

Karakteristik *Vascular Endothelial Growth Factor*, Glukosa, *Lactate Dehydrogenase* dan Protein pada Efusi Pleura Non Maligna dan Efusi Pleura Maligna

Magy Satolom, Nunuk Sri Muktiati, Ngakan Putu Parsama Putra, Asri Maharani

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSU dr. Saiful Anwar Malang

Abstrak

Latar belakang: Menentukan penyebab efusi pleura merupakan tantangan masalah medis. Oleh karena itu merupakan kebutuhan penting untuk menemukan penanda cairan baru yang dapat membedakan efusi pleura maligna dari non maligna. Tujuan penelitian ini untuk menemukan pengaruh kadar VEGF, glukosa, LDH dan protein dalam mendiagnosis efusi pleura.

Metode: Studi ini menggunakan desain *observational analytic cross sectional*. Sebanyak 32 pasien dengan efusi pleura unilateral dilibatkan. Pasien kemudian dibagi menjadi dua kelompok yaitu efusi non maligna dan maligna berdasarkan sitologi cairan pleura. Kadar VEGF cairan pleura diukur dengan menggunakan ELISA, dihubungkan dengan penyebab cairan pleura dan penanda lain (glukosa, LDH dan protein).

Hasil: Nilai median kadar VEGF pada efusi pleura non maligna (3,3818) lebih tinggi dari non maligna (2,5844) dengan hasil perbedaan signifikan ($p = 0,007$). Tidak ada perbedaan signifikan antara kadar VEGF pada efusi maligna yang disebabkan kanker paru dan yang disebabkan kanker ekstraparaks ($p = 0,079$). Dari semua variabel yang dievaluasi, logistik regresi menemukan bahwa hanya VEGF secara signifikan berhubungan dengan terdapatnya penyakit keganasan ($p = 0,0043$), dibanding glukosa ($p = 0,087$), LDH ($p = 0,341$), protein ($p = 0,711$).

Kesimpulan: Kadar VEGF pada efusi pleura maligna lebih tinggi dibanding efusi pleura non maligna. (*J Respir Indo. 2012; 32:146-54*)

Kata kunci: Efusi pleura, VEGF, glukosa, LDH, protein.

Characteristics *Vascular Endothelial Growth Factor*, Glucose, *Lactate Dehydrogenase* and Protein Level in Non Malignant and Malignant Pleural Effusion

Abstract

Introduction: Diagnosing the etiology of pleural effusion is sometimes a challenging medical problem, and there is an urgent need to identify new fluid markers to differentiate malignant from non malignant pleural effusion. The aim of this study was to determine the characteristics of VEGF, glucose, LDH, and protein level in diagnosing of pleural effusion.

Methods: Design of this study was *observational analytic cross sectional*. Undiagnosed unilateral pleural effusion were unrolled and divided into two groups: non malignant and malignant effusions based on cytology analysis. VEGF, glucose, LDH, protein level were measured in pleural fluid. VEGF were measured using ELISA.

Results: Of 32 subjects, the median level of VEGF in malignant (3.3818) higher than that in non malignant (2.5844) ($p=0.007$). No significant differences were observed between VEGF in malignant effusions due to lung cancer and from extra-thoracic cancer ($p=0.079$). Among all variables evaluated, logistic regression found that only VEGF was significantly correlated with the presence of malignant disease ($p=0.043$).

Conclusions: Level of VEGF in malignant pleural effusion higher than in non malignant pleural effusion. (*J Respir Indo. 2012; 32:146-54*)

Keywords: pleural effusion, VEGF, glucose, LDH, protein.

PENDAHULUAN

Diagnosis penyebab efusi pleura kadang merupakan masalah medis karena ketidaktepatan dalam penyelidikan non invasif. Sitologi, prosedur rutin yang paling spesifik dilakukan untuk membedakan efusi pleura, ditemukan positif hanya pada 60% kasus dan biopsi jarum halus pada jaringan pleura hanya menambah temuan 7-13% kasus positif pada kasus

dengan sitologi negatif. Prosedur torakoskopik dapat menegaskan diagnosis sekitar 95% kasus, tetapi tidak selalu tersedia pada fasilitas kesehatan dan biaya pemeriksaannya cukup tinggi bagi pasien tidak mampu.¹

