

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Efusi pleura merupakan penyulit tersering dalam penatalaksanaan kanker paru. Efusi pleura pada kanker paru dapat terjadi karena peningkatan permeabilitas kapiler akibat proses inflamasi yang disebabkan infiltrasi sel-sel kanker ke pleura viseral dan atau parietal. Efusi pleura juga dapat disebabkan oleh invasi langsung tumor yang berdekatan dengan pleura dan obstruksi saluran limfa.^{1,2,3} Efusi pleura dapat menjadi penyulit dalam penatalaksanaan kanker paru karena cenderung masif. Data divisi onkologi toraks, Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI-RS Persahabatan menunjukkan bahwa efusi pleura masif menjadi penyulit terbesar dalam penatalaksanaan kanker paru, yaitu 40% diikuti dengan sindrom vena kava superior 31% dan batuk darah masif 10%.¹

Efusi pleura karena kanker paru dapat terjadi pada semua jenis histologis, tetapi penyebab yang paling sering adalah adenokarsinoma. Akumulasi efusi di rongga pleura terjadi akibat peningkatan permeabilitas pembuluh darah karena reaksi inflamasi yang ditimbulkan oleh infiltrasi sel kanker pada pleura parietal dan visceral invasi dan efek langsung tumor yang berdekatan dengan pleura menyebabkan obstruksi pada kelenjar limfe. Terdapatnya efusi pleura ganas pada kanker paru menggambarkan kondisi terminal (end stage) penyakit keganasan dengan prognosis buruk.⁴

Angka ketahanan hidup 1 tahun penderita kanker paru dengan efusi pleura (6% median lama hidup 100 hari) lebih rendah daripada kanker paru tanpa efusi pleura (60,9%, median lama hidup 178 hari). Penelitian Syahrudin E di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta 103 penderita mendapatkan hasil yang sama. Median lama hidup pada kelompok kanker paru tanpa efusi pleura adalah 112 hari dan angka ketahanan hidup 1 tahun sebesar 15,4%. Pada kelompok kanker paru dengan efusi pleura adalah 86 hari dengan angka ketahanan hidup 1 tahun sebesar 6,4%.²

Penelitian yang dilakukan oleh Bielsa dkk pada di Arnau de Vilanova University Hospital tahun 2015 di dapatkan median survival pada pasien efusi

pleura ganas ditemukan 5,4 bulan setelah terdiagnosis. Kelangsungan hidup pasien sangat bergantung pada tipe tumor primer. Analisa multivariat parameter penilaian dari cairan pleura menunjukkan kadar LDH yang rendah meningkatkan kelangsungan hidup (11,3 bulan jika kadar LDH berkisar 140u/L dan 358 u/L dibandingkan 2,8 bulan jika LDH berkisar 1027 u/ - 10.110u/l) atau penurunan kadar protein (9,4 bulan jika kadar protein antara 4,92 g/dl-7,94 g/dl dibandingkan 2,2 bulan jika 0,97 g/dl – 3,85 g/dl). Dan pada penelitian ini juga ditemukan kelangsungan hidup pasien yang rendah dengan nilai pH lebih rendah dari 7.3 (2,4 bulan vs 6,8 p=0,03).⁵

Kadar glukosa dan pH yang rendah pada cairan pleura dihubungkan dengan peningkatan beban tumor dengan penurunan survival dan penurunan keberhasilan pleurodesis. Studi yang dilakukan Sahn and Good pada 60 pasien dengan EPG didapatkan median survival 2,1 bulan pada 20 pasien dengan nilai $\text{pH} \leq 7,30$ dan 9,8 bulan pada 40 pasien dengan nilai $\text{pH} \geq 7,30$ ($p < 0,001$). Sanches-Armengol dan Rodriguez-Panadero juga menemukan median survival pada 9 pasien dengan glukosa cairan pleura ≤ 60 mg/dl dan $\text{pH} \leq 7,2$ memiliki angka survival yang lebih rendah dibanding 68 pasien dengan kadar glukosa dan nilai pH yang lebih tinggi dari cut-off tersebut (1,9 bulan vs 5,7 bulan, $p = 0,005$).⁵

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian yaitu apakah nilai pH, LDH, total protein, glukosa dan leukosit cairan pleura dapat dijadikan sebagai parameter prognostik pada pasien kanker paru.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui proporsi berdasarkan lokasi, jenis cairan dan rekurensi efusi pleura, serta mengetahui nilai pH, LDH, total protein, glukosa dan leukosit cairan pleura pasien kanker paru dengan efusi serta hubungannya dengan survival rate pasien.

1.3.2 Tujuan khusus

Adapun tujuan khusus penelitian ini adalah :

- a. Menganalisa karakteristik pasien kanker paru dengan efusi pleura berdasarkan, usia, jenis kelamin, jenis histopatologis tumor.
- b. Mengetahui proporsi berdasarkan lokasi, jenis cairan dan rekurensi efusi pleura
- c. Menganalisa karakteristik analisa cairan pleura pasien kanker paru
- d. Membandingkan analisa cairan pleura pasien kanker paru dan bukan kanker paru
- e. Mengetahui nilai mean pH, LDH, total protein, glukosa dan leukosit cairan pleura pasien kanker paru dengan efusi pleura
- f. Mengetahui kelangsungan hidup pasien kanker paru dengan efusi pleura berdasarkan nilai pH, LDH, total protein, glukosa dan leukosit cairan pleura

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah cairan pleura dengan nilai pH, dan glukosa yang rendah, serta total protein, LDH, dan leukosit yang tinggi memiliki nilai prognostik yang buruk pada pasien kanker paru dengan efusi pleura

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat akademik

- a. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai nilai pH, LDH, total protein, glukosa, dan leukosit cairan pleura untuk prognosis pada pasien kanker paru dengan efusi pleura
- b. Data dasar untuk penelitian selanjutnya.

1.5.2 Manfaat Klinis

Memberikan gambaran nilai pH, LDH, total protein, glukosa dan leukosit cairan pleura pada pasien kanker paru dengan efusi

1.5.3 Manfaat Pelayanan/Pengabdian Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan memberikan manfaat bagi masyarakat terutama bagi pasien kanker paru dengan

BAB II

TINJUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Definisi Kanker Paru

Kanker akan menjadi masalah besar dalam kesehatan dimasa depan, salah satunya adalah kanker paru jika dikaitkan dengan kebiasaan atau gaya hidup yaitu merokok.^{6,7} Korelasi antara perokok dengan risiko kanker paru terlihat pada data RS Persahabatan tahun 2004 – 2006 yaitu 83,4% pasien kanker paru laki-laki dan 43,4% pasien perempuan adalah perokok. Korelasi antara estimasi pasien baru dan kaitannya dengan rokok juga terlihat pada data tahunan Jemal dkk, memperlihatkan kanker paru mempunyai prognosis yang buruk dibandingkan dengan kanker jenis lain karena rendahnya angka tahan hidup dan menjadikan kanker paru sebagai penyebab utama kematian dalam kelompok kematian akibat kanker.⁶ Sebagian besar pasien kanker paru datang dengan stage lanjut dan bahkan dengan berbagai masalah, antara lain sindrom vena kava superior, efusi pleura masif, batuk darah dan lain-lain.⁴

Kanker paru adalah jenis kanker dengan prognosis paling buruk dengan rendahnya angka tahan hidup dibandingkan dengan jenis kanker lainnya. Banyak faktor yang mempengaruhi prognosis itu, antara lain jenis sel kanker, *staging* penyakit pada saat ditemukan, tampilan umum dan terapi yang diberikan. Berbagai laporan menyebutkan sebagian besar pasien kanker paru didiagnosis pada stadium lanjut penyakitnya.⁸ Oleh karena itu, kanker paru memerlukan penanganan dan tindakan yang cepat dan terarah. Penemuan kanker paru pada stadium dini akan sangat membantu penderita, dan penemuan diagnosis dalam waktu yang lebih cepat memungkinkan penderita memperoleh kualitas hidup yang lebih baik dalam perjalanan penyakitnya.⁹

Secara klinis karsinoma paru dibagi menjadi kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK) dan kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK). Pengelompokan ini ditentukan berdasarkan gambaran histopatologi dan penanda imunohistokimia. Secara khusus, KPKBSK terdiri dari beragam jenis tipe sel yang dibedakan secara histopatologis, antara lain adenokarsinoma, karsinoma sel

skuamosa, sel karsinoma sel besar, dan *mixed cell* (adenoskuamosa). Kanker paru jenis adenokarsinoma adalah subtype histologis yang paling umum dari kanker paru dan dominan insiden lebih tinggi pada wanita. Kanker paru sel skuamosa adalah subtype paling umum kedua, terdiri dari sekitar 20% kanker paru primer di Amerika Serikat.^{10,11,12,13}

Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil adalah tipe yang paling umum dari kanker paru, mencakup 75-80% dari semua kasus¹⁰, terdiri dari adenokarsinoma yang mencakup 40% kanker paru dan lebih banyak muncul pada wanita, karsinoma sel skuamosa mencakup 25-30% dari kasus kanker paru serta paling banyak terjadi pada pria dan orang tua dan karsinoma sel besar mencakup 10-15% dari seluruh kasus kanker paru.⁷

2.1.2 Epidemiologi

Data statistik di Indonesia berdasarkan Globocan 2020, prevalensi dan mortalitas kanker paru meningkat dari tahun ke tahun. Didapatkan kanker paru berada di urutan ke-2 terbanyak setelah kanker payudara. Kanker paru jarang ditemui pada usia di bawah 40 tahun dan insidensnya terus meningkat hingga usia 80 tahun.⁶ Hasil survei penyakit tidak menular oleh Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan (PPM dan PL) di 5 rumah sakit propinsi di Indonesia (Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Lampung, dan Sumatera Selatan) pada tahun 2004, menunjukkan kanker menempati urutan ketiga penyumbang angka kesakitan (30%), setelah PPOK (35%) dan asma bronkial (33%).¹⁴ Kanker paru menyebabkan lebih banyak kematian daripada kanker kolorektal, kanker payudara dan kanker prostat digabungkan. Diperkirakan 158.040 orang Amerika diperkirakan meninggal karena kanker paru pada tahun 2015, terhitung sekitar 27% dari semua kematian akibat kanker.¹⁵

Tingkat kelangsungan hidup lima tahun (*five-year survival rate*) kanker paru 17,8% lebih rendah dari jenis kanker lainnya, seperti usus (65,4%), payudara (90,5%) dan prostat (99,6%). Tingkat kelangsungan hidup lima tahun untuk kanker paru adalah 54% untuk kasus-kasus yang terdeteksi ketika penyakit ini masih terlokalisasi (dalam paru). Namun, hanya 15% dari kasus kanker paru didiagnosis pada tahap awal. Untuk kanker yang telah lanjut (menyebarkan ke organ lain), tingkat kelangsungan hidup lima tahun hanya 4%. Lebih dari setengah dari orang dengan kanker paru meninggal dalam waktu satu tahun setelah terdiagnosis.¹⁶

Stadium kanker paru ditentukan berdasarkan sistem TNM yaitu faktor yang berkaitan dengan tumor primernya (T), metastasis ke kelenjar getah bening intratoraks (N) dan metastasis ke paru kontralateral atau organ jauh (M). Sistem *staging* yang dianut adalah yang dilakukan oleh IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) yang mengalami revisi per tiap 10 tahun. Revisi terakhir sistem TNM adalah versi 8 tahun 2017. Pada setiap periode terdapat beberapa perubahan penentuan stadium yang berhubungan dengan prognosis kanker paru.¹⁷

Efusi pleura berasal dari 2 kata, yaitu *effusion* yang berarti ekstrasvasasi cairan ke dalam jaringan atau organ tubuh, sedangkan *pleural* yang berarti membran tipis yang terdiri dari dua lapisan yaitu pleura viseralis dan pleura parietalis, dapat disimpulkan efusi pleura merupakan ekstrasvasasi cairan yang terjadi diantara lapisan pleura viseralis dan parietalis. Hal ini dapat disebabkan oleh peningkatan produksi cairan ataupun berkurangnya absorpsi. Efusi pleura merupakan manifestasi penyakit pada pleura yang paling sering dengan etiologi yang bermacam-macam mulai dari kardiopulmoner, inflamasi, hingga keganasan. Efusi pleura dapat berupa cairan jernih, transudat, eksudat, darah, dan pus.¹

Cairan pleura terakumulasi ketika laju pembentukan cairan pleura melebihi laju absorpsi cairan pleura. Cairan dapat pula menumpuk pada kondisi laju pembentukan normal, dengan laju absorpsi yang terganggu. Dalam keadaan normal, sejumlah kecil cairan pleura (0,01 mL/kg/jam) secara konstan memasuki rongga pleura dari kapiler di pleura parietal. Hampir semua cairan ini dialirkan ke limfatik di pleura parietal, yang memiliki kapasitas untuk mengalirkan cairan pleura setidaknya 0,20 mL/kg/jam. Kapasitas limfatik untuk mengeluarkan cairan adalah 20 kali lipat melebihi tingkat normal pembentukan cairan pleura.¹⁰

Penyebab umum efusi pleura :

1. Peningkatan pembentukan cairan pleura :
 - a. Peningkatan cairan interstitial paru : Gagal jantung kiri, pneumonia, emboli paru
 - b. Peningkatan tekanan intravaskular pleura : Gagal jantung kanan atau kiri, sindrom vena kava superior

- c. Peningkatan permeabilitas kapiler pleura : Inflamasi pleura, peningkatan kadar VEGF
 - d. Peningkatan kadar protein cairan pleura
 - e. Penurunan tekanan pleura : Atelektasis, peningkatan rekoil elastik paru
 - f. Peningkatan akumulasi cairan peritoneum : Asites, dialisis peritoneum
 - g. Disrupsi duktus torasikus
 - h. Disrupsi pembuluh darah rongga dada
2. Penurunan absorpsi cairan pleura :
- a. Obstruksi aliran limfatik pleura parietal
 - b. Peningkatan tekanan vaskular sistemik : Sindrom vena kava superior, gagal jantung kanan.

Efusi pleura ditempatkan dalam sistem TNM untuk kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) versi 7 sebagai metastasis sehingga kanker paru dengan efusi pleura termasuk kategori stage IV. Keberadaan efusi pleura sama dengan keberadaan nodul metastasis paru kontralateral yaitu M1a. Hal ini menunjukkan bahwa efusi pleura menjadi salah satu faktor prognosis untuk kanker paru karena semakin tinggi stage penyakit akan semakin pendek masa tahan hidup penderita. Efusi pleura mempengaruhi ketahanan hidup dan prognosis penderita kanker paru. Angka tengah ketahanan hidup pasien efusi pada keganasan setelah didiagnosis hanya 4-9 bulan.¹

Penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama tahun 2009-2010 menunjukkan perbedaan ketahanan hidup 1 tahun antara pasien kanker paru tanpa efusi pleura dengan pasien kanker paru yang disertai efusi pleura. Pasien kanker paru tanpa efusi pleura memiliki angka 1 tahun ketahanan hidup yang lebih tinggi dibandingkan pasien kanker paru dengan efusi pleura. Ketahanan hidup 1 tahun penderita kanker paru tanpa efusi pleura sebesar 37,5% dengan median lama hidup 178 hari sedangkan yang disertai efusi pleura sebesar 6% dengan median lama hidup 100 hari.² Penelitian berdasarkan rekam medik di RS Persahabatan Jakarta selama tahun 2004-2007 menunjukkan terdapat 167 pasien kanker paru dengan efusi pleura atau sekitar 31,2% dari 573 pasien kanker paru.⁴

Efusi pleura pada keganasan disebut dengan efusi pleura ganas (EPG) dapat disebabkan oleh hampir semua jenis keganasan dan hampir sepertiga

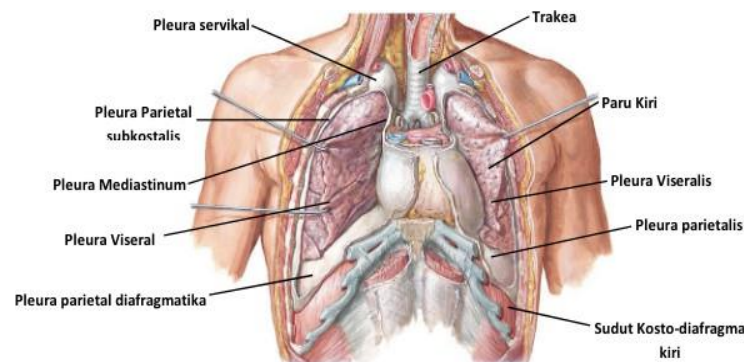
pasien EPG disebabkan oleh kanker paru. Pengamatan selama 3 tahun terhadap pasien efusi pleura di RS persahabatan pada tahun 1994-1997 didapatkan EPG 120 dari 229 (52,4%) pasien dengan efusi pleura. Efusi pleura paling sering menjadi penyulit dalam penatalaksanaan kanker paru. Efusi pleura dapat memperburuk prognostik penyakit dengan median tahan hidup 3 bulan sedangkan pada kanker payudara dapat mencapai 10 bulan. Dengan meningkatnya jumlah pasien kanker paru di RS Persahabatan maka jumlah penderita dengan efusi pleura juga bertambah. Penelitian dilakukan dengan tujuan untuk mendapatkan angka persentase pasien kanker paru dengan efusi pleura serta karakteristik klinis dan diagnosisanya.⁴

