ Status performa tubuh yang buruk

Dikutip dari (Ali M et al.2023)

Tabel 8. Faktor prognosis yang berpengaruh pada tindakan pleurodesis.

➤ Perburukan prognosis dan efikasi minimal ➤ pH asam (< 7.3) ➤ Kadar glukosa yang rendah (< 60 mg/dl) ➤ <i>Chylothoraks</i> ➤ Limfangitis ➤ Performa status < 70 ➤ <i>Lung entrapment</i>, baik dikarenakan lokulasi pleura atau berkurangnya daya ekspansi paru, dapat menurunkan efikasi pleurodesis, begitu pula ini akan dapat meningkatkan kemungkinan resiko infeksi pada rongga pleura
--

Dikutip dari (Ali M et al.2023)

2.2.2 Klasifikasi Pleurodesis

Secara umum, pleurodesis terbagi menjadi dua jenis, yaitu pleurodesis kimiawi dan pleurodesis mekanik (bedah). Pleurodesis kimiawi dilakukan dengan cara memasukkan agen sklerosan ke dalam rongga pleura melalui *chest tube*, sedangkan pleurodesis mekanik dilakukan melalui prosedur torakoskopi medis, torakoskopi berbantuan video, atau VATS (Rodriguez-Panadero and Montes-Worboys 2012; Light 2013).

a. Pleurodesis mekanis

Metode utama dalam rangsangan mekanis adalah abrasi. Prosedur ini dilakukan saat pembedahan, baik secara konvensional maupun dengan bantuan video, dengan cara mengelupas mesotelium pleura melalui gesekan menggunakan bahan berpermukaan kasar, seperti kain kasa. Iritasi tersebut menimbulkan deskuamasi mesotelium serta mengaktifkan jalur inflamasi dan koagulasi, yang kemudian memicu proliferasi fibroblast dan deposisi kolagen hingga terbentuknya perlekatan pleura. Pleurodesis dengan metode ini sudah jarang digunakan pada efusi pleura ganas berulang dikarenakan keberhasilan tindakan yang rendah serta resiko perdarahan yang tinggi di daerah yang terkena. Indikasi ablasi pleura saat ini hanya direkomendasikan untuk kasus pneumotoraks rekuren (John F. Murray.2022; Dugan et al.2017; Kurman JS et al.2021).

b. Pleurodesis kimia

Mekanisme perlekatan antara pleura visceral dan parietal terjadi melalui pemberian bahan kimia ke dalam rongga pleura yang menimbulkan cedera pada lapisan mesotel, sehingga memicu proses inflamasi. Penelitian yang dilakukan oleh Miller bertujuan mengidentifikasi kemokin yang berperan pada pleuritis akibat induksi tetrasiklin. Dalam studi tersebut, kelinci percobaan disuntikkan tetrasiklin ke rongga pleura. Hasilnya menunjukkan bahwa tetrasiklin menimbulkan influx neutrofil ke rongga pleura yang kemudian diikuti oleh peningkatan jumlah makrofag dalam 48 jam pertama. Respons inflamasi ini berperan penting terhadap perkembangan fibrosis pleura. Selain itu, kadar kemokin interleukin-8 (IL-8), yang memiliki kemampuan kemotaksis terhadap neutrofil, terbukti meningkat signifikan pada cairan pleura. Penurunan kadar IL-8 pada hari ketiga berkaitan dengan berkurangnya influx neutrofil, sehingga diduga IL-8 berperan dalam regulasi sel inflamasi lokal pada pleuritis. Agen kimiawi yang sering digunakan dalam pleurodesis kimia adalah talk,

bleomycin, tetracyclin serta providon iodine (Mierzejewski et al. 2019; Yang JT et al. 2021).

2.2.3 Mekanisme Pleurodesis

Mekanisme pleurodesis meliputi :

a) Peradangan

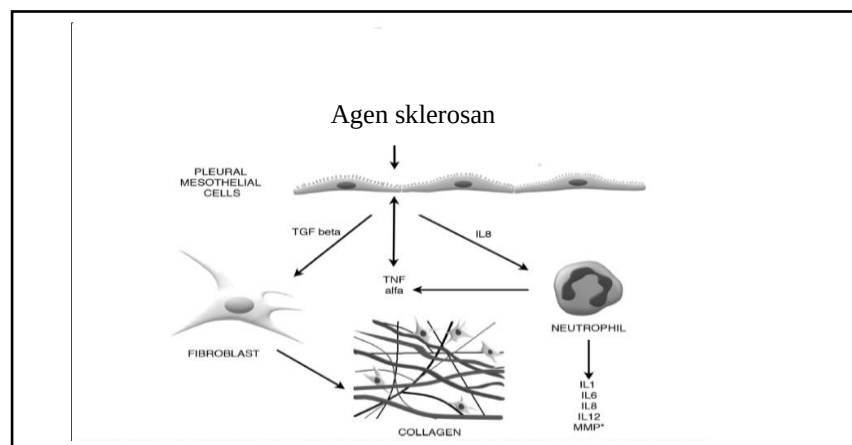
Setelah dilakukan drainase rongga pleura, kedua lapisan pleura akan saling bersentuhan. Untuk menjaga agar ikatan ini tetap kuat, diperlukan perlekatan fibrin serta pembentukan jaringan. Proses perlengketan pleura yang optimal pada pleurodesis terjadi akibat iritasi hebat pada permukaan pleura yang dipicu oleh pemberian agen kimia ke dalam rongga pleura. Aktivasi jalur inflamasi kemudian memicu terjadinya fibrosis. Selain dengan agen kimia, pleurodesis juga dapat dilakukan melalui teknik pengikisan permukaan pleura, yang biasanya diterapkan setelah operasi pengangkatan blebs di permukaan paru pada pasien dengan pneumotoraks (Mierzejewski et al. 2019).

Kerusakan permukaan mesothelium akibat agen sklerotik memulai rantai reaksi inflamasi. Sel mesotel merupakan komponen utama dalam proses inflamasi. Saat terpapar agen sklerotik, sel ini akan melepaskan berbagai mediator yang berperan penting dalam mengaktifkan berbagai jalur inflamasi. Mediator tersebut meliputi kemokin seperti interleukin-8 (IL-8), *Monocyte Chemoattractant Protein* (MCP-1), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), *Basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF), *Transforming Growth Factor β* (TGF- β), serta sejumlah mediator lainnya (Mierzejewski et al. 2019).

Proses inflamasi diawali dengan aktivasi sel mesotel pleura normal melalui tindakan pleurodesis, yang kemudian berujung pada terbentuknya simfisis antara pleura visceral dan parietal. Pemberian

agen sklerosan memicu masuknya netrofil secara cepat ke rongga pleura, dengan jumlah yang terus meningkat hingga 24 jam. Jumlah netrofil ini berkorelasi dengan kadar kemokin interleukin-8 (IL-8) di rongga pleura. Setelah netrofil direkrut, IL-8 memicu pelepasan berbagai sitokin yang berperan dalam mempertahankan proses inflamasi. Respons inflamasi akibat agen sklerosan ini dapat ditekan secara signifikan dengan penggunaan kortikosteroid (Rodriguez-Panadero and Montes-Worboys 2012; Mierzejewski et al. 2019).

Interleukin-8 merupakan kemokin poten yang berperan dalam menarik netrofil masuk ke rongga pleura. Keadaan normal, IL-8 diproduksi oleh sel mesotel, namun produksinya meningkat tajam ketika terjadi rangsangan inflamasi. Penelitian oleh Marchi dan kolega (2006) mengevaluasi respons sel mesotel pleura (PMCs) terhadap paparan talk pada model eksperimental, dan hasilnya menunjukkan bahwa kadar IL-8 dalam cairan pleura mencapai puncaknya enam jam setelah pemberian talk intrapleural (Miller et al. 1999; Mierzejewski et al. 2019). Peran peradangan pada pleurodesis dijelaskan pada gambar 8.



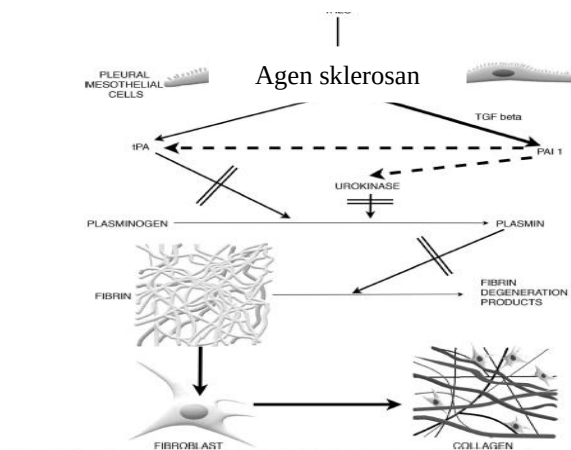
Gambar 13. Peran peradangan pada mekanisme pleurodesis

Dikutip dari (Mierzejewski et al. 2019)

b) Kaskade koagulasi

Keseimbangan antara fibrinogenesis dan fibrinolisis dalam kondisi fisiologis normal terjadi pada rongga pleura. Faktor yang memengaruhi proses fisiologis ini adalah pelepasan terus-menerus dari *Tissue Plasminogen Activator* (tPA) yang berfungsi sebagai antikoagulan kuat, serta *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1) yang berperan sebagai prokoagulan. Kedua faktor tersebut diproduksi oleh sel mesotel. Aplikasi agen sklerosan intrapleural umumnya menimbulkan penurunan aktivitas fibrinolisis dan peningkatan proses koagulasi di rongga pleura. Selain itu, jalur PAI-1 juga menjadi salah satu mekanisme penting yang dikaji dalam kaitannya dengan pleurodesis (Mierzejewski et al., 2019).

Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) berperan menekan aktivitas fibrinolitik di rongga pleura dengan cara menghambat fungsi urokinase dan tPA, sehingga mencegah konversi plasminogen menjadi plasmin. Produksi PAI oleh sel mesotel sangat dipengaruhi oleh stimulasi TGF- β . Dalam penelitian dengan pengiriman gen target melalui adenovirus rekombinan, diikuti cedera pleura akibat tetrasiklin, ditemukan bahwa ekspresi berlebih PAI-1 tidak secara langsung menyebabkan cedera pleura, efusi, atau fibrosis. Namun, peningkatannya terbukti memperburuk kerusakan pleura, memperbanyak pembentukan adhesi, serta meningkatkan kerapatan adhesi yang dipicu oleh tetrasiklin. Peran kaskade koagulasi dalam mekanisme pleurodesis dapat dilihat pada gambar 9 (Mierzejewski et al., 2019).



Gambar 14. Peran kaskade koagulasi dalam proses pleurodesis

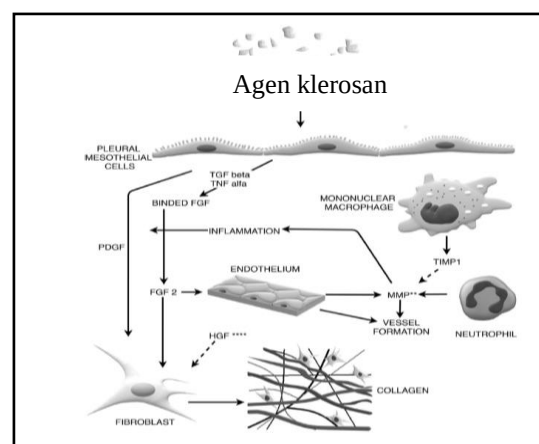
Dikutip dari (Mierzejewski et al., 2019).

c) Fibrogenesis dan fibrolisis

Fibrogenesis dan fibrosis merupakan mekanisme utama yang berperan dalam regulasi pembentukan jaringan fibrotik serta matriks ekstraseluler. Fibrogenesis sendiri adalah proses pembentukan dan proliferasi jaringan fibrosa yang terjadi sebagai bagian dari penyembuhan luka, regenerasi jaringan, serta mekanisme pertahanan terhadap kerusakan akibat inflamasi, nekrosis, maupun pelepasan enzim lisosom. Proses pleurodesis, fibrogenesis berlangsung pada tahap akhir pembentukan simfisis pleura. Proses ini ditandai dengan perekrutan serta proliferasi fibroblast yang memproduksi kolagen dan berbagai komponen matriks ekstraseluler. Kolagen tersebut kemudian memperkuat adhesi pleura yang semula terbentuk akibat ketidakseimbangan koagulasi dan fibrinolisis, menjadi ikatan serat kolagen padat yang lebih permanen. Secara ideal, kondisi ini menghasilkan perlengketan menyeluruh pada rongga pleura. Faktor pertumbuhan yang memengaruhi aktivitas fibroblast di rongga pleura pasca pleurodesis meliputi *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF), *Hepatocyte Growth Factor* (HGF), dan TGF- β (Mierzejewski et al., 2019), (Kisseleva and Brenner 2008).

Platelet Derived Growth Factor (PDGF) diproduksi oleh berbagai jenis sel, namun sumber utamanya di pleura berasal dari *Pleural Mesothelial Cells* (PMCs). *Platelet Derived Growth Factor* memiliki peran krusial dalam merangsang pembelahan fibroblast dengan membantu melewati *checkpoint* G1 pada siklus sel. Faktor ini juga menunjukkan aktivitas pleiotropik berupa kemotaksis, stimulasi proliferasi, peningkatan produksi matriks ekstraseluler, serta sintesis kolagen. Seluruh efek tersebut diyakini berkontribusi penting terhadap efektivitas proses pleurodesis (Mierzejewski et al., 2019).