Beberapa penelitian dilakukan untuk mempelajari peran penanda tumor untuk meningkatkan kapasi-

tas diagnostik analisis pleura tetapi hasilnya masih dipertanyakan. Untuk itu sangat perlu untuk menemukan penanda cairan yang dapat membedakan efusi pleura non maligna dan efusi pleura maligna. Penilaian parameter untuk inflamasi dan faktor pertumbuhan adalah hal baru dan belum ditegakkan sebagai alat diagnostik pada efusi pleura. *Vascular endothelial growth factor (VEGF)*, dikenal juga sebagai *vascular permeability factor* atau *vasculotropin*, adalah sitokin multifungsi yang akhir-akhir ini banyak mendapat perhatian.¹

Vascular endothelial growth factor (VEGF) mempunyai dua fungsi utama yaitu meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, dan sebagai faktor angiogenik dan limfogenik terpenting dalam berbagai kondisi fisiologi dan patologi.²⁻⁴ *Vascular endothelial growth factor (VEGF)* merupakan mediator penting dalam pembentukan efusi pleura maligna, dan konsekuensinya, merupakan penanda yang sangat berguna untuk diagnosis efusi pleura.¹

Pembentukan cairan dalam rongga pleura merupakan suatu penyakit yang berhubungan dengan berbagai kondisi medis melalui mekanisme berbeda, termasuk peningkatan tekanan kapiler pulmoner, penurunan tekanan onkotik, peningkatan permeabilitas membran kapiler pulmoner, dan obstruksi aliran limfe. Penyebab yang paling banyak ditemukan pada efusi adalah gagal jantung, pneumonia, dan neoplasma maligna. Diagnosis efusi pleura dimulai dengan mengetahui riwayat penyakit pasien dan melakukan pemeriksaan fisik yang diikuti foto toraks dan analisis cairan pleura.⁵

Efusi pleura maligna adalah keadaan yang umum ditemukan pada pasien dengan kanker paru dan berhubungan dengan buruknya daya tahan serta kualitas hidup. Paling sedikit 25% pasien kanker paru membentuk efusi pleura secara multifungsional dalam perjalanan penyakitnya.⁶ Pengobatan terbaru bertujuan untuk mencegah akumulasi cairan pleura dan mengurangi gejala. Salah satunya adalah pleurodesis (obat kimia yang memicu fibrosis pleura dan dapat mengurangi rongga pleura), dengan menggunakan kateter pleura dan kemoterapi. Cara-cara pengobatan di atas memiliki variasi efikasi dan dapat menyebabkan efek

samping yang serius. Pemahaman mekanisme penyakit dapat membantu mengetahui pengobatan yang lebih spesifik, efektif dan aman.⁶ Perbedaan kadar VEGF dapat ditemukan pada efusi pleura oleh karena kanker, inflamasi dan tuberkulosis. Hal ini menunjukkan perbedaan pengaruh dalam proses pembentukan cairan di pleura pada penyakit yang berbeda.⁷ Angiogenesis, peningkatan permeabilitas pembuluh darah pleura dan inflamasi merupakan faktor utama pada patogenesis dan kemungkinan pendekatan terapi pada efusi pleura maligna ditekankan pada hal ini.⁶

Beberapa penelitian menekankan ekspresi VEGF pada kanker paru menggunakan berbagai teknik penelitian, sehingga angka prevalensinya juga bisa bervariasi. Secara umum, VEGF ditemukan pada berbagai ekspresi tumor *non small cell lung cancer (NSCLC)*. Satu penelitian yang memeriksa 88 pasien, dengan *non small cell lung cancer* menemukan ekspresi berlebih VEGF pada 77% (68/88) dari semua *non small cell lung cancer*, 75% (36/48) dari *squamous cell cancer*, 73% (22/30) dari *adenocarcinoma*, 100% (10/10) dari *large-cell carcinoma*. Penilaian terhadap ekspresi berlebih produk gen VEGF di sel atau jaringan penting dalam mempelajari peranan VEGF dalam proses angiogenesis.⁸ Menariknya, beberapa tumor NSCLC memperlihatkan gambaran fenotip nonangiogenik. Satu studi, *Passalidou dkk*, melaporkan kira-kira 9% (9 dari 113) tumor memperlihatkan tidak adanya neovaskularisasi. Ini diduga karena beberapa tumor yang ada di alveoli, mendapatkan suplai darah dari septa-septa alveolar sekitarnya.⁸ Ekspresi VEGF, merupakan faktor penting pada tumor paru. Dari analisis 72 pasien dengan NSCLC, *Yuan dkk*, menemukan level mRNA VEGF pada sampel tumor signifikan lebih tinggi pada jaringan normal di sekitarnya pada 100% kasus ($p < 0,001$). Mereka mengatakan bahwa adenokarsinoma memiliki kadar mRNA VEGF lebih besar dan sepertinya kadar protein VEGF-nya lebih tinggi dibanding *squamous cell cancer*, faktor yang berperan tinggi terhadap potensial metastasis dengan adenokarsinoma.⁸