2.1.3 Anatomi Pleura

Pleura visceral membatasi permukaan luar parenkim paru termasuk fisura interlobaris, sementara pleura parietal membatasi dinding dada yang tersusun dari otot dada dan tulang iga, serta diafragma, mediastinum dan struktur servikal (Gambar 1). Pleura visceral dan parietal memiliki perbedaan inervasi dan vaskularisasi. Pleura visceral diinervasi saraf otonom dan mendapat aliran darah dari sirkulasi pulmoner, sementara pleura parietal diinervasi saraf interkostalis dan nervus frenikus serta mendapat aliran darah sistemik. Pleura viseralis dan pleura parietal terpisah oleh rongga pleura yang mengandung sejumlah cairan pleura.¹⁸

2.1.3.1 Sel Mesotel

Sel mesothelial adalah sel aktif, sensitif dan responsif terhadap berbagai rangsangan, melapisi permukaan pleura parietal dan visceral, ukuran berkisar 6-12 μm dengan tebal 1-4 μm . Sel ini banyak mengandung sitoplasma dalam jumlah sedang sampai berlimpah, termasuk mitokondria, retikulum endoplasma kasar dan halus, polyribosome, fibril menengah (prekeratin), aparatus golgi, dan beberapa butiran kolagen, hal ini menunjukkan bahwa sel mesothelial aktif secara metabolik. Berdasarkan pengamatan mikroskop elektron sel mesothelial berbentuk gepeng, berbenjol-benjol seperti kubus dan berukuran sekitar 4 μm . Sel-sel mesothelial dapat berubah menjadi myofibroblasts.¹⁹



Gambar 1 Anatomi pleura

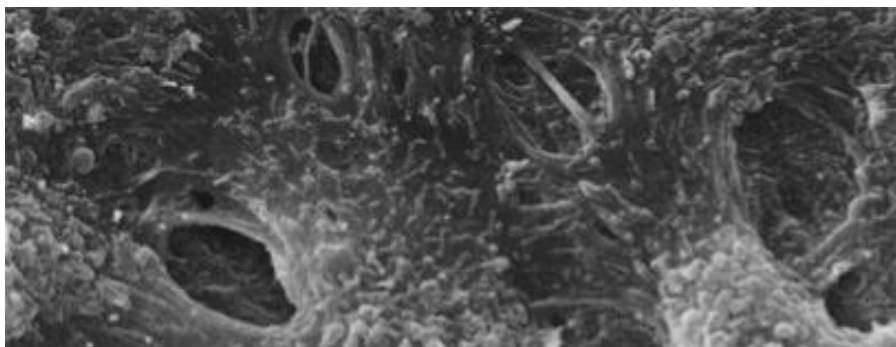
dikutip dari kepustakaan No 20

2.1.3.2 Pembuluh Getah Bening

Pada pleura visceral banyak dijumpai pembuluh getah bening, yang melewati permukaan paru dan septa interlobular membentuk pleksus menuju hilus dan bergabung dengan pembuluh getah bening bronkialis, tetapi tidak terhubung dengan rongga pleura. Meskipun getah bening mengalir ke segala arah, dan diatur oleh tekanan gradien, namun pembuluh getah bening yang besar di pleura visceral ditemukan beberapa katup satu arah, sehingga terjadi arus sentripetal menuju hilus paru, oleh karena itu semua getah bening dari pleura visceral akhirnya mencapai bagian bawah paru, melalui pembuluh getah bening lobular dan lobar septa.²⁰

2.1.3.3 Stoma

Stoma lokasinya banyak ditemukan diantara sel mesothelial yang bentuknya seperti kubus, bentuk celahnya bulat atau lonjong dengan diameter 2-6 mm, kadang lebih besar. Stoma terutama banyak ditemukan di pleura parietal mediastinal dan permukaan intercostal, distribusi bisa tunggal dan terisolir. Stomata ini menghubungkan getah bening pleura parietal dengan rongga pleura. Stoma, sel mesothelial dengan microvilli merupakan satu kontinuitas dengan sel endotel pembuluh getah bening. Stoma terdapat di pleura visceral atau pleura parietal pada dinding dada.²¹



Gambar 2 Stoma tempat komunikasi antara rongga pleura dan saluran limfatik

Dikutip dari kepustakaan No 21

2.1.4 Klasifikasi Cairan Pleura Berdasarkan Kriteria Light

Cairan pleura yang original karena proses ganas lebih sering eksudat. Ashchi dkk mereview 171 rekam medis pasien dengan EPG menemukan 8 kasus cairannya merupakan transudat. EPG bisa serous, serosanguinous atau hemoragik. Cairan pleura hemoragik dengan jumlah sel darah merah $> 100.000/\text{mm}^3$ suggest EPG. EPG hemoragik sekitar 55%, efusi pleura yang hemoragik disebabkan karena adanya invasi langsung ke pembuluh darah, oklusi vena, induksi angiogenesis oleh tumor atau peningkatan permeabilitas kapiler yang disebabkan oleh agen vasoaktif.^{22,23}

Perbedaan antara eksudat dan transudat adalah dengan menilai kadar protein dan laktat dehydrogenase (LDH) pada cairan pleura. Untuk menentukan eksudat, nilai kadar protein $> 3 \text{ gr/dl}$ dan kadar LDH $> 200 \text{ U/l}$, dan jumlah sel $> 500/\text{mm}^3$. Sebagai tambahan, sesuai dengan kriteria light, eksudat jika rasio protein serum dan cairan pleura $> 0,5$; rasio LDH cairan pleura dan LDH serum $> 0,6$ atau kadar LDH cairan pleura lebih dari $2/3$ dari batas atas nilai normal LDH serum. EPG biasanya memiliki kadar protein sekitar 4 gr/dl . Konsentrasi dilaporkan berkisar antara $1,5\text{-}8 \text{ gr/dl}$. EPG transudat hanya kurang dari 5%. Rasio protein cairan pleura dengan protein serum $< 0,5$ terjadi pada 20% EPG. Diantara 20% ini rasio LDH cairan pleura dan LDH serum hampir selalu memenuhi kriteria eksudat. EPG lebih memenuhi kriteria eksudat berdasarkan kadar LDHnya, bukan karena kandungan proteinnya.²⁴

2.1.5 Patofisiologi Efusi Pleura

Cairan pleura terakumulasi ketika laju pembentukan cairan pleura melebihi laju absorpsi cairan pleura. Cairan dapat pula menumpuk pada kondisi laju pembentukan normal, dengan laju absorpsi yang terganggu. Dalam keadaan normal, sejumlah kecil cairan pleura (0,01 mL/kg/jam) secara konstan memasuki rongga pleura dari kapiler di pleura parietal. Hampir semua cairan ini dialirkan ke limfatik di pleura parietal, yang memiliki kapasitas untuk mengalirkan cairan pleura setidaknya 0,20 mL/kg/jam. Kapasitas limfatik untuk mengeluarkan cairan adalah 20 kali lipat melebihi tingkat normal pembentukan cairan pleura.²⁴

Ada beberapa mekanisme berbeda yang dapat bertanggung jawab terhadap efusi pleura pada pasien keganasan. Meskipun sering dituliskan obstruksi limfatik adalah kelainan patofisiologis utama yang bertanggung jawab atas efusi pleura pada keganasan, hal ini tampaknya tidak benar. Tingkat normal pembentukan cairan pleura diperkirakan hanya 15 mL/hari. Oleh karena itu, jika terjadi sumbatan total pada limfatik, laju akumulasi cairan pleura seharusnya hanya 15 mL/hari. Tentu saja, tingkat akumulasi cairan pleura sering melebihi pada pasien dengan keganasan pleura. Selain itu, jika akumulasi cairan hanya karena obstruksi limfatik, orang akan mengharapkan cairan menjadi transudat, tetapi hampir selalu merupakan eksudat, penjelasan yang paling mungkin adalah peningkatan permeabilitas pleura.²⁴