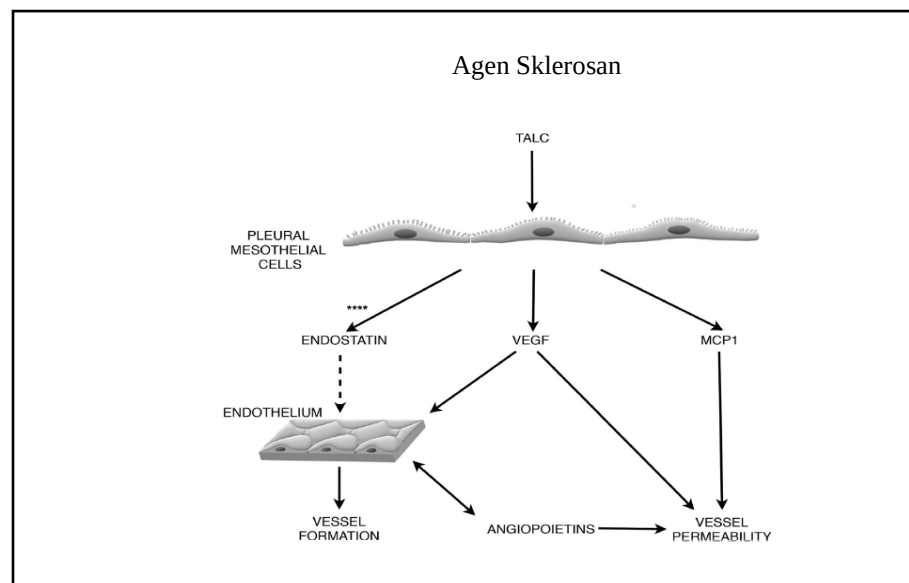
Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), atau dikenal juga sebagai *Fibroblast Growth Factor-2* (FGF-2), merupakan bagian dari keluarga *fibroblast growth factor* yang diduga memiliki peran penting dalam proses pleurodesis. Faktor ini diproduksi tidak hanya oleh sel normal, tetapi juga oleh sel mesotelial ganas. Dalam kondisi fisiologis, bFGF berikatan dengan proteoglikan dan dilepaskan ketika terjadi degradasi matriks ekstraseluler akibat aktivitas sel inflamasi. Pada model sel yang tidak berkaitan langsung dengan pleurodesis, sintesis bFGF diketahui dipicu oleh $\text{TNF-}\alpha$, $\text{TGF-}\beta$, serta sel punca. Efek biologis utama dari bFGF adalah merangsang angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru. Mekanisme fibrinogenesis dan fibrinolisis ditunjukkan pada gambar 10 (Mierzejewski et al., 2019).



Gambar 15. Peran fibrinogeneis dan fibrolisis dalam proses pleurodesis
Dikutip dari (Mierzejewski et al., 2019).

d) Angiogenesis dan angiostasis

Secara fisiologis dan patologis proses angiogenesis dan angiostasis memainkan peranan penting seperti pada proses penyembuhan luka dan pertumbuhan tumor. Angiogenesis adalah proses pembentukan kapiler baru yang berasal dari pembuluh darah yang sudah ada, sedangkan angiostasis merupakan mekanisme penghambatan atau regulasi negatif dari proses tersebut. Bukti ilmiah menunjukkan bahwa angiogenesis berperan dalam pleurodesis maupun pembentukan cairan pleura. Proses ini dipengaruhi oleh endostatin, yaitu fragmen terminal C dari kolagen XVIII yang terbentuk melalui pemecahan proteolitik. Endostatin secara spesifik menghambat angiogenesis dengan mengganggu migrasi sel endotel, memicu penghentian siklus sel, serta menginduksi apoptosis. Peranan angiogenesis dan angiostasis ditunjukkan pada gambar 11 (Mierzejewski et al., 2019).



Gambar 16. Peran angiogenesis dan angiostasis dalam proses pleurodesis.

(Mierzejewski et al., 2019).

Pleurodesis tidak hanya menimbulkan jaringan parut, tetapi juga menghasilkan jaringan ikat dengan vaskularisasi dan persarafan, sehingga tercipta kontinuitas antara pleura viseral dan parietal. Peran

Vascular *Endothelial Growth Factor* (VEGF) masih belum sepenuhnya dipahami. VEGF diketahui mengaktivasi sel endotel, merangsang pembentukan pembuluh darah baru, serta berkontribusi pada pembentukan adhesi. Namun, pada saat yang sama, VEGF juga merupakan salah satu sitokin terkuat yang meningkatkan permeabilitas vaskular dan memicu akumulasi cairan pleura. Selama proses berlangsung, keseimbangan antara angiogenesis dan angiostasis dapat berubah. Garis solid menggambarkan stimulasi, sedangkan garis putus-putus menunjukkan hambatan, dengan efek yang dapat bersifat dua arah maupun tergantung dosis terhadap produksi endostatin yang diamati (Mierzejewski et al. 2019).

2.2.3 Pemilihan Agen Sklerosan

Pleurodesis kimiawi pertama kali dilakukan pada awal abad 20. Lucius Spengler seorang ahli bedah Swiss pertama kali mengenalkan mengenai prosedur perlekatan pleura viseral dan parietal dengan cara menyuntikkan perak nitrat pada pasien peumothoraks berulang. Bethune pada tahun 1935 pertama kali memasukkan talk kedalam rongga dengan tujuan untuk menghancurkan ruang sisa yang ada setelah reseksi paru. Selain itu, lebih dari 30 jenis agen sklerosan telah diketahui dapat digunakan dalam prosedur pleurodesis. Namun, talk tetap terbukti sebagai pilihan yang paling efektif sekaligus paling ekonomis (Mierzejewski et al., 2019). Lebih dari seratus tahun mekanisme pleurodesis masih terus dikembangkan, berbagai metode dan agen sklerosan yang memiliki efektivitas dalam pembentukan simpisis pada proses pleurodesis masih terus diteliti. Beragam zat telah dimanfaatkan untuk menginduksi pleurodesis, namun hingga kini belum terdapat kesepakatan mengenai agen sklerosan yang paling ideal. Kriteria agen sklerosan yang dianggap ideal dapat dilihat pada tabel 9.

Tabel 9. Karakteristik agen sklerosan yang ideal.

Karakteristik	
1.	Biaya murah
2.	Distribusi yang cukup di seluruh dunia
3.	Mudah ditangani
4.	Mudah disterilkan
5.	Indeks infeksi pleura yang rendah
6.	Tidak diperlukan drainase rongga
7.	Tidak ada rasa sakit atau ketidaknyamanan yang hebat
8.	Angka kematian yang rendah
9.	Keberhasilan mendekati 100%

Dikutip dari (Light 2013, Soehardiman et al., 2014))

Beberapa agen sklerosan yang digunakan meliputi :

1. Talk

Talk merupakan lapisan magnesium silika pertama kali digunakan sebagai agen sklerosan pada tahun 1935. Talk yang digunakan sebagai agen sklerosan yang dimasukkan melalui intrapleural merupakan bebas abses dan disterilisasi melalui paparan panas, *ethylene oxide* dan radiasi gamma (Aydin et al. 2009). Talk dimasukkan melalui dua jalur yaitu melalui *thoracoscopy* menggunakan penyemprotan talk *poudrage* atau melalui *intercostal tube* dengan talk suspensi yang disebut *talc slurry* (Aydin et al. 2009).

Talk dianggap sebagai agen utama untuk pleurodesis karena memenuhi sebagian besar kriteria ideal, seperti biaya yang relatif murah, ketersediaan luas, kemudahan pemberian, efektivitas tinggi, serta rendahnya angka efek samping. Pemberian talk dapat dilakukan dengan insuflasi saat torakotomi atau melalui selang dalam berbagai ukuran dalam bentuk *talc slurry* (suspensi talk dalam larutan garam). Walaupun komplikasi jarang terjadi, penggunaan talk tetap memiliki risiko menimbulkan ARDS pada sekitar 1,2–9% pasien, yang berpotensi fatal. Risiko ini diyakini terkait dengan ukuran partikel talk; partikel berukuran kecil lebih mudah diserap di rongga pleura dan tersebar ke sirkulasi sistemik,

sehingga meningkatkan kemungkinan komplikasi sistemik. Mengingat potensi keparahan komplikasi tersebut, berbagai obat lain mulai dipertimbangkan sebagai agen alternatif pleurodesis (Light 2013).

Talk merupakan agen pleurodesis yang efektif sekaligus ekonomis, baik digunakan dalam bentuk *poudrage* maupun *slurry*, terutama pada pasien dengan efusi pleura ganas. Efek samping jangka pendek yang sering muncul meliputi demam dan nyeri dada, sementara komplikasi berupa gagal napas dapat terjadi dan diduga berhubungan dengan dosis, ukuran partikel (>5 mikron), maupun teknik pemberiannya. Produk bebas asbes relatif aman dalam jangka panjang, khususnya pada efusi pleura ganas. Respons terhadap penggunaan talk belum banyak diteliti dalam berbagai variasi dosis, dan efek samping serius lebih sering ditemukan pada dosis tinggi. *American Thoracic Society* (ATS) merekomendasikan penggunaan talk tidak melebihi 5 gram serta menghindari pleurodesis bilateral secara simultan. Hingga kini, dosis optimal talk untuk pleurodesis belum sepenuhnya ditentukan, namun ATS menyarankan sekitar 5 gram (8–12 ml) pada kasus efusi pleura ganas. Setelah insuflasi, evaluasi ulang rongga pleura perlu dilakukan untuk memastikan distribusi talk merata di seluruh permukaan pleura (Dixit et al. 2017).

Keunggulan penggunaan talk adalah rendahnya persentase angka kejadian gagal nafas akut akibat komplikasi dari pemberian talk. Pada penelitian sebelumnya, pemberian *slurry* talk pada 240 pasien dengan efusi pleura ganas, insidensi gagal napas akut 4% dan 5 (2%) pasien mengalami kematian. Angka kejadian kematian akibat pemberian agen talk lebih tinggi terjadi pada pasien dengan efusi pleura ganas daripada pneumothoraks, faktanya gagal nafas akut dan kematian akibat pemberian agen sclerosis talk secara

intrapleura harus tetap menjadi pertimbangan dalam menentukan tindakan pleurodesis (Light 2013). Pemberian talk *poudrage* ke dalam rongga intrapleural harus didokumentasikan dengan baik. Talk *poudrage* dapat dimulai setelah pemberian anestesi lokal dengan *thoracoscopy* medis atau VATS. Sebelum memasukkan talk, cairan pleura harus telah dilakukan drainase (Aydin et al. 2009).

2. Tetrasiklin dan Derivat Tetrasiklin

Tetracycline hydrochloride merupakan agen sklerosan yang sering digunakan. Efek langsung dari tetrasiklin menyerupai *growth factor* yang berperan dalam pengeluaran fibroblast. Tetrasiklin dapat diaplikasikan melalui kateter kecil atau *thoracostomy*. Keunggulan penggunaan tetrasiklin adalah efikasi yang tinggi, profil keamanan yang baik, mudah diaplikasikan dan harga yang murah (Aydin et al. 2009). Tetrasiklin memiliki efektivitas yang bervariasi antara 45–77% dengan tingkat kekambuhan yang relatif tinggi. Pemberiannya memerlukan penggunaan analgesik dosis besar. Saat ini, bentuk parenteral tetrasiklin sudah tidak diproduksi sehingga tidak lagi digunakan. Karena tetrasiklin parenteral tidak lagi tersedia turunan tetrasiklin *minocycline* dan *doxycycline* telah dievaluasi pada pleurodesis (Soehardiman et al., 2014).

Derivat tetrasiklin merupakan alternatif agen sklerosan pada pasien dengan pneumothoraks dan efusi pleura ganas. Penelitian acak yang dilakukan terhadap 229 pasien yang mendapat terapi *thoracostomy tube* pada pasien dengan pneumotorak spontan yaitu pasien mendapat terapi 1500mg tetrasiklin atau tidak mendapat tetrasiklin pada *chest tube*. Selama 5 tahun periode studi, tercapai 25% rekurensi rate pada group tetrasiklin lebih rendah dibandingkan dengan group yang tidak memperoleh tetrasiklin yaitu 41%. Studi kedua dilakukan oleh Alfageme dkk, melaporkan

bahwa angka kekambuhan sebesar 9% pada 66 pasien yang memperoleh terapi tetrasiklin intrapleural, sedangkan angka kekambuhan sebesar 36% untuk 79 pasien yang hanya memperoleh terapi *chest tube* (Light 2013).

Pemberian nonsteroid antiinflamasi dapat memberikan efek penurunan efektivitas pleurodesis pada mekanisme abrasi, sehingga pemberian kortikosteroid dan anti inflamasi harus diminimalisir pada pasien yang akan melakukan prosedur pleurodesis (Light 2013). Pemberian derivat tetrasiklin pada plurodesis memiliki efektivitas yang hampir sama dengan tetrasiklin. Pemberian *doxycyclin* intrapleural memiliki efektifitas dalam terapi efusi pleura ganas. Pemberian 500mg *doxycyclin* intrapleural di rekomendasikan pada pasien dengan pneumothoraks spontan yang diterapi dengan *chest tube*. Alternatif lain yaitu *minocycline* 300mg intrapleural. *Bleomycin* tidak direkomendasikan sebagai agen sklerosan karena tidak efektif dalam menghasilkan perlekatan pleura viseral dan parietal pada pleuroesis dan harga yang mahal (Light 2013).