Pada penelitian lain, Imoto dkk⁹ menemukan VEGF terekspresikan pada mayoritas 91 pasien dengan tumor riwayat reseksi komplis stadium I-III

NSCLC. Ada hubungan statistik signifikan antara paparan VEGF dan *microvessel count* di jaringan tumor, dimana *microvessel count* lebih tinggi secara signifikan pada pasien dengan VEGF tumor (+) dibanding pasien dengan VEGF tumor (-) ($p=0.01$). *Microvessel count* ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan metastase nodul dibanding dengan mereka tanpa metastase nodul. Penelitian lain menunjukkan hubungan antara *microvessel count* dengan metastasis sistemik pada NSCLC.⁹

Secara umum, NSCLC memperlihatkan ekspresi VEGF, tingginya vaskularisasi, dan intensitas vaskularisasi dalam hubungannya dengan kemungkinan metastasis. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan VEGF dengan prognosis jelek pada kanker paru.⁸

Penelitian ini akan mencari tahu hubungan VEGF dengan adanya keganasan pada cairan pleura dan hubungan antara VEGF dengan penanda biokemikal lain seperti glukosa, LDH, dan protein dalam mendeteksi keganasan pada cairan pleura dan untuk mengetahui apakah VEGF dapat dijadikan sebagai alat bantu diagnostik pada keganasan.

METODE

Desain penelitian dilakukan secara *observational analytic cross sectional*. Penelitian dilakukan pada penderita efusi pleura non maligna dan efusi pleura maligna.

Subjek penelitian adalah penderita dengan efusi pleura unilateral dari gambaran foto toraks yang telah menyetujui untuk ikut penelitian dan memenuhi kriteria inklusi. Setiap subjek, dicatat data dasar klinisnya seperti usia, jenis kelamin, riwayat pendidikan, pekerjaan, dan riwayat merokok. Berdasarkan hasil sitologi cairan pleura dan besar sampel, subjek dibedakan atas 16 penderita dengan efusi pleura non maligna dan 16 penderita efusi pleura maligna.

Cairan diperoleh dengan cara torakosintesis atau evakuasi cairan pleura dengan menggunakan prosedur standar yang berlaku di RSSA, setelah subjek menyetujuinya. Cairan pleura diperoleh dengan cara torakosintesis kemudian diperiksa sitologi, mikrobiologi, VEGF dan analisis biokemikal rutin termasuk

protein, glukosa, dan LDH. Cairan pleura untuk VEGF sebanyak 20 ml secepatnya dibawa ke laboratorium, di-sentrifuge 10 menit, diambil supernatan kemudian disimpan di suhu -70°C sampai saat pemeriksaan. Kemudian dilakukan pengukuran konsentrasi VEGF dengan menggunakan *Human VEGF ELISA KIT*. Hasilnya dibaca dengan *microplate reader* 450 nm selama 30 menit.

Data yang diperoleh dicatat pada lembar penelitian untuk kemudian diolah dan dilakukan analisis serta interpretasi. Analisis statistik yang dilakukan berupa statistik deskriptif untuk mendapatkan sebaran variabel umur, jenis kelamin, gambaran foto toraks unilateral dari efusi pleura, cairan transudat dan eksudat, kadar protein, glukosa, LDH cairan, dan kadar VEGF pada cairan non maligna dan maligna. Analisis statistik menggunakan jalur logistik regresi dan SPSS 16,0 untuk melihat perbedaan kadar dan pengaruh masing-masing variabel.

HASIL

Karakteristik subjek penelitian

Telah diberikan penjelasan kepada 32 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi tentang tujuan, prosedur penelitian dan surat persetujuan (*informed consent*) yang akan ditandatangani. Subjek penelitian yang telah menandatangani surat persetujuan, kemudian dibagi dalam dua kelompok yaitu kelompok efusi pleura non maligna dan kelompok efusi pleura maligna dengan karakteristik data dapat dilihat pada tabel 1.