Tabel 1 Mekanisme Penyebab Efusi Pleura Ganas

Mekanisme yang menyebabkan efusi pleura pada penyakit keganasan
Hubungan langsung • Metastasis pleura menyebabkan peningkatan permeabilitas • Metastasis pleura dengan obstruksi pembuluh limfatik pleura • Keterlibatan lymph node mediastinal dengan penurunan drainase limfatik pleural • Gangguan duktus torasik (Chylothoraks) • Obstruksi bronkial (penurunan tekanan pleural) • Keterlibatan perikardial

Hubungan tidak langsung

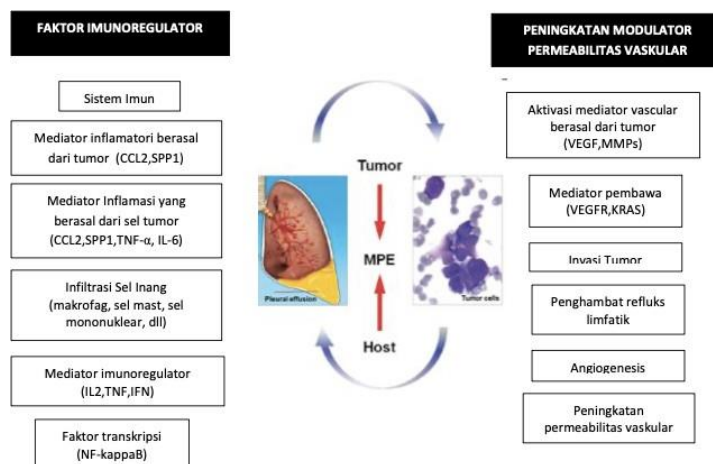
- Hipoproteinemia
- Pneumonitis post obstruksi
- Emboli paru
- Post radioterapi

Dikutip dari kepustakaan No 24

Mekanisme dimana metastasis pleura meningkatkan permeabilitas pleura tidak diketahui secara pasti. Namun diduga hal ini disebabkan oleh produksi faktor pertumbuhan endotel vaskuler (VEGF) oleh tumor. Memang tingkat median VEGF pada efusi pleura sekunder akibat keganasan jauh lebih tinggi dibandingkan pada pasien dengan efusi sekunder akibat penyakit inflamasi. Tingkat VEGF cairan pleura juga lebih tinggi pada efusi ganas hemoragik dibandingkan dengan efusi ganas non hemoragik. VEGF adalah salah satu agen yang paling kuat untuk meningkatkan permeabilitas vaskuler. Reseptor VEGF terdapat pada sel mesothelial, dan level VEGF lebih tinggi pada efusi pleura eksudatif daripada efusi pleura transudatif.²⁴

Gangguan penyerapan cairan oleh pembuluh limfe pada pleura parietal akibat deposit sel kanker menjadi penyebab akumulasi cairan di rongga pleura. Selain itu terjadi peningkatan permeabilitas yang disebabkan oleh gangguan fungsi beberapa sitokin antara lain tumor necrosis factor- α (TNF- α), tumor growth factor- β (TGF- β) dan vascular endothelial growth factor (VEGF).^{2,12} EPG merupakan hasil dari interaksi yang terintegrasi antara inang dan sel tumor, seperti yang disimpulkan oleh Stathopoulos dan Kalomenidis. Banyak molekul efektor, baik dari inang maupun sel tumor terlibat dalam pathogenesis EPG.²⁵

Efektor ini umumnya dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori yaitu : efektor imunoregulasi dan modulator yang meningkatkan permeabilitas vaskuler seperti pada gambar No 3. Faktor imunoregulasi termasuk interleukin-2 (IL-2), tumor necrosis factor (TNF) dan interferon (IFNs). Modulator yang penting untuk menginduksi permeabilitas vaskuler adalah VEGF, matrix metalloproteinases (MMPs), C-C motif kemokin ligan, CCL, IFNs (interferon), KRAS, GTPase KRas. Dari beberapa modulator ini VEGF yang paling berperan penting dalam akumulasi cairan pleura.²⁵



Gambar 3 Patogenesis pembentuka efusi pleura ganas

Dikutip dari kepustakaan No 25

Ada kemungkinan blokade limfatik dan penurunan *clearance* dari rongga pleura berkontribusi terhadap akumulasi cairan pleura seperti yang telah diuraikan sebelumnya, walaupun ini bukan menjadi mekanisme utama dalam banyak kasus. Rata-rata jumlah protein cairan pleura pada pasien dengan efusi pleura ganas lebih sedikit dibandingkan pasien tuberculosis, emboli paru, atau gagal jantung kongestif. Penurunan drainase limfatik ini dapat terjadi melalui dua mekanisme. Pertama, cairan pleura keluar dari rongga pleura melalui stoma di pembuluh limfatik di pleura parietal, metastasis ke pleura parietal menyebabkan sumbatan pada stoma sehingga dapat menyebabkan gangguan pengeluaran cairan pleura. Kedua, pembuluh limfatik dari pleura parietal mengalir terutama melalui kelenjar getah bening mediastinum, oleh karena itu keterlibatan kelenjar getah bening karena neoplasma dapat menurunkan *clearance* limfatik rongga pleura²⁴

Penurunan Absorpsi Cairan Pleura. Obstruksi limfatik dalam keadaan normal, aliran limfatik dari ruang pleura kira-kira 0.01 mL/kg/jam atau 15 mL/hari. Namun, kapasitas limfatik sekitar 0,20 mL/kg/jam atau 300 mL/hari. Blokade limfatik adalah faktor penting yang berkontribusi pada efusi pleura ganas. Leckie dan Tothill melakukan studi aliran limfatik pada 8 pasien dengan karsinoma paru dan 6 pasien dengan karsinoma payudara metastatik dan menemukan rata-rata aliran limfatik 0.08 mL/kg/jam. Jelas, efusi pleura tidak terbentuk pada pasien-pasien ini kecuali cairan berlebih juga memasuki ruang pleura. Kecuali jika aliran

limfatik terganggu secara nyata, faktor lain harus ada selain penyakit limfatik untuk menghasilkan efusi pleura mengingat kapasitas reabsorpsi berlebih dari limfatik.²⁶

Tumor ganas juga dapat menyebabkan efusi pleura dengan menghambat saluran toraks, dalam hal ini efusi pleura yang dihasilkan adalah *chylothorax*. Faktanya, Sebagian besar *chylothorax* yang tidak diakibatkan oleh trauma adalah akibat sekunder dari keterlibatan neoplastik pada duktus torak. Limfoma bertanggung jawab atas 75% *chylothorax* sekunder akibat penyakit keganasan. Mekanisme lain yang menyebabkan terjadinya EPG pada keganasan adalah melalui obstruksi bronkial. Ketika neoplasma menyumbat bronkus utama, bronkus lobar, paru bagian distal mengakibatkan atelektasis. Oleh karena itu paru yang tersisa harus mengembang secara berlebihan atau hemitorak ipsilateral harus berkontraksi untuk mengkompensasi hilangnya volume paru akibat atelektasis. Hal ini menyebabkan tekanan pleura menjadi lebih negatif sehingga menyebabkan efusi.²⁴

Peningkatan cairan interstitial, penyebab paling umum dari peningkatan pembentukan cairan pleura adalah peningkatan cairan interstitial di paru. Peningkatan tekanan vena pulmonalis dapat menimbulkan edema alveolar, meningkatkan tekanan interstitial di daerah subpleural, terjadi peningkatan cairan interstitial. Cairan interstitial ini kemudian merembes ke rongga pleura melintasi permukaan pleura visceral, berkontribusi terhadap laju akumulasi cairan. Proses ini merupakan mekanisme utama dalam pembentukan efusi pleura pada pasien dengan gagal jantung kongestif, emboli paru, *acute respiratory distress syndrome*, dan edema paru.²⁴