Doxycycline dan *minocycline* efektif pada pleurodesis dengan efusi pleura ganas. Dosis *doxycycline* adalah 500mg. *Minocycline* dosis 300-500mg menghasilkan respons lengkap 62,5% setelah 30 hari dan respons parsial (tidak perlu untuk *thoracosintesis* lanjut) 25%. Efek samping utama ketika pleurodesis dilakukan dengan turunan tetrasklin adalah nyeri dada yang hebat. Nyeri dada lebih hebat diderita oleh pasien dengan pneumohoraks dibandingkan dengan pasien efusi pleura ganas. Pada pasien yang menerima turunan tetrasiklin pada pleurodesis diberikan lorazepam atau midazolam selain obat analgesic sistemik sebelum injeksi agen pleurodesis ini. Pemasangan *chest tube* disertai pleurodesis dengan kapsul tetrasiklin terbukti sebagai metode yang efektif sekaligus

ekonomis. Sebuah penelitian dengan tetrasiklin berlabel radioaktif menunjukkan bahwa obat ini dapat menyebar merata ke seluruh rongga pleura hanya dalam hitungan detik, dan distribusinya tidak dipengaruhi oleh posisi maupun rotasi pasien (Light 2013).

3. Perak nitrat

Perak nitrat merupakan agen plurodesis pertama yang digunakan dan memiliki efektivitas yang baik. Pada tahun 1980, perak nitrat digantikan oleh tetrasiklin sebagai agen sklerosan dikarenakan efek samping yang berat setelah penyuntikan perak nitrat intrapleural. Mekanisme patofisiologis pleurodesis yang diinduksi oleh perak nitrat berbeda dengan pleurodesis menggunakan talk, karena penelitian pada hewan menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid tidak mengurangi efektivitas pleurodesis yang dihasilkan oleh perak nitrat, berbeda dengan efek yang terjadi pada penggunaan talk (Light 2013).

4. Bleomycin

Agen antineoplastik banyak digunakan sebagai sklerosan pada manajemen pasien efusi pleura ganas. Bleomycin adalah antibiotik antineoplastik dari *Streptomyces Verticillus* yang melekat pada DNA dan menghambat sintesisnya dengan menyebabkan kerusakan DNA. Efektivitas yang rendah, biaya yang tinggi dan efek samping yang tinggi menyebabkan penggunaan bleomycin masih terbatas. Dosis standar bleomycin adalah 60.000 unit intrapleural yang dicampur dengan 50-100ml larutan saline (Aydin et al. 2009). Bleomycin banyak digunakan pada kasus limfoma dan kanker kepala leher. Angka keberhasilan pleurodesis menggunakan bleomycin 31-85%. Efek samping yang sering dikeluhkan adalah demam, nyeri dada yang terlokalisir, dan keluhan saluran gastrointestinal. Toksisitas sistemik jarang dikeluhkan, hal ini dapat

diakibatkan rendahnya absorpsi (Aydin et al. 2009, Soehardiman et al., 2014).

Pleurodesis dilakukan setelah paru mengembang sepenuhnya dan produksi cairan pleura kurang dari 100 cc per hari. Pleurodesis yang menggunakan bleomycin, 60 unit bleomycin dilarutkan dalam 50–100 cc larutan garam fisiologis steril dan dimasukkan ke dalam rongga pleura melalui *chest tube*. Selang tersebut kemudian diklem selama 4 jam, sementara pasien dimobilisasi secara bergantian dalam posisi terlentang, lateral kiri, dan lateral kanan setiap 20 menit (Ong et al. 2000). Hasil studi metaanalisis pada 256 pasien yang diberikan agen bleomisin tidak memberikan hasil yang lebih efektif dibandingkan dengan talk dalam menangani keluhan sesak akibat efusi pleura ganas dan keberhasilan tindakan pleurodesis. Penelitian lain menyebutkan bahwa angka kematian terhadap pasien yang menjalani pleurodesis dengan agen sklerosan bleomicyn maupun dengan talk tidak berbeda bermakna (Saleh, Awad and Sanad, no date; Alsayed et al., 2015; Sonoda et al., 2015).

5. *Doxorubicin*

Doxorubicin merupakan antibiotik dari golongan antrasiklin yang memiliki efek antineoplastik. Obat ini digunakan sebagai agen kemoterapi pada kanker payudara, limfoma Hodgkin, limfoma non-Hodgkin, leukemia limfoblastik akut, dan leukemia mieloblastik akut (Kishi et al., 2004). Selain itu, *doxorubicin* juga dapat digunakan sebagai agen sklerosan untuk pleurodesis, serupa dengan bleomycin. Dosis yang digunakan untuk pleurodesis adalah 3 mg yang dilarutkan dalam 200 ml larutan fisiologis, kemudian dimasukkan ke rongga pleura melalui *chest tube*. Efek samping yang mungkin muncul meliputi demam, nyeri dada, penurunan nafsu makan, dan peningkatan enzim transaminase. Penggunaan

doxorubicin tunggal sebagai agen sklerosan memiliki manfaat yang terbatas, dengan dosis intrapleura 10–40 mg hanya menghasilkan respons lengkap pada sekitar 24% kasus efusi pleura ganas (Light, 2013).

6. Providone-iodine

Pleurodesis dengan agen providon iodin menjanjikan, mudah didapat, murah, aman merupakan agen sklerosan yang efektif dan memiliki efek antiseptik. Providon iodin juga telah terbukti efektif dalam penatalaksanaan efusi pleura ganas, dengan tingkat keberhasilan yang dilaporkan mulai dari 64 -100%. Walaupun nyeri dada paralitik hebat yang berkembang menjadi hipotensi merupakan efek samping yang dilaporkan. Pemberian lokal anestesi wajib dilakukan, pada kasus tertentu memerlukan sedasi (Light 2013).

Providon iodin dapat diabsorpsi dari permukaan mukosa dan dalam ruang pleura dapat menyebabkan lebih dari 100 kali lipat peningkatan konsentrasi iodium. Pleurodesis dilakukan dengan 20 mL 10% providon iodin dan 80mL larutan salin normal. Sebuah penelitian terhadap 39 pasien yang menjalani pleurodesis menggunakan povidon iodin melalui *tube thoracostomy*, diperoleh tingkat keberhasilan lengkap sebesar 91,6% (33 pasien) tanpa efek samping yang signifikan. Selain itu, publikasi lain melaporkan penggunaan povidon iodin pada 14 pasien dengan hasil keberhasilan lengkap 64,2% dan tanpa efek samping serius (Ibrahim et al., 2015; Light, 2013).

2.2.4 Komplikasi Tindakan Pleurodesis

Komplikasi yang mungkin timbul pada tindakan pleurodesis meliputi: (Rodriguez-Panadero and Montes-Worboys 2012).

- a) Nyeri
- b) Takikardia, takipnea, pneumonitis, atau gagal napas (terutama setelah pemberian *talc slurry*), oedem paru reekspansi. Umumnya keadaan ini bersifat reversible.
- c) Demam. Biasanya berkaitan dengan pleuriti, hilang dalam < 48 jam
- d) Ekspansi paru inkomplit dan *partially trapped lung*
- e) Reaksi anafilaksis terhadap obat / agen sklerosan
- f) Syok neurogenic

2.2.5 Prediktor Respons Pleurodesis

Prediktor respons pleurodesis pada efusi pleura ganas masih menjadi topik yang kontroversial, karena tampaknya hasilnya berbeda-beda di setiap institusi. Diperlukan analisis yang lebih mendalam untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang memengaruhi keberhasilan pleurodesis. Hasil penelitian global mengenai respons pleurodesis belum menunjukkan konsistensi yang jelas. Oleh karena itu, analisis dalam jangka waktu lebih lama dan dengan skala sampel yang lebih besar diperlukan untuk meningkatkan kekuatan statistik serta menghasilkan data yang dapat digunakan sebagai basis untuk meningkatkan kinerja prosedur ini. Penting untuk mengungkap hubungan positif maupun negatif antara berbagai faktor dengan respons pleurodesis. Asosiasi positif dapat membantu penerapan teknik pleurodesis yang lebih optimal serta pedoman khusus untuk indikasi klinis. Sebaliknya, asosiasi negatif dapat menjadi panduan dalam pemilihan metode yang lebih efektif, misalnya karena agen sklerosan yang berbeda memberikan tingkat respons yang berbeda. Keberhasilan pleurodesis biasanya ditentukan dengan mengamati kembalinya cairan dalam 4 minggu setelah pemberian agen sklerosan. Selain itu, kadar IL-8, serta penanda biokimia awal seperti pH, glukosa, LDH, dan TGF- β 1 dalam cairan pleura dapat diandalkan untuk memprediksi respons pleurodesis pada pasien dengan efusi pleura ganas (Rodriguez-Panadero and Montes-Worboys 2012).

2.2.6 Kriteria respons pleurodesis

Respons terhadap pleurodesis dapat dipengaruhi oleh jenis tumor yang menyebar ke permukaan pleura, terlepas dari agen sklerosan yang digunakan. Kegagalan pleurodesis lebih sering terjadi pada efusi pleura ganas yang disebabkan oleh *mesothelioma* dan kanker paru, sedangkan hasil pleurodesis cenderung lebih baik pada pasien dengan kanker payudara, kanker ovarium, atau limfoma. Paru yang terperangkap (*trapped lung*) umumnya ditemukan pada kasus *mesothelioma* dan metastasis paru, akibat restriksi pleura visceral pada mesothelioma atau obstruksi endobronkial pada kanker paru. Tingginya beban tumor di rongga pleura berbanding terbalik dengan keberhasilan pleurodesis; peluang keberhasilan menurun seiring meningkatnya beban tumor yang diamati selama torakoskopi. Mekanisme biologis lain yang memengaruhi kegagalan pleurodesis, terutama pada *mesothelioma*, berkaitan dengan tingginya beban tumor yang mengganggu fungsi sel mesotelial normal dalam membentuk simfisis pleura yang optimal (Rodriguez-Panadero and Montes-Worboys 2012).

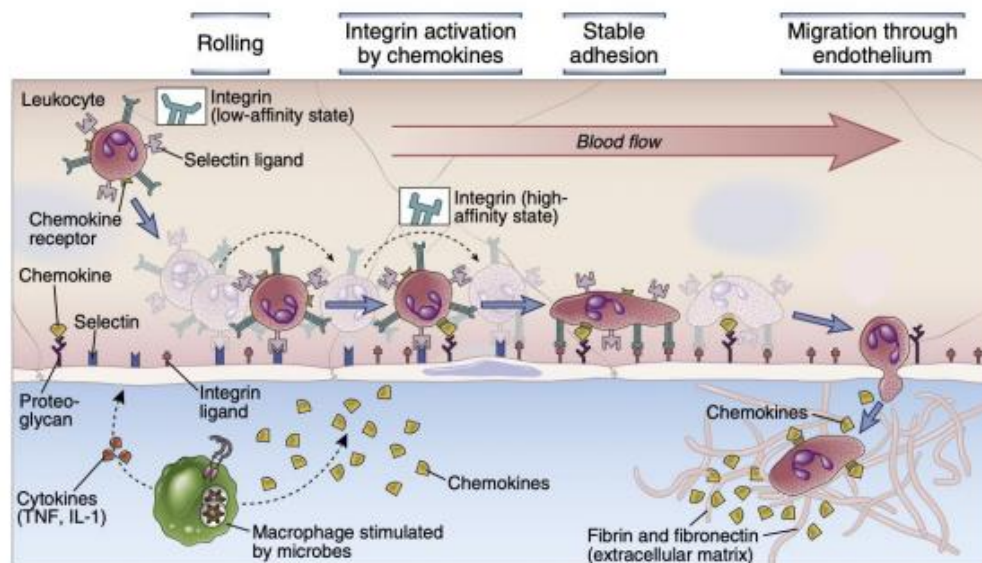
Kriteria respons pleurodesis meliputi (Soehardiman *et al.*, 2014) :

1. Keberhasilan lengkap (*Complete Response/CR*): Terjadi apabila gejala membaik dalam jangka waktu lama dan tidak terdapat reakupulasi cairan pleura lebih dari 30 hari berdasarkan pemeriksaan foto thoraks.
2. Keberhasilan sebagian (*Partial Response/PR*): Terjadi apabila sesak napas akibat efusi pleura muncul kembali dalam waktu kurang dari 30 hari dan terdapat reakupulasi cairan pleura kurang dari 50% pada pemeriksaan foto thoraks, namun tidak memerlukan tindakan evakuasi cairan.
3. Kegagalan pleurodesis (*Treatment Failure/TF*): Ditetapkan apabila kondisi pasien tidak memenuhi kriteria keberhasilan lengkap maupun sebagian.