Dari karakteristik usia subjek penelitian didapatkan rentang usia 20 tahun sampai 72 tahun pada kelompok efusi pleura non maligna, 34 tahun sampai 75 tahun pada kelompok efusi pleura maligna. Rerata usia dari subjek penelitian ini adalah $49,78 \pm 16,72$ tahun.

Dari karakteristik jenis kelamin didapatkan pada kelompok efusi pleura non maligna terbanyak adalah laki-laki, sebanyak 10 (31,25%) pasien, sedangkan perempuan 6 (18,75%) pasien. Sebaliknya pada kelompok efusi pleura maligna yang terbanyak adalah perempuan, sebanyak 12 (37,5%) pasien, dibanding laki-laki 4 (12,5%) pasien.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Efusi pleura non maligna (n=16)	Efusi pleura maligna (n=16)
Usia (thn)	44,50±19,16	55,06±12,28
Jenis kelamin		
Laki-laki	10 (31,25%)	4 (12,5%)
Perempuan	6 (18,75%)	12 (37,5%)
Tingkat pendidikan		
Tidak sekolah	2 (12,5%)	3 (18,75%)
SD	2 (12,5%)	5 (31,25%)
SMP	5 (31,25%)	3 (18,75%)
SMU	6 (37,5%)	5 (31,25%)
S-1	1 (6,25%)	0 (0,00%)
Pekerjaan		
Tidak bekerja	6 (37,5%)	6 (37,5%)
Wiraswasta	6 (37,5%)	6 (37,5%)
PNS	1 (6,25%)	2 (12,5%)
Karyawan pabrik rokok	2 (12,5%)	0 (0,00%)
Buruh tani	1 (6,25%)	2 (12,5%)
Riwayat merokok		
Perokok ringan	3 (18,75%)	1 (6,25%)
Perokok sedang	2 (12,5%)	1 (6,25%)
Perokok berat	2 (12,5%)	2 (12,5%)
Perokok pasif	4 (25%)	6 (37,5%)
Tidak merokok	5 (31,25%)	6 (37,5%)

Data dalam jumlah dan rerata (± SD).

Penyebab efusi pleura, warna, dan kejernihan cairan pleura

Dari 32 pasien yang diteliti, 14 subjek adalah laki-laki dan 18 subjek perempuan. Penyebab efusi pleura dibedakan atas transudat dan eksudat berdasarkan kriteria Light, terlihat pada tabel 2.

Seperti yang dilaporkan pada tabel 2, terdapat 4 subjek dengan efusi pleura transudat dan 28 subjek lainnya dengan efusi pleura eksudat. Dari 28 orang yang cairannya eksudat, 16 pasien adalah maligna dan 12 pasien non maligna.

Analisis makroskopik cairan pleura pada penelitian ini bervariasi warna dan kejernihannya. Dari warna kuning sampai pada warna merah dan dari jernih

Tabel 2. Penyebab efusi pleura

Penyebab	Jumlah pasien
Non maligna	16 (50%)
Transudat	4
Sirosis hepatis	1
Gagal jantung	2
Hipoalbumin	1
Eksudat	12
Sistoma ovarii sugestif ganas	2
Pneumonia bakterial	3
Tuberkulosis	7
Maligna	16 (50%)
Kanker paru	11
Kanker payudara	3
Kanker ovarium	2

Tabel 3. Warna dan kejernihan cairan pleura

Warna-kejernihan	Efusi pleura non maligna (n=16)	Efusi pleura maligna (n=16)
Merah-keruh	1	6
Kuning susu-keruh	1	0
Merah kekuningan-keruh	1	0
Kuning-jernih	5	2
Agak kuning-jernih	2	0
Kuning-agak keruh	6	0
Kuning-keruh	1	8

sampai keruh. Rata-rata pada kelompok efusi pleura non maligna bervariasi, sedangkan pada kelompok efusi pleura maligna yang terbanyak adalah warna kuning dan merah dengan kekeruhan seperti terlihat pada tabel 3.

Kadar glukosa, LDH, protein dan VEGF cairan pleura

Pada rerata jumlah glukosa dalam cairan pleura subjek penelitian didapatkan hasil bervariasi pada tiap kelompok yaitu pada efusi pleura non maligna 106,56 ± 25,23 dan pada efusi pleura maligna 75,06 ± 44,39.