Peningkatan gradien tekanan hidrostatik. Peningkatan gradien antara tekanan intravaskular dan tekanan pleura, akan terjadi peningkatan laju pembentukan cairan pleura melalui persamaan Starling. Peningkatan tekanan intravaskular dapat terjadi pada kegagalan ventrikel kanan, kegagalan ventrikel kiri, efusi perikardial, atau sindroma vena cava superior. Kondisi yang paling umum yang dapat menghasilkan penurunan tekanan pleura adalah obstruksi bronkus yang menyebabkan atelektasis lobus bawah atau seluruh lobus paru. Penurunan tekanan pleura juga terjadi ketika pleura visceral dilapisi dengan jaringan kolagen dan paru menjadi terperangkap. Dalam keadaan ini, tekanan pleura bisa menjadi sangat negatif (di bawah - 50 cmH₂O). Penurunan tekanan pleura juga dapat

berkontribusi terhadap akumulasi cairan pleura pada penyakit-penyakit di mana elastisitas paru meningkat.²⁴

Penurunan gradien tekanan onkotik, penurunan gradien tekanan onkotik juga bisa menyebabkan peningkatan pembentukan cairan pleura melalui pengaruhnya terhadap persamaan Starling. Sebagai contoh, jika kadar protein dalam serum dan cairan pleura identik, maka harus ada gradien 35 dan 29 cmH₂O yang mendukung pembentukan cairan pleura dari pleura parietal dan visceral, masing-masing (normal 6 dan 0 cmH₂O). Peningkatan kadar protein cairan pleura terjadi dengan peningkatan permeabilitas pada edema paru, hemotoraks, dan dengan kondisi di mana permeabilitas kapiler pleura meningkat.²⁴

Peningkatan tekanan vena sistemik. Insiden efusi pleura tinggi pada pasien dengan hipertensi pulmonal. Sebagian besar pasien dengan hipertensi pulmonal yang telah terjadi efusi pleura juga disertai gagal jantung kanan. Cairan pleura terakumulasi karena tekanan vena sistemik yang meningkat menyebabkan pembentukan cairan pleura yang berlebih. Allen dkk, menemukan bahwa cairan pleura terakumulasi selama periode 24 jam ketika tekanan pada vena cava superior melebihi 15 mmHg. Jumlah cairan pleura yang terakumulasi meningkat secara eksponensial ketika tekanan meningkat. Para peneliti ini melaporkan bahwa semakin banyak efusi pleura, semakin tinggi tingkat protein.²⁴

Hipoalbuminemia Berdasarkan persamaan Starling, hipoalbuminemia akan menurunkan tekanan onkotik dan dapat meningkatkan laju pembentukan cairan pleura. Penurunan tekanan onkotik dalam darah menyebabkan cairan intravaskular bergerak ke interstisial dan menuju ke rongga pleura. Kemungkinan lain karena gangguan permeabilitas pembuluh darah yang menyebabkan ekstrasvasi cairan. Studi Eid dkk, menunjukkan bahwa hipoalbuminemia sebagai salah satu penyebab efusi pleura, walaupun penyebab yang jarang. Efusi pleura dapat terjadi pada pasien dengan kadar albumin serum rendah. Sebaiknya dilakukan evaluasi klinis yang cermat untuk mengidentifikasi penyebab potensial lain yang dapat menjadi penyebab efusi pleura.²⁴

Efusi pleura akibat emboli paru sebagian besar merupakan eksudat. Peningkatan permeabilitas kapiler paru adalah mekanisme utama emboli paru yang menyebabkan efusi pleura. Cairan interstitial yang dihasilkan dari peningkatan permeabilitas ini melintasi pleura visceral, memasuki ruang pleura, dan cairan pleura menumpuk. Faktor utama peningkatan permeabilitas kapiler

paru adalah pelepasan mediator inflamasi dari *platelet-rich thrombi*. Trombosit mengandung sejumlah besar faktor pertumbuhan endotel vaskular, merupakan salah satu faktor paling kuat yang meningkatkan permeabilitas kapiler. Pelepasan mediator tersebut dapat meningkatkan permeabilitas kapiler baik di pleura visceral atau di paru. Iskemia kapiler paru di distal embolus juga dapat berkontribusi terhadap peningkatan permeabilitas.²⁴

Tidak semua efusi pleura pada pasien dengan keganasan berhubungan dengan keterlibatan intratorak. Infeksi paru distal dari bronkus yang mengalami obstruksi sebagian atau total dapat menyebabkan efusi. Insiden emboli paru lebih tinggi pada pasien dengan keganasan. Efusi pleura karena emboli bersifat eksudat. Pasien dengan keganasan intratorak yang sering mendapatkan radioterapi untuk pengobatan tumornya sering terjadi efusi begitu pula pada pasien yang mendapatkan kemoterapi.²⁴

2.1.6 Tampilan Klinis Cairan Pleura

Tampilan makroskopis cairan pleura sering kali memberikan informasi diagnostik yang berguna. Warna, kekeruhan, viskositas, dan bau harus dijelaskan. Kebanyakan efusi pleura transudatif dan eksudatif berwarna bening, berwarna kekuningan, tidak kental, dan tidak berbau. Setiap kelainan yang didapat harus dicatat dan diselidiki. Warna kemerahan menandakan adanya darah, dan warna kecoklatan menandakan darah sudah ada dalam jangka waktu lama. Jika cairan pleura hemorragik, jumlah sel darah merah cairan pleura adalah antara 5.000 dan 10.000/mm³. Jika cairan pleura terlihat sangat hemorragik, hematokrit harus diperiksa untuk menentukan apakah pasien menderita hemotoraks.²⁴

Cairan pleura yang keruh dapat disebabkan oleh peningkatan kandungan sel atau peningkatan kandungan lipid. Kedua entitas ini dapat dibedakan jika cairan pleura disentrifugasi dan supernatan diperiksa. Jika kekeruhan tetap ada setelah sentrifugasi, kemungkinan besar hal ini disebabkan oleh peningkatan kandungan lipid, dan cairan harus dikirim untuk analisis lipid. Sebaliknya, jika supernatannya jernih, kekeruhan aslinya disebabkan oleh peningkatan jumlah sel atau kotoran lainnya. Ditemukannya cairan pleura yang terlihat seperti saus coklat atau pasta ikan teri menunjukkan adanya amebiasis dengan fistula hepatopleural, hal ini disebabkan oleh adanya campuran darah, jaringan hati yang tersitolisis, dan partikel padat kecil parenkim hati yang tidak dapat larut.²⁴

Cairan pleura dengan viskositas tinggi menunjukkan suatu mesothelioma ganas; penyebab kedua viskositas cairan pleura yang tinggi setelah mesothelioma adalah peningkatan kadar asam hialuronat cairan pleura. Tentu saja, cairan dari pyotorak juga kental karena banyaknya sel dan kotoran di dalam cairan. Bau seluruh cairan pleura harus diperhatikan. Dua diagnosis dapat segera ditegakkan dengan mencium cairan pleura. Bau busuk menunjukkan bahwa pasien mengalami infeksi bakteri pada rongga pleura yang kemungkinan bersifat anaerobik. Jika cairan pleura berbau seperti urine, kemungkinan besar pasien menderita urinotoraks.²⁴

2.1.7 Analisa Biokimia Cairan Pleura

Eksudat memiliki konsentrasi protein lebih dari 3 gram per liter (g/L) karena peningkatan permeabilitas kapiler dan atau gangguan drainase limfatik. Kriteria Light menginterpretasikan cairan eksudat jika didapatkan rasio protein cairan pleura/serum $> 0,5$. Pada kasus protein serum abnormal atau protein cairan pleura mendekati 3 g/L, perhitungan rasio LDH cairan pleura/serum $> 0,6$ dapat digunakan untuk menentukan eksudat dengan sensitivitas sekitar 98% dan spesifisitas 83%. Parameter tambahan yang dapat digunakan untuk menentukan eksudat adalah kolesterol cairan pleura dengan nilai > 60 miligram per desiliter (mg/dl).^{24,27}