2.3 Interleukin- 8 (IL-8)

Kemokin dapat diproduksi oleh leukosit dan beberapa sel di saluran pernapasan ataupun sirkulasi darah seperti makrofag, sel monosit, sel endotel, sel epitel bronkus dan fibroblast. Kemokin dapat memicu peningkatan sitokin pro inflamasi seperti TNF, IL-1 dan IL-7 lalu memicu produksi sitokin lainnya. Beberapa sitokin akan teraktivasi oleh sel T yang akan dipicu oleh imunitas didapat dan akumulasi sel-sel inflamasi. Interleukin-8 (IL-8) adalah salah satu kemokin yang berfungsi dalam memperantarai akumulasi dari leukosit dari aliran darah ke bagian organ target di jaringan (Abbas, 2015).

Interleukin-8 (IL-8) memiliki aktivitas anti-inflamasi, yang telah ditetapkan dalam berbagai model infeksi, peradangan dan kanker. Beberapa jenis sel mengekspresikan reseptor untuk sitokin IL-8 dan menghasilkan molekul yang aktif baik secara lokal maupun sistemik. Berbagai jenis sel, khususnya monosit, netrofil, epitel, fibroblast, endotel, mesotel dan tumor mensekresikan IL-8. Peningkatan ekspresi IL-8 dan atau reseptornya merupakan tanda peradangan kronis, termasuk psoriasis, ARDS, PPOK, rematoid arthritis, kanker dan peningkatan regulasinya seringkali berhubungan dengan aktivitas penyakit. IL-8 merupakan kelas kemokin CXC, sebuah kemotraktan kuat dan aktivator netrofil dan sel imun lainnya, merupakan sitokin proangiogenik yang diekspresikan secara berlebihan pada banyak kanker pada manusia (Brennan and Zheng 2007; Qazi et al. 2011).



Gambar 17. proses kemotaksis sel Inflamasi

Dikutip dari Abbas, 2015

IL-8 merupakan protein nonglikosilasi 8,4 kDa yang diproduksi dengan memproses protein prekursor dari 99 asam amino milik subfamily CXC dari kemokin yang ditandai dengan dua residu sistein esensial, dipisahkan oleh asam amino intervening ketiga. Terdapat 2 bentuk utama IL-8, yaitu bentuk yang berasal dari monosit asam amino 72, dominan dalam kultur monosit dan makrofag, dan bentuk endotel yang memiliki lima asam amino N-terminal ekstra, mendominasi dalam kultur sel jaringan. Seperti sel endotel dan fibroblast (Qazi et al. 2011).

Bentuk yang lebih panjang dari IL-8 (79 dan 77 asam amino) dan bentuk lebih pendek (69 asam amino) telah diisolasi dari medium terkondisi limfosit yang distimulasi dengan lipopolisakarida bakteri, fibroblast distimulasi oleh IL-1 atau TNF, dan polii : C-stimulated sel endotel. Bentuk utama IL-8 yang diproduksi sel endotel adalah varian 77-asam amino. IL-8 (6-77) memiliki aktivitas 5-10 kali lipat lebih tinggi pada aktivasi netrofil, IL-8 (5-77) memiliki aktivitas yang meningkat pada aktivasi netrofil, dan IL-8 (7-77) memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap reseptor CXCR1 dan CXCR2 dibandingkan dengan IL-8 (Qazi et al. 2011).

Reseptor IL-8 adalah anggota keluarga protein reseptor berpasangan G-protein. Terdapat 2 jenis reseptor IL-8 yang berbeda. Reseptor tipe 1 secara khusus mengikat IL-8 ($K_d = 0,8 - 4 \text{ nM}$). Reseptor tipe 2 (K_d untuk IL-8 = $0,3-2 \text{ nM}$) juga mengikat faktor terkait IL-8 seperti MGSA (*Melanoma Growth Stimulatory Activity*), GRO, MIP-1 (*Macrophage Inflammatory Protein*) dan NAP-2 (*Neutrophil Activating Protein-2*). Kedua gen reseptor dipetakan ke kromosom manusia 2q35 (Qazi et al. 2011).

Interleukin-8 adalah kemokin proinflamasi oksidatif yang responsive terhadap stress, dilepaskan dari sel epitel setelah stress oksidatif diinduksi partikel yang menyebabkan masuknya netrofil dan peradangan. Interleukin-8 juga merupakan kemotraktan kuat dan aktivator netrofil yang transkripsinya tergantung pada NF-kB. Rangsangan proinflamasi dianggap sebagai pengatur utama kadar IL-8 sebagai respons terhadap cedera. IL-8 terlibat dalam banyak proses penyembuhan luka yang merangsang diferensiasi fibroblast menjadi *myofibroblast* dan mendorong angiogenesis (Brennan and Zheng 2007; Qazi et al. 2011).

Netrofil adalah tipe sel leukosit yang pertama kali dilakukan penarikan dari sirkulasi darah menuju organ target yang mengalami proses inflamasi dan infeksi. Selanjutnya terjadi penarikan monosit yang terjadi beberapa jam atau bersifat akut dan terus berlanjut sampai dengan beberapa hari. Netrofil juga mengikat IL-8 yang memiliki reseptor CXCR1 dan CXCR2, yang berfungsi sebagai kemokin utama yang memicu migrasi netrofil dari sirkulasi ke dalam jaringan yang menyebabkan proses inflamasi lebih lanjut terutama dalam fase akut (Abbas, 2015).

2.4 Transforming Growth Factor beta-1 (TGF β 1)

Transforming Growth Factor beta (TGF- β) adalah bagian *polypeptide* yang termasuk sitokin pleiotropik yang terdapat dalam lima isoform, dikenal sebagai TGF beta 1-5, dengan homologi 70-80% dan tidak homologi dengan TGF alfa. *Transforming Growth Factor beta-1*(TGF- β 1) adalah isoform yang paling melimpah dan diekspresikan di mana-mana, sementara isoform lainnya

diekspresikan dengan cara yang lebih terbatas. Protein ini di sekresi dengan berbagai fungsi seluler termasuk mengontrol pertumbuhan sel, proliferasi sel, dan apoptosis pada manusia. *Transforming Growth Factor beta* (TGF- β) diekspresikan dalam trombosit dan juga diproduksi oleh makrofag, limfosit, sel endotel, kondrosit dan sel leukemia (Abbas, 2015).

Transforming Growth Factor beta (TGF- β) adalah sekelompok peptida multifungsi yang mengatur proliferasi, diferensiasi, dan berbagai fungsi seluler lainnya pada banyak jenis sel. TGF- β bekerja secara sinergis dengan *Transforming Growth Factor alpha* (TGF- α) dalam menginduksi transformasi sel, sekaligus berperan sebagai faktor pertumbuhan autokrin negatif. Disregulasi dalam aktivasi dan pensinyalan TGF- β dapat memicu apoptosis. Peptida ini disintesis oleh berbagai jenis sel, yang hampir semuanya memiliki reseptor spesifik untuk TGF- β . TGF- β pertama kali diidentifikasi dalam trombosit manusia sebagai protein bermassa molekul 25 kilodalton dengan peran potensial dalam penyembuhan luka. Selanjutnya, TGF- β ditemukan sebagai prekursor protein besar yang terdiri dari 390 asam amino dan diproses secara proteolitik menjadi peptida matang berjumlah 112 asam amino (Abbas, 2015).

Transforming Growth Factor beta-1 disintesis sebagai polipeptida prekursor Panjang, yang dibelah untuk menghasilkan protein matang dan *Latency Associated Peptide* (LAP). *Latency Associated Peptide* dan TGF beta 1 dewasa tetap terkait secara non-kovalen melalui sekresi, membentuk homodimer yang dikenal sebagai *Small Latent Complex* (SLC). Sekresi dapat diinduksi oleh steroid, retinoid, RGF, NGF, vitamin D3 dan IL-1. Bioaktivitas TGF beta 1 dewasa tergantung pada pelepasannya dari LAP melalui perubahan konformasi dan pemrosesan proteolitik. Aktivitasnya meliputi penghambatan pertumbuhan sel pada sel epitel, sel endotel, fibroblast, neuron, sel limfoid, dan jenis sel hematopoietic lainnya. *Transforming Growth Factor beta-1* juga menghambat proliferasi sel T dan sel NK, menurunkan aktivitas makrofag aktif, dan memblokir aktivitas anti tumor dari IL-1 sel pembunuh yang

mengaktifkan limfokin (LAK). Baru-baru ini TGF- β 1 telah ditemukan memiliki peran penting dalam pengembangan sel T regulator dan bertindak sebagai faktor kostimulatori untuk ekspresi Foxp3. Sel dendritik yang terpapar tumor telah dilaporkan mengeluarkan TGF- β 1 dan merangsang diferensiasi sel Treg CD4⁺, CD25⁺ dari progeny CD4⁺, CD25 perifer. Sel T regulator yang diinduksi beta 1 TGF telah disebut iTreg (Abbas, 2015).

TGF- β 1 memainkan peran penting dalam mengendalikan sistem kekebalan tubuh, dan menunjukkan aktivitas yang berbeda pada jenis sel yang berbeda, atau sel pada tahap perkembangan yang berbeda. Sebagian besar sel imun (leukosit) mengeluarkan TGF- β 1. Beberapa sel T melepaskan TGF- β 1 untuk menghambat kerja sel T lainnya. Secara khusus TGF- β 1 mencegah proliferasi IL-1 dan IL-2 pada sel T teraktivasi, serta aktivasi sel T helper dan sel T sitotoksik. TGF- β dapat menghambat sekresi dan aktivitas banyak sitokin lain termasuk interferon γ , *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α) dan berbagai interleukin. TGF- β dapat meningkatkan eksresi sitokin tertentu dalam sel T dan mendorong proliferasinya, terutama jika sel tersebut belum matang (Abbas, 2015).

TGF- β 1 memiliki efek serupa pada sel B yang juga bervariasi dengan keadaan diferensiasi sel. TGF- β menghambat proliferasi, merangsang apoptosis sel B, dan mengontrol ekspresi antibodi protein, tranferin dan MHC kelas II pada sel B yang belum matang dan matang. Efek TGF- β 1 pada makrofag dan monosit Sebagian besar bersifat supresif, sitokin ini dapat menghambat proliferasi sel-sel dan mencegah produksi oksigen reaktif dan intermediate nitrogen. TGF- β 1 memiliki efek sebaliknya pada sel myeloid seperti TGF- β 1 bertindak sebagai kemotraktan, mengarahkan respon imun terhadap patigen tertentu. Makrofag dan monosit merespon kadar TGF- β 1 yang rendah dengan cara kemotaktik. Ekspresi sitokin monositik (IL-1 α , IL-1 β dan TNF- α), dan fagositik makrofag dapat ditingkatkan dengan aksi TGF- β 1 (Abbas, 2015).