Rerata kadar LDH cairan pleura pada efusi pleura non maligna 394,19 ± 95,50 sedangkan pada efusi pleura maligna rerata 1368,81 ± 2132,27.

Kadar protein efusi pleura non maligna memiliki rerata sebesar 4,37 ± 1,81, lebih rendah dibandingkan rerata efusi pleura maligna 4,40 ± 1,58. Rerata kadar VEGF efusi pleura non maligna adalah 460,88 ± 454,07, sedangkan pada efusi pleura maligna rerata sebesar 4389,75 ± 3294,40 seperti pada gambar dibawah ini (*on log*).

Dari hasil uji *T-test* sampel bebas yang dilakukan terhadap dua kelompok subjek penelitian, yaitu kelompok efusi pleura non maligna dan efusi pleura maligna terdapat perbedaan bermakna dari glukosa dan VEGF pada kedua kelompok.

Tabel 4. Kadar glukosa, LDH, protein dan VEGF cairan pleura

Variabel	Efusi pleura non maligna (n=16)	Efusi pleura maligna (n=16)	<i>T-test</i>
Glukosa(mg/dl)	106,56 ± 25,23	75,06 ± 44,39	0,012*
LDH (IUH/L)	394,19 ± 95,50	1368 ± 2132,27	0,388
Protein (g/dl)	4,37 ± 1,81	4,40 ± 1,58	0,486
VEGF (pg/ml)	460,88 ± 454,07	4389,75 ± 3294,40	0,007*

Data dalam jumlah dan rerata (±SD)

*Signifikan $p < 0,05$

Nilai median kadar VEGF pada efusi pleura maligna karena kanker paru: $3,4376 \pm 0,84$ sedangkan pada efusi pleura maligna karena kanker di luar paru: $3,5529 \pm 0,75$. Untuk menilai perbedaan antara nilai VEGF yang disebabkan kanker paru dan metastase dari kanker lainnya juga digunakan T-Test. Hasilnya tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar VEGF pada efusi pleura maligna yang disebabkan kanker paru dan oleh karena metastase kanker ekstra toraks $p=0,797$.

Untuk melihat adakah pengaruh peningkatan kadar VEGF, glukosa, LDH dan protein terhadap efusi pleura non maligna dan efusi pleura maligna dilakukan uji logistik regresi. Dari semua variabel yang dievaluasi, hanya VEGF secara signifikan berhubungan dengan terdapatnya penyakit keganasan dibanding glukosa, LDH, dan protein (tabel 5).

Uji validitas dilakukan untuk hasil uji diagnostik terhadap glukosa, LDH, protein dan VEGF dalam hubungannya dengan menentukan keganasan pada cairan pleura seperti terlihat pada tabel 6.

Tabel 5. Hasil uji logistik regresi

Variabel	B	S.E	Logistik regresi (sig.)
LnGlukosa	-3,315	1,830	0,087
LnLDH	-1,483	1,559	0,341
LnProtein	-0,936	2,529	0,711
LnVEGF	1,853	0,915	0,043

B = coefficient S.E : standard error
*signifikan: $p < 0,05$.

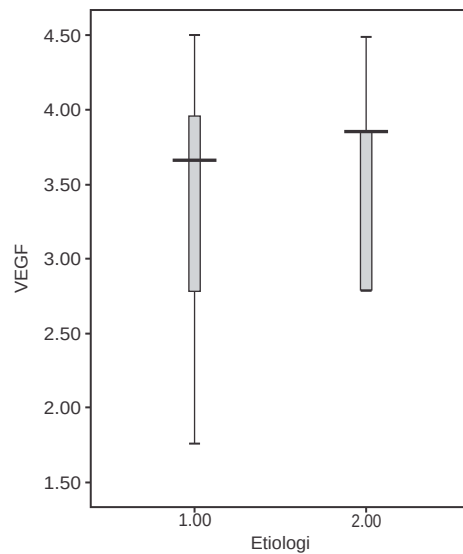
Tabel 6. Uji validitas setiap variabel

Variabel	Titik potong	Sensitivitas	Spesifitas	NPP	NPN
Glukosa	<75,05	31,25	93,75	83,3	93,75
LDH	>1368,81	37,5	100	100	100
Protein	>4,40	56,25	50	52,94	50
VEGF	>4389,75	56,25	100	100	100