2.1.7.1 LDH

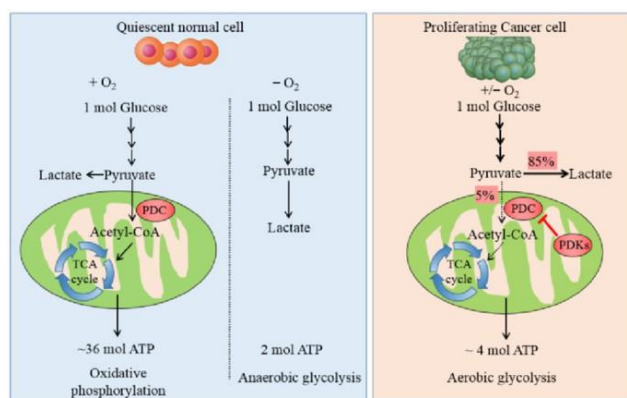
Lactate dehydrogenase (LDH) merupakan enzim seluler yang berperan mengubah piruvat menjadi laktat dalam proses glikolisis dan terdistribusi luas pada berbagai macam tipe sel.²⁸ enzim ini penting untuk jalur metabolisme anaerobik berfungsi sebagai titik pemeriksaan penting glukoneogenesis dan metabolisme DNA. LDH meningkat secara non-spesifik sebagai respons terhadap cedera jaringan. Peningkatan LDH serum pada keganasan terjadi karena kerusakan sel atau jaringan yang normal akibat invasi dan destruksi oleh sel kanker. LDH dibutuhkan sel kanker dalam proses glikolisis untuk menghasilkan energi melalui jalur non-fosforilasi oksidatif. Sel kanker memerlukan glikolisis yang tinggi untuk menghasilkan *adenosine triphosphate* (ATP) lebih cepat.^{29,30}

LDH adalah enzim intraselular yang ditemukan banyak jaringan. Isoenzim LDH memiliki lima subtype yaitu LDH1, LDH2, LDH3, LDH4, dan LDH5. Konsentrasi LDH paling tinggi pada organ jantung (LDH1), sel darah merah (LDH1), leukosit (LDH2), paru (LDH3), ginjal (LDH4), pankreas (LDH4), plasenta (LDH4), hepar (LDH5) dan sel otot skeletal (LDH5). Kadar LDH lebih dari sama dengan ($\geq$)

130 IU/L dianggap meningkat pada dewasa, sebagai respon tidak spesifik terhadap cedera jaringan menyebabkan LDH masuk ke darah. Aktivitas LDH telah banyak digunakan dalam analisis efusi pleura terutama dalam membedakan antara transudat dan eksudat, serta membedakan antara efusi ganas dan non ganas.^{29,30}

Laktat diproduksi atau diubah oleh reaksi reversible yang dikatalis oleh L-Lactat dehydrogenase di sitosol. Sub unit LDH yang paling utama adalah sub unit muscular (M) yang terdeteksi di otot dan subunit heart (H) yang terdeteksi di jantung. Sub unit polipeptida ini pada manusia dikodekan oleh dua gen berbeda secara struktural yaitu LDH A (M) dan LDH B (H). sel tumor memiliki plastisitas metabolik yang tinggi yang mendorong aktivasi glikolisis anaerobik dan produksi laktat. Enzim yang memediasi plastisitas ini melalui konversi dua arah piruvat dan laktat yaitu LDH A dan LDH B.³¹

Invasi dan migrasi merupakan karakteristik menonjol sel kanker. Peningkatan LDH pada kanker dikaitkan dengan glikolisis dibandingkan fosforilasi oksidatif. Tingkat glikolisis yang tinggi menghasilkan (ATP) yang jauh lebih cepat dari fosforilasi oksidatif. Glikolisis menjadi penting karena sel kanker membutuhkan ATP yang sangat besar untuk tumbuh. Sel normal memiliki oksigen yang cukup untuk metabolisme glukosa menjadi piruvat yang akan diubah menjadi acetyl-CoA oleh pyruvate dehydrogenase complex (PDC) untuk masuk ke respirasi mitokondria. Piruvat direduksi menjadi laktat dalam sitosol pada lingkungan mikro anaerobik. Jalur metabolisme glukosa pada sel normal dan sel kanker ditunjukkan oleh gambar empat.³¹



Gambar 4 Jalur metabolisme glukosa pada sel normal dan sel kanker.

Dikutip dari kepustakaan No 32

Enzim LDH memediasi reaksi regenerasi nikotinamida adenina dinukletida (NAD^+) yang dibutuhkan sebagai akseptor elektron untuk mempertahankan glikolisis. Area hipoksik tumor terjadi glikolisis anaerobik yang mengoksidasi glukosa dan menyebabkan piruvat menjadi laktat untuk diekspor dari sel. Laktat yang diekspor akan diambil oleh sel tumor oksidatif dan dioksidasi menjadi piruvat yang menjadi bahan bakar fosforilasi oksidatif. Peningkatan glikolisis pada kondisi hipoksia juga terjadi pada sel dengan oksigen berlimpah melalui perubahan 66-85% piruvat yang difermentasi menjadi laktat, sementara 5% piruvat masuk ke siklus Krebs menghasilkan energi ATP yang setara antara glikolisis anaerobik dan siklus Krebs. Jumlah ATP pada glikolisis anaerob lebih sedikit daripada fosforilasi oksidatif, namun sumber ATP yang dihasilkan jauh lebih cepat sehingga akan mendukung proliferasi sel kanker.³¹

Biokarakteristik sel kanker sangat erat kaitannya dengan LDH A. Peran LDH A diantaranya meningkatkan proliferasi sel kanker, mempertahankan kelangsungan hidup sel, membantu meningkatkan invasi, metastasis sel kanker, dan memicu angiogenesis. Suplai energi yang cukup untuk proliferasi dan kehidupan sel kanker oleh LDH A. Pertumbuhan sel tumor pada kondisi hipoksia dengan defisiensi LDHA akan terganggu. LDH A terlibat dalam mempromosikan fenotip cancer stem cells (CSCs) yang secara tidak langsung meningkatkan kelangsungan hidup tumor dengan melindungi tumor dari *reactive oxygen species* (ROS). Peningkatan ROS mitokondria karena penghambatan LDH A mendorong sel kanker untuk memproduksi ATP melalui fosforilasi oksidatif, menghambat apoptosis secara langsung, mencegah nekrosis di sentral tumor yang hipoksia.³¹

LDH A secara signifikan mempengaruhi invasi dan migrasi sel-sel ganas. Mekanisme paling umum yang digunakan LDH A yaitu produk laktat. Konsentrasi asam laktat yang tinggi dikaitkan dengan tingginya tingkat metastasis jauh. Asam laktat eksogen dapat meningkatkan motilitas sel tumor, migrasi acak, aktivasi matrix metalloproteinases (MMPs) dan cathepsin secara asam di lingkungan mikro, peningkatan regulasi VEGF dan *hypoxia-inducible factor-1 α* (HIF-1 α), serta transformasi transforming growth factor- β 2 (TGF- β 2). LDH A dapat mengatur protein-protein terkait metastasis. Penghambatan LDH A mengurangi ekspresi *focal adhesion kinase* (FAK), MMP-2, VEGF, dan meningkatkan ekspresi E-

cadherin. Aktivasi *epithelial-to-mesenchymal transition* (EMT) juga berkontribusi terhadap metastasis sel.³¹

Angiogenesis merupakan karakteristik keganasan yang dimediasi terutama oleh faktor ekstra selular seperti VEGF dan interleukin-8 (IL-8). Ekspresi LDHA positif terhadap aktivasi dan ekspresi pensinyalan jalur VEGF. Angiogenesis oleh LDHA bergantung pada produksi asam laktat, lingkungan mikro yang asam mempromosikan produksi IL-8 dan VEGF. Asam laktat merangsang sel endotel untuk menghasilkan VEGF dan menginduksi neovaskularisasi. Asam laktat di sel endotel vaskular memicu fosforilasi atau degradasi inhibitor Kappa B alpha (I κ B α), aktivasi nuclear factor-Kappa B (NF- κ B), mempromosikan ekspresi IL-8, mempercepat angiogenesis, dan pertumbuhan tumor. Asam laktat meningkatkan produksi asam hialuronat mempromosikan angiogenesis.³¹

Kadar LDH serum lebih tinggi pada pasien kanker dibandingkan efusi akibat infeksi akut. Cairan pleura yang berwarna kemerahan mengandung sel darah merah. Sel darah merah memiliki banyak LDH. Aktivitas LDH yang tinggi pada cairan pleura menunjukkan adanya sel ganas dan proses inflamasi pleura. Peningkatan LDH serum dijumpai pada kanker, anemia, Pneumocystis jirovecii pneumonia, emboli paru, infark paru, anoksia, kanker payudara, luka bakar, kardiomiopati, kerusakan serebrovaskular, sirosis, gagal jantung kongestif (dengan infark miokard), kejang, delirium, neoplasma hepar, intracardiac prosthetic valves, jaundice obstruksi, asidosis laktat, leukimia, limfoma, malaria, nefrektomi, nefritis, sindrom nefrotik, infeksi ginjal, neoplasma ginjal, disgerminoma ovarii, cedera muskuloskeletal, kolitis ulseratif, syok.³²