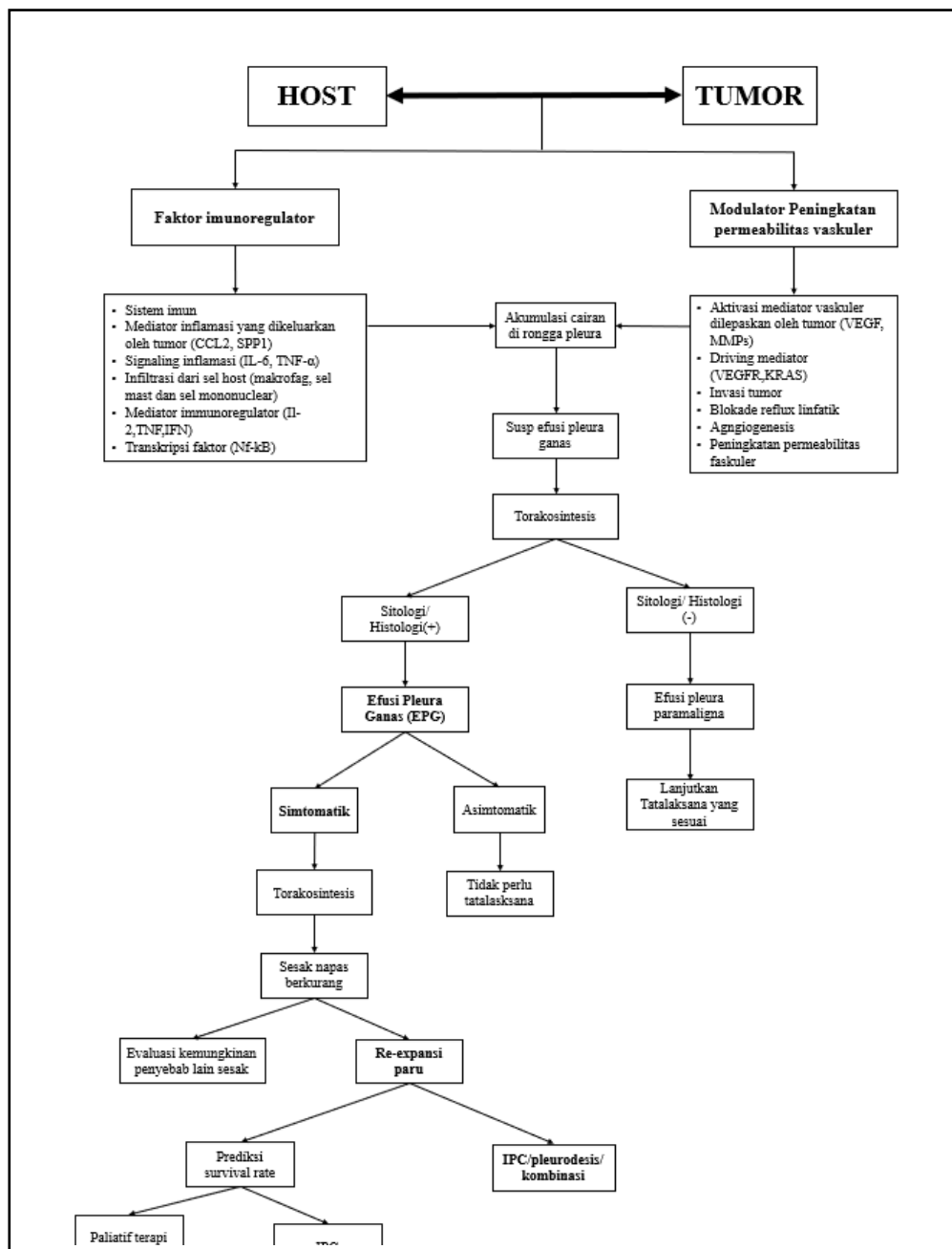
2.4 Kerangka Teori

Efusi pleura akibat keganasan muncul melalui berbagai mekanisme yang secara umum dibagi menjadi mekanisme langsung dan tidak langsung. Mekanisme langsung terjadi ketika tumor bermetastasis ke pleura, meningkatkan permeabilitas permukaan pleura sehingga volume cairan yang masuk ke rongga pleura melebihi kapasitas pengeluarannya. Selain itu, berkurangnya kemampuan pleura dalam mengeluarkan cairan juga dapat memicu terbentuknya efusi pleura. Mekanisme langsung lainnya termasuk obstruksi saluran limfe pleura akibat metastasis, yang menurunkan kemampuan pengeluaran cairan dan menyebabkan akumulasi cairan. Sedangkan mekanisme tidak langsung meliputi kondisi seperti hiponatremia, emboli paru, serta efek tindakan pasca radioterapi. Pada pasien dengan efusi pleura ganas, hiponatremia dapat menurunkan tekanan osmotik, sehingga mempermudah perpindahan cairan ke rongga pleura (Feller-Kopman et al. 2018; Skok et al. 2019).

Penatalaksanaan efusi pleura ganas sebaiknya dilakukan segera setelah diagnosis ditegakkan. Diagnosis definitif EPG ditegakkan melalui identifikasi sel ganas pada pemeriksaan sitologi atau histologi cairan pleura. Tujuan utama terapi adalah mengurangi gejala akibat akumulasi cairan di rongga pleura dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Pada pasien dengan efusi pleura masif yang menimbulkan keluhan signifikan, intervensi seperti thorakosintesis, pemasangan kateter pleura permanen (*indwelling pleural catheter/IPC*), atau pleurodesis dapat dilakukan. *American Thoracic Society* (ATS) dan *British Thoracic Society* (BTS) merekomendasikan pleurodesis dan pemasangan IPC sebagai terapi pada pasien EPG berulang yang mengalami sesak napas dan memiliki perkiraan hidup lebih dari satu bulan (Skok et al. 2019).

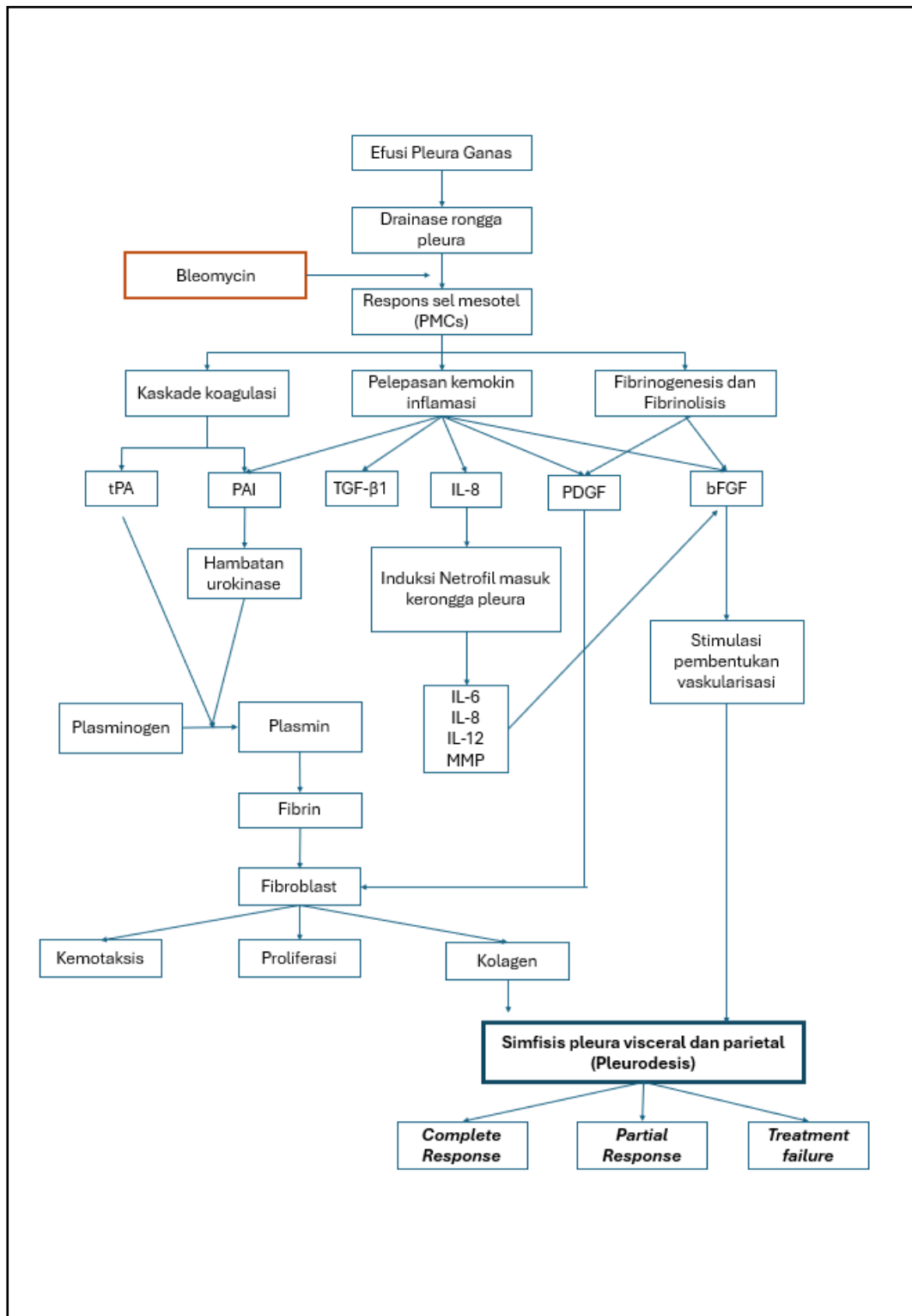
Keberhasilan tindakan pleurodesis dipengaruhi oleh berbagai hal meliputi pemilihan teknik, agen skelosan dan kriteria pemilihan pasien. Faktor lain yang berpengaruh terhadap keberhasilan proses pleurodesis yaitu jenis dan lokasi tumor. Target utama agen sklerosan adalah lapisan mesothelial pleura yang

akan mengeluarkan beberapa mediator seperti interleukin-8, TGF- β , bFGF (Psathakis et al. 2006; Rodriguez-Panadero and Montes-Worboys 2012). Mekanisme pleurodesis meliputi proses peradangan, pembentukan kaskade koagulasi, proses fibrogenesis dan fibrolisis serta proses angiogenesis dan angiostasis yang kemudian akan merangsang perlekatan dan pembentukan jaringan sehingga terjadi perlekatan pleura visceral dan parietal (Mierzejewski et al. 2019).



Gambar 18. Kerangka teori modifikasi dari (Skok et al. 2019)

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 19. Kerangka konsep

Pleurodesis merupakan salah satu rekomendasi tatalaksana pada pasien dengan efusi pleura ganas. Pleurodesis bertujuan menyatukan pleura visceral dan parietal dengan pemberian agen sklerosan maupun secara mekanis atau perlukaan. Pada pasien dengan efusi pleura ganas akan dilakukan pengosongan cairan di rongga pleura melalui drainase rongga pleura yang selanjutnya akan dilakukan evaluasi melalui foto rontgen thorak apakah terjadi pengembangan paru dan cairan pleura kurang dari 100 cc. setelah terjadi pengembangan paru maka agen sklerosan akan dimasukkan ke dalam cavum pleura dengan tujuan melukai lapisan sel mesotel sehingga menimbulkan respons inflamasi pada mesotelial sel (PMCs) (Skok et al. 2019).

Mekanisme pleurodesis meliputi respons peradangan. Kerusakan permukaan mesotelium akibat agen sklerosan memulai reaksi inflamasi, aktivasi jalur inflamasi akan mengakibatkan keadaan fibrotik. Sel mesotel merespons agen sklerosan dengan mengeluarkan berbagai mediator yang berperan dalam jalur inflamasi. Mediator tersebut meliputi interleukin-8 (IL-8), *Monocyte Chemoattractant Protein* (MCP-1), *Growth Factor Vascular Endothelial* (VEGF), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF), *Transforming Growth Factor β* (TGF- β) (Skok et al. 2019).

Mekanisme selanjutnya adalah kaskade koagulasi, penurunan aktivitas fibrinolysis dan peningkatan aktivitas koagulasi intrapleural merupakan efek umum agen sklerosan. Mekanisme penting lainnya yang dievaluasi dalam konteks pleurodesis adalah jalur *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) yang dapat mengurangi aktivitas fibrinolitik di rongga pleura dengan cara menghambat kerja urokinase dan tPA yang selanjutnya akan mengubah plasminogen menjadi plasmin. Produksi PAI oleh sel mesotelial sangat di stimulasi oleh TGF- β . Peran PDGF akan mengubah fibrin menjadi fibroblast sehingga akan menghasilkan kemotaksis, proliferasi dan kolagen. Kolagen inilah yang selanjutnya akan membentuk simpisis antara pleura visceral dan parietal (Skok et al. 2019).

2.6 Hipotesis

1. Ho: Tidak ada pengaruh kadar penanda biokimia (pH, Glukosa dan LDH) cairan pleura, IL-8 dan TGF- β 1 plasma terhadap keberhasilan Tindakan pleurodesis pada pasien effusi pleura ganas di RSAY Tahun 2023 – 2024.
2. Ha/H1: Terdapat pengaruh kadar penanda biokimia (pH, Glukosa dan LDH) cairan pleura, IL-8 dan TGF- β 1 plasma terhadap keberhasilan Tindakan pleurodesis pada pasien effusi pleura ganas di RSAY Tahun 2023 – 2024.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode observasional, yaitu pendekatan yang bertujuan untuk mempelajari secara sistematis bagaimana dan mengapa suatu fenomena terjadi. Metode ini tidak melibatkan intervensi terhadap variabel yang diteliti, melainkan menekankan pada pengamatan dan analisis hubungan antar variabel yang ada di lapangan. Konteks penelitian ini, pendekatan observasional digunakan untuk mengidentifikasi dan memahami dinamika korelasi antara variabel bebas dan variabel terikat yang menjadi fokus studi. Rancangan yang diterapkan adalah *cross-sectional*, yaitu penelitian yang mengkaji hubungan antara faktor risiko dan akibat melalui pengumpulan data pada satu titik waktu tertentu (*point-in-time approach*). Desain cross-sectional dipilih karena efisien dari segi waktu dan biaya, serta cocok untuk mendeteksi korelasi awal yang dapat menjadi dasar bagi penelitian lanjutan dengan desain yang lebih mendalam (Notoatmojo, 2015).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUD Jendral Ahmad Yani Metro Provinsi Lampung, Laboratorium Prodia Lampung dan Laboratorium Prodia Jakarta.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Januari 2023 – Mei 2024.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi merupakan keseluruhan objek atau subjek yang memiliki karakteristik tertentu yang telah ditetapkan oleh peneliti untuk dikaji, sehingga dari populasi tersebut dapat ditarik kesimpulan (Notoatmojo, 2015). Karakteristik subjek disesuaikan dengan variabel dan tujuan penelitian. Dalam penelitian ini, populasi terdiri dari pasien yang didiagnosis mengalami efusi pleura ganas dan menjalani tindakan pleurodesis di Bandar Lampung.

3.3.2 Sampel Penelitian

Jumlah sampel dalam penelitian ini yaitu total populasi yang di pilih menggunakan teknik *consecutive sampling*. *consecutive sampling* yaitu teknik pengambilan sampel dengan semua subjek yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan dalam penelitian secara berurutan hingga batas waktu penelitian berakhir yaitu Mei 2024. Karakteristik sampel penelitian ini yaitu memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dibawah ini.