NPP: Nilai prediksi positif; NPN: Nilai prediksi negatif

PEMBAHASAN

Berdasarkan karakteristik subjek penelitian dari segi usia, didapatkan usia 20 tahun sampai 75 tahun yang diikuti dalam penelitian ini. Rerata usia $44,50 \pm 19,16$ tahun pada efusi pleura non maligna dan $55,06 \pm 12,28$ tahun pada efusi pleura maligna. Efusi dapat



1.00: Kanker Paru 2.00: Kanker ekstra toraks

Gambar 1. Data boxplot nilai VEGF pada efusi pleura maligna karena kanker paru dan kanker ekstra toraks

menyerang pada semua golongan usia, tergantung pada penyebabnya. Efusi pleura yang disebabkan keganasan biasanya terjadi pada umur di atas 40 tahun. Sedangkan efusi pleura yang terjadi karena tuberkulosis biasanya pada usia yang lebih muda dibanding tuberkulosis yang mengenai parenkim paru. Pada penelitian ini didapatkan rerata usia lebih muda pada efusi pleura non maligna dibanding efusi pleura maligna.^{10,11}

Dari jenis kelamin, pada efusi pleura non maligna lebih banyak laki-laki 10 orang (31,25%) dibanding perempuan 6 orang (18,75%). Sedangkan pada efusi pleura maligna lebih banyak perempuan 12 orang (37,5%) dibanding laki-laki 4 orang (12,5%). Efusi pleura maligna lebih banyak perempuan pada penelitian ini, disebabkan karena ada 3 orang yang primernya adalah kanker payudara dan 2 orang yang primernya kanker ovarium. Sedangkan yang primernya kanker paru ada 11 orang terdiri atas 7 perempuan dan 4 laki-laki. Kanker paru lebih banyak terjadi pada laki-laki dibanding perempuan (70,2 dan 50,5 per 100.000).¹² Di Amerika Serikat, Eropa Utara dan Eropa Barat, prevalens kanker paru telah menurun pada laki-laki. Sebagian besar negara-negara barat saat ini berusaha untuk mencegah kecenderungan peningkatan prevalens kanker paru pada perempuan dan pasien usia

muda. Di Amerika Serikat, kemungkinan terjadinya kanker paru pada laki-laki dan perempuan sama sampai usia 39 tahun (0,03% atau kira-kira 1 dari 3000). Kemudian meningkat pada laki-laki dibanding perempuan, mencapai puncak pada usia 70 tahun (6,74% vs 4,61% atau 1 dari 15 vs 1 dari 22).¹³ Peningkatan insidens kanker paru pada perempuan bisa disebabkan karena kecenderungan peningkatan jumlah perokok dan besarnya dampak perokok pasif pada perempuan. Penelitian terbaru menyebutkan terdapatnya varian polimorfik pada metabolisme dan biosintesis estrogen pada perempuan berpengaruh pada modifikasi *epidermal growth factor receptor* (EGFR) yang berperan penting pada penyebab *non small cell lung cancer*.¹⁴ Selain itu ada juga hasil penelitian yang menemukan adanya peningkatan ekspresi *gastrin-releasing peptide receptor* (GRPR) di epitel bronkus diduga berhubungan dengan diagnosis kanker paru pada perempuan yang tidak pernah merokok.¹⁵ Kepustakaan lain menyebutkan bahwa umur dan seks tidak berhubungan dengan risiko tinggi terjadinya efusi maligna.¹⁶

Dari tingkat pendidikan, hanya 2 orang pada kelompok efusi pleura non maligna dan 3 orang pada kelompok efusi pleura maligna yang tidak sekolah. Sehingga pada penjelasan prosedur diharapkan sebagian besar bisa dimengerti oleh subjek penelitian. Pekerjaan terbanyak pada kelompok efusi pleura non maligna dan maligna berimbang pada wiraswasta dan tidak bekerja masing-masing 6 orang. Tidak ada hubungan langsung antara pekerjaan dan timbulnya efusi pleura.