Peningkatan LDH serum pada keganasan lebih tinggi dibandingkan pada bukan keganasan seperti infeksi akut, hal ini disebabkan oleh sifat LDH yang mendorong aktivasi glikolisis. Sel tumor membutuhkan metabolisme yang cepat untuk tumbuh melalui glikolisis. Glikolisis menghasilkan ATP yang sangat besar untuk proliferasi sel tumor yang cepat sehingga area hipoksik tumor mengoksidasi glukosa dan menyebabkan piruvat berubah menjadi laktat yang lebih banyak kemudian diekspor dari sel.³ Pada kanker peningkatan kadar LDH serum penyebabnya antara lain akibat dari fenomena respirasi sel, perubahan onkogenik, dan ekspresi berlebih enzim glikolitik dan transporter metabolit. Peningkatan kadar LDH serum berhubungan dengan peningkatan ekspresi gen dengan tumor.²⁷

LDH merupakan salah satu pemeriksaan laboratorium umum rutin yang dilakukan apabila seseorang menderita kelainan tertentu, terutama pada keganasan. LDH cenderung mengalami peningkatan, karena adanya peningkatan kebutuhan sel yang berkaitan dengan energi atau ATP yang digunakan sel dalam melakukan proliferasi atau regenerasi sel-sel tubuh, proliferasi sangat berkembang dan tumbuh sangat pesat sehingga membutuhkan energi yang besar. Oleh karena itu, sel-sel pada kanker cenderung melakukan proses glikolisis anaerob dalam menghasilkan energi. Sehingga, semakin tinggi metabolisme sel-sel tubuh dalam menghasilkan energi melalui jalur glikolisis anaerob maka akan semakin tinggi pula LDH serum yang ada di dalam darah.²⁷

Protein cairan pleura dan LDH muncul dari filtrasi serum dan berfungsi sebagai indikator permeabilitas pembuluh darah, LDH, sebagai enzim intraseluler, juga dapat menunjukkan tingkat pergantian sel dalam rongga pleura. Kadar LDH cairan pleura meningkat hingga tingkat yang sebanding pada pasien dengan semua kategori efusi pleura eksudatif oleh karena itu tidak berguna dalam diagnosis banding efusi pleura eksudatif. Jika pleura konsentrasi LDH cairan meningkat dengan thoracentesis serial, tingkat peradangan pada rongga pleura semakin memburuk dan dokter harus lebih agresif dalam menegakkan diagnosis. Alternatifnya, jika kadar LDH cairan pleura menurun dengan thoracentesis serial, observasi pasien diindikasikan. Ketika efusi memenuhi kriteria eksudatif berdasarkan LDH tetapi bukan protein, efusi biasanya ganas atau parapneumonik.²⁸

2.1.7.2 Glukosa

Kadar glukosa pada cairan pleura hingga di bawah 60 mg/dL terjadi pada kira-kira 15% sampai 20% efusi pleura ganas. Kadar glukosa cairan pleura yang rendah berhubungan dengan efusi pleura ganas menunjukkan bahwa kebutuhan tumor yang tinggi di rongga pleura. Rodriguez-Panadero dan Lopez-Mejias melakukan torakoskopi pada 77 pasien dengan efusi pleura ganas dan menemukan bahwa perluasan tumor secara signifikan lebih besar pada pasien dengan kadar glukosa cairan pleura rendah. Sitologi dan biopsi pleura lebih cenderung positif pada pasien dengan efusi pleura rendah glukosa. Karena beban tumor yang besar, pasien dengan kadar glukosa cairan pleura yang rendah memiliki prognosis yang lebih buruk. Peningkatan pemanfaatan glukosa oleh

tumor pleura juga mungkin berperan dalam produksi glukosa cairan pleura yang rendah.²⁴

Konsentrasi glukosa yang rendah mungkin menunjukkan adanya dua kelainan: pleura yang menebal sehingga menyebabkan gangguan difusi glukosa ke dalam rongga pleura ditambah dengan peningkatan aktivitas metabolisme yang menyebabkan peningkatan penggunaan glukosa dalam rongga pleura. Kadar glukosa harus diukur pada efusi pleura terutama pada efusi pleura eksudatif karena kadar glukosa yang rendah pada cairan pleura (<60 mg/dL, 3,3 mmol/L) dapat disebabkan oleh tujuh kemungkinan diagnosis : efusi parapneumonik, efusi pleura ganas, pleuritis TB, rheumatoid efusi, hemotoraks, paragonimiasis, atau granulomatosis eosinofilik dengan poliangiitis.²⁸

Jika pasien dengan efusi parapneumonik memiliki kadar glukosa cairan di bawah 40 mg/dL (2,2 mmol/L), pemasangan chest tube harus dipertimbangkan. Banyak pasien dengan efusi pleura rheumatoid memiliki glukosa cairan pleura kadarnya di bawah 30 mg/dL (1,7 mmol/L).⁶³ Sebaliknya, sebagian besar pasien dengan efusi pleura akibat lupus sistemik eritematosus (SLE) akan memiliki kadar glukosa cairan pleura di atas 80 mg/dL (4,4 mmol/L). Pasien dengan efusi pleura ganas kadar glukosa cairan pleura yang rendah biasanya memiliki sitologi cairan pleura positif. Selain itu, memiliki prognosis yang buruk, dengan kelangsungan hidup rata-rata kurang dari 2 bulan.²⁸

2.1.7.3 pH

Kira-kira sepertiga pasien dengan efusi pleura ganas memiliki pH cairan pleura di bawah 7,3. Pasien dengan kadar pH cairan pleura yang rendah juga cenderung memiliki kadar glukosa pleura yang rendah. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, karena tumor memiliki kebutuhan yang lebih besar, sehingga pada pemeriksaan sitologi cairan pleura dan biopsi pleura cenderung positif, dan memiliki kelangsungan hidup yang lebih pendek daripada individu dengan efusi pleura ganas dan tingkat pH di atas 7,3. Patogenesis tingkat pH rendah dengan efusi pleura ganas tampaknya disebabkan oleh kombinasi produksi asam oleh cairan pleura dan hambatan pergerakan karbon dioksida keluar dari rongga pleura.²⁴

PH cairan pleura dapat turun hingga kurang dari 7,20 dengan 10 kondisi berbeda: (1) efusi parapneumonik komplik, (2) ruptur esofagus, (3) pleuritis

reumatoid, (4) pleuritis TB, (5) efusi pleura ganas, (6) hemotoraks, (7) asidosis sistemik, (8) paragonimiasis, (9) pleuritis lupus, atau (10) urinothorax. Penurunan pH cairan pleura tampaknya disebabkan oleh akumulasi asam laktat dan karbon dioksida dalam cairan pleura. pH cairan pleura sangat bermanfaat dalam menentukan apakah chest tube harus dipasang pada pasien dengan efusi parapneumonik. pH cairan pleura yang rendah menjadi indikator yang sensitif pada pasien parapneumonik untuk menentukan pemasangan drainase. Pengukuran rutin pH cairan pleura direkomendasikan hanya pada pasien dengan efusi parapneumonik. Secara umum, pH cairan pleura yang rendah juga memiliki kadar glukosa yang rendah dengan demikian, pengukuran glukosa cairan pleura dapat digunakan sebagai alternatif untuk pengukuran pH.²⁸

Ketika cairan pleura pH digunakan sebagai uji diagnostik, harus diukur dengan pemeriksaan yang sama seperti pH arteri. Cairan harus dikumpulkan secara anaerobik dalam wadah yang telah diheparinisasi dan diletakkan di atas es. Jika sampel dibiarkan terbuka di udara, nilai pH palsu yang tinggi dapat terjadi karena hilangnya karbon dioksida dengan cepat. pH harus diukur dengan mesin gas darah; pengukuran pH dengan kertas indikator tidak cukup akurat. pH cairan Pleura, dapat diubah secara signifikan oleh sisa udara atau lidokain dalam jarum suntik.²⁸

2.1.8 pH, glukosa, LDH cairan pleura sebagai marker prognostik pada pasien kanker paru