1. Kriteria inklusi

- a. Pasien efusi pleura ganas berdasarkan hasil sitologi cairan pleura atau histologi (*biopsy pleura*) dengan jenis adenokarsinoma
- b. Telah dilakukan pemeriksaan Analisis cairan pleura
- c. Dilakukan Tindakan pleurodesis dengan syarat :
 - Nilai indeks Karnofsky > 70
 - Terdapat ekspansi paru terbukti dari foto thoraks
- d. Bersedia mengikuti penelitian (*informed consent*)

2. Kriteria eksklusi

- a. Atelektasis paru
- b. Tidak memiliki riwayat penyakit TBC atau PPOK
- c. Pasien dengan penyakit penyerta diabetes militus
- d. Pasien dengan penyakit penyerta autoimun

3.4. Variabel Penelitian

Variabel penelitian adalah suatu yang digunakan sebagai ciri, sifat, atau ukuran yang dimiliki atau ukuran yang dimiliki atau didapatkan oleh satuan penelitian tentang konsep pengertian tertentu (Notoatmojo, 2015).

3.4.1 Variabel Bebas (*Independent Variable*)

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah IL-8, penanda biokimia (pH, Glukosa dan LDH) dan TGF- β 1 cairan pleura pada pasien efusi pleura ganas.

3.4.2 Variabel Terkait (*dependent Variable*)

Variabel terkait pada penelitian ini adalah keberhasilan pleurodesis pasien efusi pleura ganas.

3.5 Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini dijelaskan pada tabel 10.

Tabel 10. Definisi Operasional variabel bebas dan variabel terikat

NO	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	Efusi Pleura Ganas	Akumulasi cairan pada rongga pleura yang terjadi berhubungan dengan keganasan yang dibuktikan dengan penemuan sel ganas pada pemeriksaan sitologi cairan pleura atau biopsy	Hasil sitologi/ biopsy ditemukan keganasan	Observasi	0 = Ya 1 = Tidak	Ordinal
2.	Pleurodesis	Penyatuan pleura visceral dan pleura parietal menggunakan bleomycin 1. Keberhasilan lengkap (<i>complete response</i> / CR) bila gejala membaik > 1 bulan yang dibuktikan dengan foto thoraks. 2. Keberhasilan sebagian (<i>partial response</i> /PR) bila terdapat gejala kekambuhan minimal dan akumulasi cairan minimal tetapi tidak memerlukan evakuasi dalam periode evaluasi 30 hari setelah prosedur 3. Kegagalan pleurodesis (<i>treatment failures</i> /TF) bila tidak memenuhi kriteria diatas. Evaluasi dilakukan 1 bulan post tindakan	Foto Toraks sebelum Tindakan dan 1 bulan post tindakan	Observasi	0 = CR 1 = PR 2 = TF	Ordinal
3.	IL-8	Kadar IL-8 serum plasma pada pasien efusi pleura ganas pre dan post pleurodesis. Dengan nilai normal 2-64,0 pg/ml	Elisa Reader	Mikro ELISA	0: normal 1: Peningkatan IL-8	Ordinal
4	LDH	Kadar LDH cairan pleura pada pasien efusi pleura ganas. Nilai normal <200 U/L	Pemeriksaan kimia cairan pleura	Observasi	0: normal 1: Peningkatan	Ordinal
5	Glukosa	Kadar glukosa cairan pleura pada pasien dengan efusi pleura ganas. Nilai normal 60-95mg/dl	Pemeriksaan kimia cairan pleura	Observasi	0 : Normal < 60mg/dl	Ordinal
6	pH	Nilai pH cairan pleura pada pasien dengan efusi pleura ganas. Nilai normal > 7,2	Pemeriksaan kimia cairan pleura	Observasi	0 : Normal < 7,2	Ordinal
4.	TGF-β1	Kadar TGF-β1 serum plasma pada pasien efusi pleura ganas pre dan post pleurodesis. Dengan nilai normal 18-4000 pg/ml	Ab10064 7 TGF beta 1 Human ELISA Kit	Mikro ELISA	0: normal 1: Peningkatan TGF-β1	Ordinal

3.6 Alat dan Bahan Penelitian

3.6.1 Alat Penelitian

1. Lembar Observasi

Lembar observasi digunakan untuk mencatat hasil pengamatan untuk melihat kadar pH, LDG, Glukosa, IL-8, dan TGF- β 1 pada cairan pleura terhadap pasien efusi pleura ganas yang menjalani prosedur pleurodesis.

2. Bleomycin

Merupakan agen antineoplastik yang digunakan sebagai agen sklerosan. Bleomycin 15 mg diencerkan dalam 100 cc NaCl 0,9%.

3. Quantikine HS ELISA Human CXXL8/IL-8 immunoassay

Alat ukur untuk mengukur IL-8 dengan sampel serum dengan prinsip metode *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) pada pasien efusi pleura ganas yang menjalani prosedur pleurodesis.

4. ab100647 TGF beta 1 Human ELISA KIT

Alat ukur untuk mengukur TGF- β 1 dengan sampel serum dengan prinsip metode *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) pada pasien efusi pleura ganas yang menjalani prosedur pleurodesis.

5. Foto Thoraks PA/Lateral

Foto thoraks yang digunakan untuk melihat perlekatan antara pleura visceral dan parietal serta akumulasi cairan pada rongga pleura.

3.6.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan yaitu cairan pleura yang diambil melalui torakosintesis sebelum tindakan pleurodesis untuk dilakukan pemeriksaan analisis cairan pleura (pH, LDH dan glukosa cairan pleura) dan sampel serum pasien 10cc yang diambil sebelum tindakan pleurodesis dan 24 jam setelah dilakukan tindakan. Agen sklerosan yang digunakan yaitu bleomycin 15 mg dan tindakan dilakukan sesaat setelah paru terbukti mengembang dari hasil rontgen toraks. Tindakan pleurodesis dilakukan pada pasien yang didiagnosis efusi pleura ganas untuk memeriksa level IL-8, dan TGF- β 1 serum plasma.

3.7 Prosedur dan Alur Penelitian

3.7.1 Tahap Persiapan Penelitian

1. Mengurus permohonan *Ethical Clearence* di Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
2. Mengurus surat-surat permohonan izin penelitian melalui pihak Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. Membawa surat permohonan penelitian ke RSUD Jendral Ahmad Yani Metro Provinsi Lampung.
4. Mempersiapkan instrument penelitian yang dibutuhkan seperti foto thoraks, pemeriksaan analisis cairan pleura, Elisa Kit dan Elisa reader.

3.7.2. Tahapan Pelaksanaan Penelitian

- a. Pemilihan sampel penelitian dengan Teknik total sampling.
- b. Penandatanganan lembar inform consent.
Sampel yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diberikan penjelasan tentang tujuan dan jalannya penelitian yang akan dilaksanakan, kemudian ditanyakan kesediaanya untuk menjadi responden penelitian dan mengisi lembar *informed consent*.
- c. Wawancara untuk mengisi data demografi dan mengambil data rekam medis pasien.
- d. Pelaksanaan Tindakan pleurodesis
Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan rawat inap, sebelumnya dilakukan foto thoraks dan penjelasan mengenai tujuan tindakan serta mengisi persetujuan tindakan apabila pasien setuju. Selanjutnya pasien dilakukan thorakosintesis diambil cairan pleura untuk dilakukan pemeriksaan analisis cairan pleura dan pemeriksaan IL-8 serta TGF- β 1 serum plasma, setelah drainase dilakukan kembali foto toraks untuk melihat pengembangan paru. Apabila paru telah mengembang atau cairan pleura $< 100\text{cc}/24$ jam tindakan pleurodesis dapat dilakukan dengan memasukkan agen sklerosan. Dosis standar bleomycin adalah 15 mg intapleural yang dicampur dengan 50-100ml larutan saline.

e. Pemeriksaan kadar TGF- β 1 cairan pleura

Sebanyak 10cc serum plasma diambil sebelum dan setelah 24 jam dilakukan tindakan pleurodesis. Serum plasma disentrifuge 400g selama 10 menit pada suhu 4⁰ C. supernatant yang telah dipisahkan disimpan didalam kulkas dengan suhu -70⁰ C. Pemeriksaan ELISA menggunakan *Human enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) kits dari cytoset; biosource, Camarillo; R dan D system Europe, Abngdon, UK for TGF- β 1 dan VEGF).

f. Pemeriksaan penanda biokimia (pH, Glukosa dan LDH)

Sebanyak 10cc cairan pleura diambil melalui selang torakosintesis sebelum dilakukan tindakan pleurodesis. Analisis cairan pleura dilakukan oleh laboratorium Patologi klinik menilai nilai PH, Glukosa dan LDH cairan pleura setelah Tindakan pleurodesis.

g. Pemeriksaan IL-8 cairan pleura

Sebanyak 10cc serum plasma diambil sebelum dan setelah 24 jam dilakukan tindakan pleurodesis. Serum plasma disentrifuge 400g selama 10 menit pada suhu 4⁰ C. supernatant yang telah dipisahkan disimpan didalam kulkas dengan suhu -70⁰ C. Level IL-8 cairan pleura diperiksa menggunakan *Quantikine human immunoassay kits* (R&D systems, Minneapolis,MN).

h. Pemeriksaan Radiologi thoraks PA/ Lateral

Setelah 30 hari dilakukan tindakan pleurodesis pasien akan dilakukan kontrol ulang dengan pemeriksaan radiologi thoraks PA/lateral untuk melihat ada tidaknya akumulasi cairan pleura dan keberhasilan perlekatan pleura visceral dan pleura parietal.

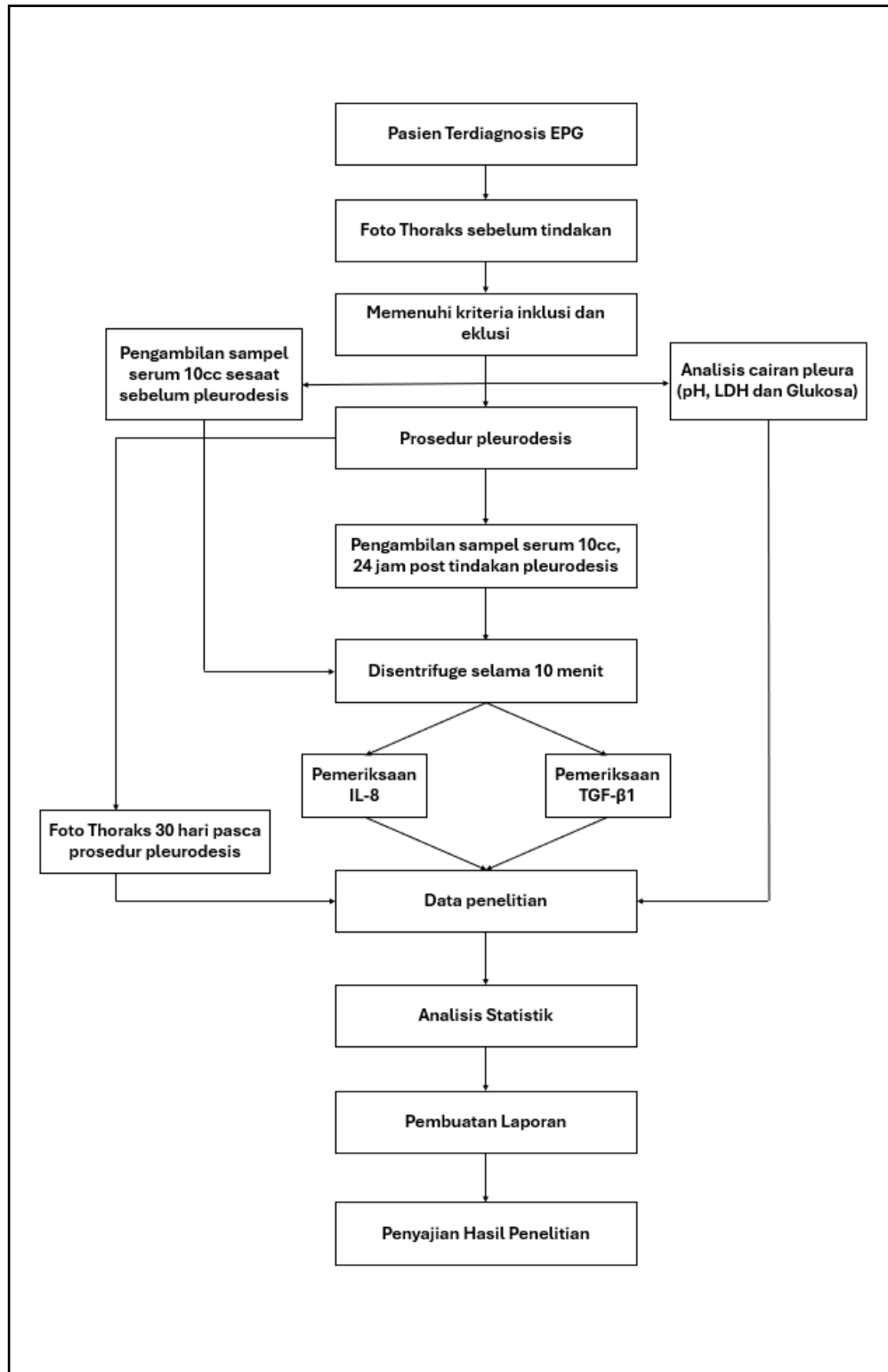
3.7.3. Tahap Pengolahan Data

- a. Mengolah data dan menginterpretasikan hasil penelitian.
- b. konsultasi hasil penelitian dengan dosen pembimbing dan revisi hasil penelitian.

3.7.4. Tahap Publikasi Hasil

- a. Melakukan siding hasil penelitian, revisi hasil penelitian dan pengesahan hasil penelitian.
- b. Melaksanakan seminar hasil, mencetak penelitian dalam bentuk bukku dan dipublikasikan dalam bentuk jurnal.