Riwayat merokok pada subjek penelitian ini yang terbanyak pada kelompok efusi pleura non maligna adalah tidak merokok 5 orang dan perokok pasif 4 orang, sedangkan pada kelompok efusi pleura maligna juga terbanyak adalah tidak merokok 6 orang dan perokok pasif 6 orang. Tidak ada hubungan langsung antara riwayat merokok dan timbulnya efusi pleura. Tapi riwayat merokok dapat menjadi faktor risiko timbulnya kanker paru, penyakit jantung, tuberkulosis yang komplikasinya bisa berupa adanya efusi pleura. Pada tahun 2004, IARC menyatakan bahwa seorang bukan perokok yang tinggal bersama perokok mempunyai

risiko peningkatan terjangkitnya kanker paru, sebesar 24% pada perempuan dan 37% pada laki-laki. Penelitian ada yang menyatakan orang yang tidak merokok namun terpajan asap rokok lingkungan di tempat kerjanya memiliki risiko terkena kanker paru lebih tinggi 16-19% dibanding orang yang tidak merokok. Juga dapat menyebabkan gangguan pada sistem kardiovaskuler terutama penyakit jantung koroner dan mempunyai risiko 5 kali lebih tinggi menderita tuberkulosis.¹⁷

Penyebab pada kelompok efusi pleura non maligna yang ikut dalam subjek penelitian ini dibagi atas transudat dan eksudat dan tidak ditemukan sel ganas pada sitologi cairan pleura. Transudat ada 4 penyebab yaitu 2 orang karena gagal jantung, 1 orang karena sirosis hepatitis dan 1 orang karena hipoalbumin. Kriteria diagnosis gagal jantung ditegakkan berdasarkan atas gejala dan tanda gagal jantung, gambaran pembesaran jantung pada foto toraks, berespons terhadap terapi jantung dan efusi yang sifatnya transudat. Kriteria diagnosis sirosis hepatitis adalah tanda dan gejala ke arah sirosis hepatitis, penanda hepatitis positif dan gambaran USG abdomen yang memperlihatkan gambaran atrofi ukuran hepar. Sedangkan kriteria diagnosis hipoalbumin didasarkan pada jumlah protein cairan pleura < 3,0 g/dl, dan tidak ditemukannya penyebab lain. Kepustakaan menyebutkan bahwa penyebab tersering efusi pleura transudat adalah gagal jantung, sirosis hepatitis dan hipoalbumin sesuai dengan hasil penelitian ini.¹⁸ Kelompok efusi pleura non maligna yang eksudat penyebabnya adalah 7 orang karena tuberkulosis, ditegakkan berdasarkan gejala dan tanda ke arah tuberkulosis, analisis cairan pleura dan kultur BTA cairan pleura. Pada penelitian ini hasil kultur BTA cairan pleura negatif, tetapi analisis cairan pleura mendukung ke arah tuberkulosis dengan peningkatan mononuklear limfosit yang signifikan. Selain itu juga memperhatikan gambaran foto toraks dan sputum BTA subjek penelitian. Kepustakaan menyebutkan kultur mikobakterium cairan pleura pada sebagian besar pasien yang diduga pleuritis tuberkulosis hasilnya negatif sehingga hasil limfosit cairan pleura yang meningkat sangat membantu diagnosa.¹¹ Tiga orang subjek didiagnosis pneumonia, dengan kriteria tanda

dan gejala ke arah pneumonia, hasil kultur darah ditemukan kuman penyebab. Gambaran foto toraks dan hapusan gram sputum penderita juga diperhatikan. Sebanyak 2 dari 3 subjek yang diteliti menunjukkan positif kultur darahnya terinfeksi kuman. Dua orang dengan sistoma ovarii sugestif ganas berdasarkan hasil USG abdomen, tetapi berdasarkan sitologi cairan pleuranya tetap dalam kategori efusi pleura non maligna.

Kelompok efusi pleura maligna menandakan ditemukannya sel ganas pada sitologi cairan pleura subjek. Penyebab primer yang terbanyak pada penelitian ini adalah kanker paru. Diagnosis ditegakkan berdasarkan gejala dan tanda yang menyokong ke arah tumor paru, gambaran foto toraks, dan CT-scan toraks. Biopsi pleura untuk penegakan diagnosis tidak dilakukan. Penyebab lain adalah kanker payudara dan kanker ovarium. Kepustakaan menyebutkan bahwa penyebab efusi pleura terbanyak dari keganasan adalah kanker paru pada laki-laki dan kanker payudara pada perempuan. Kedua keganasan ini menyumbang 50-65% dari semua efusi maligna. Sedangkan kanker ovarium menyumbang kurang dari 25%.¹⁶