Dalam 20 tahun terakhir, banyak penelitian yang menyelidiki peran pH cairan pleura dalam berbagai penyakit telah dipublikasikan. Namun demikian, penelitian awal lebih memperhatikan proses inflamasi daripada proses neoplastik, dan hanya dalam beberapa tahun terakhir penelitian muncul yang mempelajari tingkat pH efusi pleura ganas. Hubungan antara glukosa pleura dan efusi neoplastik pertama kali dipelajari oleh Clarkson dan dia mengaitkan kadar glukosa pleura yang rendah (<60 mg/dl) dengan banyaknya sel ganas dan volume cairan pleura yang banyak. Beberapa tahun kemudian, Berger dan Maher sampai pada kesimpulan bahwa volume efusi yang banyak itulah yang menyebabkan turunnya glukosa cairan pleura. Dalam beberapa tahun terakhir, hubungan antara glukosa dan kadar pH dianggap lebih kuat ketika nilainya turun dalam cairan pleura, dan

telah dibuktikan bahwa metabolisme glukosa menghasilkan pembentukan asam di rongga pleura.³³

Sahn melaporkan bahwa hasil biopsi sitologi dan pleura sangat tinggi pada kasus efusi pleura maligna yang terjadi dengan kadar glukosa dan pH rendah dan upaya untuk melakukan pleurodesis biasanya gagal karena perluasan area yang luas. tumor. Kami percaya bahwa disarankan untuk memperluas penelitian ini, untuk menetapkan kejadian sebenarnya dari sitologi positif ketika menangani efusi glukosa rendah dan pH rendah dan melalui ini untuk memastikan nilai dari tingkat rendah ini dalam memprediksi apakah studi sitologi efusi neoplastik akan atau akan terjadi. Investigasi terhadap nilai prediktif kadar glukosa rendah dan pH rendah dapat memberikan manfaat yang lebih besar dalam upaya melaksanakan pleurodesis.³³

pH cairan pleura menurun sebagai hasil dari metabolisme yang tinggi pada sel-sel intrapleural atau karena adanya gangguan pada membran pleura yang menghalangi efluk dari proton dan asam-asam organik dari rongga pleura ke dalam sistem sirkulasi. Pasien dengan pH cairan pleura yang rendah, kadar glukosa dan tekanan oksigen yang rendah serta tingginya kadar laktat dan tekanan CO₂ pada pasien efusi ganas. Oleh karena itu pasien efusi pleura ganas dengan pH dan glukosa yang rendah selain disebabkan karena metabolisme glukosa dari sel-sel dalam cairan pleura dan jaringan pleura juga disebabkan karena adanya hambatan transfer glukosa dari darah ke rongga pleura, sehingga CO₂ dan laktat dari proses glikolisis menumpuk di rongga pleura karena hambatan effluk relative yang disebabkan karena tumor atau dihubungkan dengan fibrosis pada permukaan pleura.³⁴

Mekanisme rendahnya kadar glukosa pada malignansi disebabkan karena adanya kelainan pada pleura diakibatkan karena infiltrasi tumor sehingga pergerakan glukosa ke rongga pleura berkurang. Dalam beberapa kasus, sel-sel kanker yang bebas berkontribusi terhadap peningkatan kebutuhan glukosa dan meningkatkan produksi akhir dari metabolisme seperti, CO₂, asam laktat terakumulasi dan berimbas pada effluk sehingga terjadi asidosis pada cairan pleura.³⁴

LDH adalah enzim seluler yang ada dimana-mana, yang kadarnya meningkat akibat cedera jaringan dengan cara yang tidak spesifik. Namun, LDH serum yang tinggi dan terisolasi secara tidak proporsional bersifat spesifik untuk

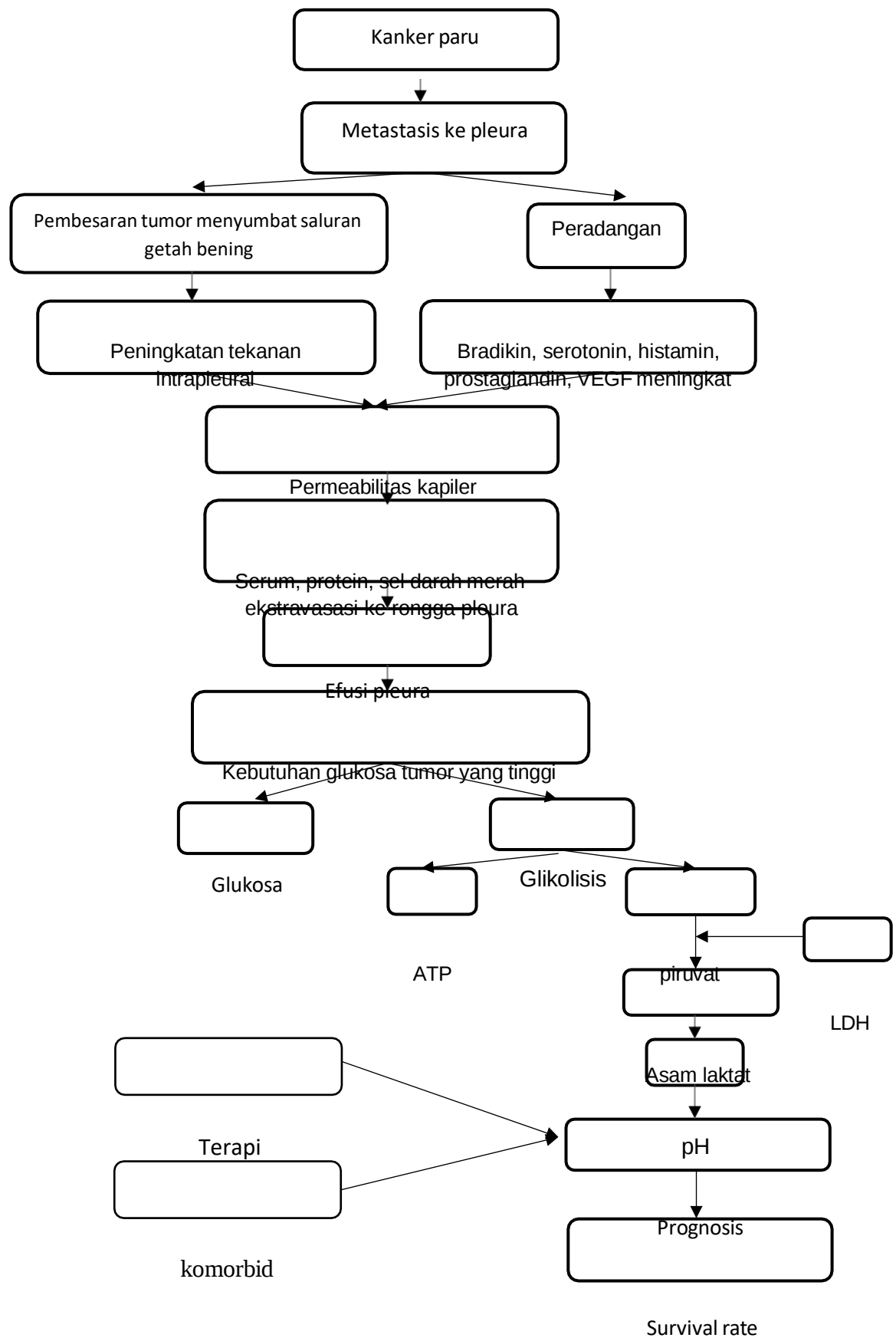
penyakit tertentu seperti pasien sepsis dan kanker. Ini merupakan penanda prognosis buruk. Hubungan kelangsungan hidup yang buruk pada kadar LDH yang tinggi dihubungkan dengan tingkat nekrosis yang tinggi pada rongga pleura. Penelitian menunjukkan hubungan antara LDH pleura dan prognosis pada populasi Asia yang terkena adenokarsinoma paru dengan disertai dengan efusi pleura ganas menunjukkan validitas LDH pleura sebagai prediktor kelangsungan hidup pada populasi ini.³⁵

Tabel 2 Survival variasi kadar LDH cairan pleura

Kadar LDH cairan pleura	Median survival (days)	P value
LDH cairan pleura ≤ 1000	321 (3-1195)	Ref
LDH cairan pleura >1000	189 (23-859)	0,04
LDH cairan pleura ≤ 1500	306,5 (4-1195)	Ref
LDH cairan pleura > 1500	102,5 (3-630)	0,009

Dikutip dari kepustakaan no 35

2.2 Kerangka Teori



2.3 Kerangka Konsep