3.7.5. Alur Penelitian



Gambar 20. Alur penelitian

3.8 Pengelolaan dan Analisis Data

3.8.1 Pengelolaan Data

Langkah-langkah dalam proses pengolahan data menggunakan program statistik terdiri dari:

1. Pengeditan Data (*Editing*)

Pengeditan adalah pemeriksaan data yang telah dikumpulkan untuk memperbaiki kekurangan atau mengoreksi kesalahan yang ada pada data.

2. Transformasi Data (*Coding*)

Coding merupakan pemberian kode tertentu pada setiap data serta pengelompokan data ke dalam kategori yang sesuai untuk jenis data yang sama.

3. *Data entry*

Tahap ini mencakup memasukkan data ke dalam program statistik di komputer.

4. Tabulasi Data

Tabulasi adalah proses penyusunan data dalam bentuk tabel sehingga memudahkan analisis sesuai dengan kebutuhan penelitian.

3.8.2 Analisis Data

Analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak statistik dan meliputi dua jenis analisis:

1. Analisis Univariat

Analisis univariat bertujuan untuk memperoleh gambaran distribusi frekuensi masing-masing variabel yang diteliti, baik variabel bebas maupun variabel terikat.

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk menggambarkan hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat serta untuk menguji hipotesis penelitian. Uji yang digunakan dalam analisis bivariat adalah *uji chi-square*. Interpretasi hasil uji bivariat adalah sebagai berikut::

1. Jika nilai $p < 0.05$, maka terdapat hubungan yang signifikan antara variabel bebas dan variabel terikat.
2. Jika nilai $p > 0.05$, maka tidak terdapat hubungan yang signifikan antara variabel bebas dan variabel terikat.

3.9 Etika Penelitian

Penelitian ini akan diajukan untuk memperoleh persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Prinsip etika yang diterapkan dalam penelitian ini meliputi::

1. Menghormati orang (*respect for person*). Peneliti menghormati semua keputusan subjek penelitian, yang sepenuhnya bersifat sukarela
2. Manfaat (*beneficence*). Penelitian dirancang untuk memberikan manfaat bagi peneliti, responden, dan lingkungan. Dengan berpartisipasi, subjek penelitian memperoleh informasi mengenai kondisi penyakit paru dan status kesehatan mereka.
3. Tidak membahayakan (*nonmaleficence*). Penelitian ini tidak melibatkan tindakan invasif yang dapat membahayakan subjek penelitian.
4. Berkeadilan (*justice*). Semua subjek penelitian diperlakukan secara adil dan mendapat penjelasan yang jelas mengenai penelitian yang akan dilakukan. Calon subjek yang tidak memenuhi kriteria tidak akan dilibatkan dalam penelitian.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

1. Karakteristik pasien dari 32 pasien efusi pleura ganas jenis adenokarsinoma, proporsi keberhasilan pleurodesis CR adalah 31,25%, PR 43,75% dan gagal 25%. Usia rata-rata pasien berada di kisaran 55-58 tahun, dan mayoritas pasien adalah laki-laki serta memiliki riwayat merokok.
2. Diketahui berdasarkan jenis kelamin kelompok respons CR lebih dominan pada perempuan 53,8% sedangkan pada kelompok jenis kelamin laki-laki lebih didominasi oleh kelompok PR (47,4%) dan gagal (36,8%) dengan nilai p-value 0,042, berarti terdapat hubungan bermakna antara jenis kelamin dengan keberhasilan tindakan pleurodesis di RSUD Jendral Ahmad Yani Metro Januari 2023- Mei 2024.
3. Diketahui untuk distribusi merokok kelompok CR didominasi oleh tidak merokok (53,8%) sedangkan pada kelompok gagal didominasi oleh IB berat (52,9%) dengan nilai p-value 0,027 ($p < 0.05$) yang berarti terdapat hubungan bermakna antara status merokok dengan keberhasilan tindakan pleurodesis di RSUD Jendral Ahmad Yani Metro Januari 2023- Mei 2024.
4. Diketahui rerata nilai pH cairan pleura pada kelompok CR 7,5 dengan standar deviasi 0,2 pada kelompok PR rerata pH 7,4 dengan standar deviasi 0,2 dan kelompok gagal rerata pH 6,9 dengan standar deviasi 0,3 dan nilai p-value $< 0,001$ yang berarti terdapat hubungan bermakna antara kadar pH cairan pleura dengan keberhasilan tindakan pleurodesis di RSUD Jendral Ahmad Yani Metro Januari 2023- Mei 2024.

5. Diketahui nilai rerata kadar glukosa cairan pleura kelompok CR yaitu 96.9 mg/dl dengan standar deviasi 44,6mg/dl, kelompok PR rerata 67,6mg/dl dengan standar deviasi 24,1 mg/dl, dan kelompok gagal rerata kadar glukosa cairan pleura 39,4mg/dl dengan standar deviasi 24,5mg/dl dengan nilai P-value 0,001 yang berarti terdapat hubungan bermakna antara kadar glukosa cairan pleura dengan keberhasilan tindakan pleurodesis di RSUD Jendral Ahmad Yani Metro Januari 2023- Mei 2024.
6. Diketahui nilai rerata kadar LDH cairan pleura pada kelompok CR 1259 U/L dengan standar deviasi 536,7 U/L, pada kelompok PR rerata kadar LDH 1378,2 U/L dengan standar deviasi 557,8 U/L, dan pada kelompok gagal 1026,5 U/L dengan standar deviasi 488,6 U/L dengan nilai p-value 0,255 yang berarti tidak ada hubungan bermakna antara kadar LDH cairan pleura dengan keberhasilan tindakan pleurodesis di RSUD Jendral Ahmad Yani Metro Januari 2023- Mei 2024.
7. Diketahui nilai rerata selisih kadar IL-8 serum (post-pre pleurodesis) pada kelompok CR 103,6 pg/mL dengan standar deviasi 50,5 pg/mL, kelompok PR 77,8 pg/mL dengan standar deviasi 41,4 pg/mL dan kelompok gagal – 30,8 pg/ml dengan standar deviasi 33,9 pg/mL nilai p-value < 0,001 yang berarti terdapat hubungan bermakna antara peningkatan kadar IL-8 serum dengan keberhasilan tindakan pleurodesis di RSUD Jendral Ahmad Yani Metro Januari 2023- Mei 2024.
8. Diketahui nilai rerata selisih kadar TGF- β 1 serum (post-pre pleurodesis) pada kelompok CR 89.534,6 pg/mL dengan standar deviasi 226.940,5 pg/mL, kelompok PR 10.217,3 pg/mL dengan standar deviasi 9.617 pg/mL dan kelompok gagal – 4.954,1 pg/ml dengan standar deviasi 43.899,6 pg/mL nilai p-value < 0,026 yang berarti terdapat hubungan bermakna antara peningkatan kadar TGF- β 1 serum dengan keberhasilan tindakan pleurodesis di RSUD Jendral Ahmad Yani Metro Januari 2023- Mei 2024.
9. Jenis kelamin, status merokok, kadar pH cairan pleura, glukosa cairan pleura, kadar IL-8 serum dan kadar TGF- β 1 serum dapat dipergunakan sebagai prediktor keberhasilan tindakan pleurodesis.

10. Prediktor dominan untuk keberhasilan tindakan pleurodesis pada penelitian ini yaitu pH cairan pleura, peningkatan kadar IL-8 serum, Kadar glukosa cairan pleura dan peningkatan kadar TGF- β 1 serum dengan nilai *size effect* 0,55, 0,53, 0,39 dan 0,18.

6.2 Saran

Berdasarkan keterbatasan pada penelitian ini, maka peneliti menyarankan :

1. Perlu dilakukan penelitian mengenai penggunaan IL-8 dan TGF- β 1 serum serta glukosa cairan pleura sebagai pengganti agen sklerosan.
2. Perlu dilakukan penelitian dengan desain longitudinal untuk mengkonfirmasi hubungan sebab-akibat terhadap keberhasilan tindakan pleurodesis
3. Kajian lebih lanjut terhadap mekanisme imunologi yang melibatkan sitokin proinflamasi seperti IL-8 dan TGF- β 1 dalam proses pleurodesis akan sangat bermanfaat untuk pengembangan terapi yang lebih tepat sasaran.
4. Penggunaan panel biokimia cairan pleura (pH, glukosa dan LDH) serta penanda inflamasi (IL-8 dan TGF- β 1) dapat dipertimbangkan untuk prediktor keberhasilan pleurodesis.
5. Kadar LDH cairan pleura tidak digunakan sebagai satu-satunya prediktor keberhasilan tindakan pleurodesis. Studi lanjutan sebaiknya menstandarkan prosedur pengambilan dan penanganan sampel (termasuk pencatatan volume efusi yang dikuras) serta mengukur total protein/albumin pleura untuk memungkinkan normalisas.

DAFTAR PUSTAKA

- Acencio, M.M.P. *et al.* (2020) "Evaluation of cellular alterations and inflammatory profile of mesothelial cells and/or neoplastic cells exposed to talc used for pleurodesis," *Oncotarget*, 11(41), pp. 3730–3736. Available at: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27750>.
- Alsayed, S. *et al.* (2015) "Malignant pleural effusion biomarkers as predictor for chemical pleurodesis success," *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 64(1), pp. 153–160. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2014.08.005>.
- Aydin, Y. *et al.* (2009) "Malignant pleural effusions: appropriate treatment approaches.," *The Eurasian journal of medicine*, 41(3), pp. 186–93. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25610100><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4261269>.
- Bibby, A.C. *et al.* (2018) "ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions," *European Respiratory Journal*, 52(1), pp. 1–23. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.00349-2018>.
- Charalampidis, C. *et al.* (2015) "Physiology of the pleural space.," *Journal of thoracic disease*, 7(Suppl 1), pp. S33-7. Available at: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.48>.
- Divisi, D. and Crisci, R. (2021) "Malignant pleural effusions," *Journal of Xiangya Medicine*, 6(March), pp. 13–22. Available at: <https://doi.org/10.21037/jxym-20-121>.
- Dixit, R. *et al.* (2017) "Diagnosis and management options in malignant pleural effusions," *Lung India*, 34(2), pp. 160–166. Available at: <https://doi.org/10.4103/0970-2113.201305>.
- Dugan, K.C. *et al.* (2017) "Management of Persistent Air Leaks," *Chest*, 152(2), pp. 417–423. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.02.020>.
- Feller-Kopman, D.J. *et al.* (2018) "Management of malignant pleural effusions: An official ATS/STS/STR clinical practice guideline," *American Journal of*

- Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(7), pp. 839–849. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1415ST>.
- Fysh, E.T.H. *et al.* (2013) “Pleurodesis outcome in malignant pleural mesothelioma,” *Thorax*, 68(6), pp. 594–596. Available at: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203043>.
- Hamouda, D., Elsayed, E. and Alawady, S.M. (2022) “Pleurodesis Using Bleomycin Ampoules, Doxycycline Capsules and Povidone Iodine Solution in Patients with Malignant Pleural Effusion in Zagazig University Hospitals,” *Zagazig University Medical Journal*, 28(5), pp. 1022–1028. Available at: <https://doi.org/10.21608/ZUMJ.2022.118927.2466>.
- Ibrahim, I.M. *et al.* (2015) “Povidone-iodine pleurodesis versus talc pleurodesis in preventing recurrence of malignant pleural effusion,” *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 10(1), pp. 1–6. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13019-015-0270-5>.
- Kishi, K. *et al.* (2004) “Efficacious pleurodesis with OK-432 and doxorubicin against malignant pleural effusions,” *European Respiratory Journal*, 24(2), pp. 263–266. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00137403>.
- Kisseleva, T. and Brenner, D.A. (2008) “Fibrogenesis of parenchymal organs,” *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(3), pp. 338–342. Available at: <https://doi.org/10.1513/pats.200711-168DR>.
- Light, R.W. (2013) *Pleural diseases: Sixth edition, Pleural Diseases: Sixth Edition*.
- Marhana, I.A. and Handoko, A.T. (2019) “Hubungan Nilai PH Cairan Pleura dengan Hasil Pleurodesis pada Penderita Efusi Pleura karena Keganasan,” *Jurnal Respirasi*, 3(1), p. 1. Available at: <https://doi.org/10.20473/jr.v3-i.1.2017.1-6>.
- Mierzejewski, M. *et al.* (2019) “Chemical pleurodesis - A review of mechanisms involved in pleural space obliteration,” *Respiratory Research*, 20(1), pp. 1–16. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1204-x>.
- Miller, E.J. *et al.* (1999) “Chemokine involvement in tetracycline-induced pleuritis,” *European Respiratory Journal*, 14(6), pp. 1387–1393. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.99.14613879>.
- Ong, K.C. *et al.* (2000) “A comparative study of pleurodesis using talc slurry and bleomycin in the management of malignant pleural effusions,” *Respirology*, 5(2), pp. 99–103. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2000.00235.x>.

- Psathakis, K. *et al.* (2006) "The neutrophilic and fibrinolytic response to talc can predict the outcome of pleurodesis," *European Respiratory Journal*, 27(4), pp. 817–821. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00097505>.
- Rodriguez-Panadero, F. and Antony, V.B. (1997) "Pleurodesis: State of the art," *European Respiratory Journal*, 10(7), pp. 1648–1654. Available at: <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10071648>.
- Rodriguez-Panadero, F. and Montes-Worboys, A. (2012) "Mechanisms of pleurodesis," *Respiration*, 83(2), pp. 91–98. Available at: <https://doi.org/10.1159/000335419>.
- Saleh, M.E., Awad, G. and Sanad, M. (2020) "Chemical pleurodesis for malignant pleural effusion: which agent is perfect?," *The Cardiothoracic Surgeon* 2020 28:1, 28(1), pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.1186/S43057-020-00022-3>.
- Shehata, S.M., Sileem, A.E. and El-Fakharany, K.M. (2015) "Pleural fluid CRP, LDH, and pH as predictors of successful pleurodesis in malignant pleural effusions," *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 64(3), pp. 593–599. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2015.05.003>.
- Skok, K. *et al.* (2019) "Malignant pleural effusion and its current management: A review," *Medicina (Lithuania)*, 55(8), pp. 1–21. Available at: <https://doi.org/10.3390/medicina55080490>.
- Soehardiman, D. *et al.* (2014) "Pleurodesis pada efusi pleura ganas," *J Respir Indo*, 34(4), pp. 218–28. Available at: <http://arsip.jurnalrespirologi.org/wp-content/uploads/2015/08/JRI-Oct-2014-34-4-218-28.pdf>.
- Sonoda, A. *et al.* (2015) "Pleurodesis: indications and radiologic appearance," *Japanese Journal of Radiology*, 33(5), pp. 241–245. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11604-015-0412-7>.
- Syahrudin, E., Hudoyo, A. and Arief, N. (2009) "Efusi pleura ganas pada kanker paru," *J Respir Indo*, 29, pp. 1–9.
- Vaz, M.C., Marchi, E. and Vargas, F.S. (2006) "Pleurodesis: Technique and indications," *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 32(4), pp. 347–356. Available at: <https://doi.org/10.1590/s1806-37132006000400014>.
- Duysinx, B. C., Corhay, J. L., Hubin, L., Nguyen, D., Henket, M., & Louis, R. (2008). Diagnostic value of interleukine-6, transforming growth factor-beta 1 and vascular endothelial growth factor in malignant pleural effusions. *Respiratory Medicine*, 102(12), 1708–1714. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2008.07.008>

- Human TGF beta 1 ELISA Kit (ab100647) - ELISA Human - TGF-beta 1 | Labettor.* (n.d.). Retrieved November 4, 2022, from <https://labettor.com/combos/detail/id/5318/>
- Marhana, I. A., & Handoko, A. T. (2019). Hubungan Nilai PH Cairan Pleura dengan Hasil Pleurodesis pada Penderita Efusi Pleura karena Keganasan. *Jurnal Respirasi*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.20473/jr.v3-i.1.2017.1-6>
- Shehata, S. M., Sileem, A. E., & El-Fakharany, K. M. (2015). Pleural fluid CRP, LDH, and pH as predictors of successful pleurodesis in malignant pleural effusions. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 64(3), 593–599. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2015.05.003>
- Strizzi, L., Catalano, A., Vianale, G., Orecchia, S., Casalini, A., Tassi, G., Puntoni, R., Mutti, L., & Procopio, A. (2001). Vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor in human malignant mesothelioma. *Journal of Pathology*, 193(4), 468–475. <https://doi.org/10.1002/path.824>
- Ali M, Surani S (2022). Pleurodesis. [Updated 2023 May 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560685/>
- Hassan M, Gadallah M, Mercer RM, Harriss E, Rahman NM. (2022) Predictors of outcome of pleurodesis in patients with malignant pleural effusion: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*:645-654. doi: 10.1080/17476348.2020.1746647. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32213100.
- Yoon DW, Cho JH, Choi YS, Kim J, Kim HK, Zo JI, Shim YM. (2016) Predictors of survival in patients who underwent video-assisted thoracic surgery talc pleurodesis for malignant pleural effusion. *Thorac Cancer*;7(4):393-8. doi: 10.1111/1759-7714.12354. Epub 2016 May 5. PMID: 27385980; PMCID: PMC4930957.
- Montes-Worboys A, Rodriguez-Portal JA, Arellano-Orden E, Digón-Pereiras J, Rodriguez-Panadero F.(2010) Interleukin-8 activates coagulation and correlates with survival after talc pleurodesis. *Eur Respir J*. 35(1):160-6. doi: 10.1183/09031936.00146808. Epub 2009 Jul 2. PMID: 19574329.
- Kagohashi K, et al. (2011). Changes in serum interleukin-8 levels in patients with malignant pleural effusion undergoing pleurodesis. *Oncology Letters*, 2(6), 1131–1134.
- Davies HE, et al. (2004). Interleukin-8 in talc pleurodesis: a potential role in prediction of outcome. *European Respiratory Journal*, 24(3), 418–423.

- Ferreiro L, et al. (2018). Predictors of successful talc slurry pleurodesis in malignant pleural effusions: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*, 27(147), 170101.
- Mierzejewski M, Paplińska-Goryca M, Krenke R.(2022). Impact of Factors Secreted by Tumor Cells on Response of Pleural Mesothelial Cells to Different Sclerosing Agents in an In Vitro Model. *Med Sci Monit*.28:e936065. doi: 10.12659/MSM.936065. PMID: 35535007; PMCID: PMC9107285.
- Grosu HB, Lu W, Ost DE, Vial MR, Hernandez M, Ghosh N, et al.(2020). Pleural Fluid Cytokine Levels at Baseline and Over Time are Associated With Time to IPC Removal: An Exploratory Study. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 4-13. doi: 10.1097/LBR.0000000000000602. PMID: 31373905; PMCID: PMC7032700.
- Kloc M, et al. (2021). *Transforming Growth Factor β in physiology and disease*. *Int J Mol Sci*, 22(12):6150.
- Jardins TD. (2012) The mediastinum. In: Jardins TD, editor. *Cardiopulmonary Anatomy and Physiology*, 6th ed. Illionis: Department of Respiratory Care Parkland College; p.46.8.
- John F. Murray. (2022). Pleural Physiology and Pathophysiology. in: V. Courtney Broaddus editor. *Textbook of Respiratory Medicine*, 7th ed. Philadelphia: Elsevier. P.180-190
- Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA, Bibby AC, Blyth KG, Corcoran JP, Edey A, Evison M, de Fonseka D, Hallifax R, Harden S, Lawrie Iet al.(20223 BTS Pleural Guideline Development Group. British Thoracic Society Guideline for pleural disease. *Thorax*. 78(Suppl 3):s1-s42. doi: 10.1136/thorax-2022-219784.
- Amin Z, Masna IAK.(2007). Indikasi dan prosedur pleurodesis. *Majalah Kedokteran Indonesia*.;57:129-133.
- John B. West & Andrew M. Luks,(2017). Diseases of the Pleura. In :Crystal Taylor , editor. *West's Pulmonary Pathophysiology*, 9th ed. San Diego. P112-115
- Dipper A, Jones HE, Bhatnagar R, Preston NJ, Maskell N, Clive AO. (2020). Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 4(4):CD010529.
- Fernando Conrado, Igor Renato, Mariana Campello, Geisa Gracia, Jose Franklin, Riand Naim, Elnara Marcia. (2020). Prognostic Factor of Reccurent of Malignant Pleural Effusion: What is The Role of Neoplasma Progression?. *Journal of Thoracic Disease* 12(3). pp. 813-820.

- Lat T, Paul M. (2023). Malignant Effusion. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519522>
- Saleh, M.E., Awad, G. & Sanad, M.(2020) Chemical pleurodesis for malignant pleural effusion: which agent is perfect?. *Cardiothorac Surg* **28**, 12. P1-7.
- John F. Murray.(2022). Regeneration and Repair. in: V. Courtney Broaddus editor. Textbook of Respiratory Medicine, 7th ed. Philadelphia: Elsevier; P.96-102
- Yang JT, Kim S, Kim HS, Lee HS, Ra YJ, Lee HK. (2023) Chemical Pleurodesis Using Tetracycline for the Management of Postoperative Pneumothorax Recurrence. *J Chest Surg.* 5;56(4):240-243.
- Brandt JP, Gerriets V. (2023). Bleomycin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555895>
- Bagheri R, Noori M, Rajayi M, Attaran D, Ashari A, Lari MS, Basiri R, Rezaeetalab F, Afghani R, Salehi M. (2018). The effect of iodopovidone versus bleomycin in chemical pleurodesis. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*;26(5):382-386
- Acencio, M.M.P, Silva B.R, Teixeira R.L, Alvarenga V.A, Silva C.S.R, Capelozzi V.L, Maerchi W. (2020) Evaluation of cellular alterations and inflammatory profile of mesothelial cells and/or neoplastic cells exposed to talc used for pleurodesis. *Oncotarget*; 11(41). pp. 3730–3736.
- R. Bhatnagar, E.K. Keenan, A.J. Morley, B.C. Kahan, A.E. Stanton, M. Haris, R.N. Harrison, R.A. Mustafa, L.J. Bishop, L. Ahmed, A. West, J. Holme, et al. (2018). Outpatient Talc Administration by Indwelling Pleural Catheter for Malignant Effusion. *N Engl J Med*;378:1313-22.
- Kolokotroni SM, Lamprinos D, Goutas N, Kapetanakis EI, Kontzoglou K, Perrea D, Tomos P. Platelet-Rich Plasma for Pleurodesis. (2022). An Experimental Study in Rabbits. *Medicina (Kaunas)*. 58(12):1842.
- Mishra DR, Bhatta N, Koirala P, Shah B, Bista B, Shah N. (2012). Success of Using Iodopovidone as a Sclerosing Agent for Chemical Pleurodesis in a Tertiary Care Center: A Descriptive Cross-Sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 59(233):69-73.
- Yang L, Wang Y. (2023). Malignant pleural effusion diagnosis and therapy. 18(1):20220575. doi: 10.1515/biol-2022-0575. PMID: 36874629; PMCID: PMC9975958.
- Jane AS, Elizabeth HL, Coenraad FNK. (2023). A practical approach to the diagnosis and management of malignant pleural effusion in resource-

- constrained settings. *Breathe*; 19: 230140. Doi: 10.1183/20734735.0140-2023.
- Hughes SM, Carmichael JJ. (2022) Malignant Pleural Effusions: Updates in Diagnosis and Management. *Life* (Basel). 13(1):115. doi: 10.3390/life13010115. PMID: 36676064; PMCID: PMC9861375.
- Castaldo N, Fantin A, Palou-Schwartzbaum M, Viterale G, Crisafulli E, Sartori G, Aujayeb A, Patrucco F, Patruno V. (2024). Exploring the efficacy and advancements of medical pleurodesis: a comprehensive review of current research. *Breathe* (Sheff):240002. doi: 10.1183/20734735.0002-2024. PMID: 39193457; PMCID: PMC11348907.
- Montes-Worboys A, Rodriguez-Portal JA, Arellano-Orden E, Digón-Pereiras J, Rodriguez-Panadero F. (2010). Interleukin-8 activates coagulation and correlates with survival after talc pleurodesis. *Eur Respir J*;35(1):160-6. doi: 10.1183/09031936.00146808. Epub 2009 Jul 2. PMID: 19574329.
- Shojaee S, Voelkel N, Farkas L, de Wit M, Lee HJ. (2013). Transforming growth factor- β 1 rise in pleural fluid after tunneled pleural catheter placement: pilot study. *J Bronchology Interv Pulmonol*. doi: 10.1097/LBR.0000000000000022. Erratum in: *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2014 Jan;21(1):95. Shojaee, Semira [corrected to Shojaee, Samira]. PMID: 24162112.
- Grosu HB, Molina S, Casal R, Song J, Li L, Diaz-Mendoza J, et al. (2019). Risk factors for pleural effusion recurrence in patients with malignancy. *Respirology*.76-82. doi: 10.1111/resp.13362. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29966171; PMCID: PMC7315912.
- Baranda García F, Hernández Pérez I, Pijoan Zubizarreta JI, Pérez Fernández S, Gómez Bonilla A, Gómez Crespo B, et al.(2022). Factores de riesgo y mortalidad de los derrames pleurales que precisan de una toracocentesis diagnóstica [Risk and Mortality Factors for Pleural Effusions Requiring Diagnostic Thoracentesis]. *Open Respir Arch. Spanish*. doi: 10.1016/j.opresp.2022.100201. PMID: 37496966; PMCID: PMC10369594.
- Kulandaisamy PC, Kulandaisamy S, Kramer D, Mcgrath C.(2021) Malignant Pleural Effusions-A Review of Current Guidelines and Practices. *J Clin Med*. doi: 10.3390/jcm10235535. PMID: 34884236; PMCID: PMC8658426.
- Tian P, Qiu R, Wang M, et al. (2021). Prevalence, Causes, and Health Care Burden of Pleural Effusions Among Hospitalized Adults in China. *JAMA Netw Open*. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.20306

Talebzadeh H, Nazari Sabet M.(2023). Comparison between pleurodesis results by 50% glucose solution, versus Bleomycin pleurodesis in patients with malignant pleural effusion. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 134-141. PMID: 38022726; PMCID: PMC10658074.