Dari segi analisis makroskopik terhadap cairan pleura, ditemukan bahwa pada kelompok efusi pleura non maligna warna yang terbanyak adalah kuning dan kejernihannya agak keruh dan jernih. Sedangkan pada efusi pleura maligna terbanyak kuning keruh dan merah keruh. Warna merah pada efusi pleura maligna menandakan keterlibatan darah yang sudah ada dalam periode yang cukup lama. Harus dipikirkan kemungkinan keganasan pada efusi pleura dengan warna cairan merah.¹⁹

Pengukuran kadar glukosa cairan pleura sangat berguna dalam diagnosis efusi pleura eksudatif, oleh karena rendahnya nilai glukosa cairan pleura (<60mg/dl), mengindikasikan pasien kemungkinan bisa memiliki satu atau lebih kelainan seperti efusi parapneumonik, keganasan, penyakit reumatoid, atau pleuritis tuberkulosis.¹⁹ Fiorelli dkk¹, pada penelitiannya menyebutkan kadar glukosa pada efusi pleura transudat 110 mg/dl, dibanding pada efusi pleura maligna karena kanker paru 87 mg/dl dengan $p < 0,05$. Rerata nilai median kadar glukosa pada kelompok efusi

pleura non maligna $106,56 \pm 25,23$ sedangkan pada efusi pleura maligna $75,06 \pm 44,39$. Jika kita menguji dengan *T-test*, terdapat perbedaan signifikan antara kedua kelompok dengan $p = 0,012$.

Kadar LDH cairan pleura digunakan untuk memisahkan transudat dari eksudat. Sebagian besar pasien yang ditemukan sesuai dengan kriteria untuk efusi pleura eksudat dari LDH tetapi tidak dengan kadar protein merupakan efusi parapneumoni atau penyakit keganasan pleura. Meskipun dari laporan awal diduga bahwa kadar LDH cairan pleura meningkat hanya pada pasien dengan penyakit keganasan pleura, laporan terakhir mengatakan LDH cairan pleura meningkat pada hampir semua efusi eksudat tanpa melihat penyebabnya, makanya tidak ada kegunaannya dalam membedakan penyakit dengan efusi pleura eksudat.¹⁹ Fiorelli dkk¹, pada penelitiannya menyebutkan kadar LDH 600 U/l pada efusi pleura transudat dibanding 1064 U/l pada efusi pleura eksudat karena parapneumoni dan 1342 U/l pada efusi pleura eksudat karena tumor paru dengan nilai $p < 0,05$.

Nilai median kadar LDH pada penelitian ini $394,19 \pm 195,50$ pada kelompok efusi pleura non maligna dan $1368,81 \pm 2132,27$ pada kelompok efusi pleura maligna dengan nilai $p = 0,388$. Dari hasil uji tidak ditemukan nilai p yang signifikan antara efusi pleura non maligna dan efusi pleura maligna. Sesuai kepustakaan bahwa LDH memang baik digunakan sebagai kriteria untuk efusi pleura eksudat tetapi tidak digunakan untuk membedakan penyebab efusi pleura eksudat. Kepustakaan menyebutkan kadar LDH cairan pleura merupakan indikator yang pasti derajat beratnya inflamasi pleura. Makin tinggi LDH, makin tinggi derajat inflamasi permukaan pleura. Tingginya nilai median kadar LDH pada efusi pleura maligna menandakan besarnya inflamasi yang terjadi pada permukaan pleura.¹⁹

Hasil penelitian ini menunjukkan nilai median kadar protein pada efusi pleura non maligna $4,37 \pm 1,81$ dan pada efusi pleura maligna $4,40 \pm 1,58$ dengan nilai $p = 0,486$, tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Kepustakaan menyebutkan bahwa, kadar protein cairan pleura umumnya tinggi pada efusi pleura eksudat dibanding efusi pleura transudat. Kadar protein tidak berguna untuk membedakan berbagai tipe dari efusi

eksudat, karena umumnya terjadi peningkatan. Biasanya protein meningkat karena efusi parapneumoni atau sekunder akibat penyakit keganasan pleura.¹⁹

Nilai median kadar VEGF pada kelompok efusi pleura non maligna $460,88 \pm 454,07$ dan pada efusi pleura maligna $4389,75 \pm 3294,40$ dengan nilai $p = 0,007$ menunjukkan perbedaan yang signifikan. Perbandingan antara nilai median kadar VEGF dan uji *T-test* pada efusi pleura maligna yang primernya disebabkan kanker paru dan yang disebabkan karena kanker diluar paru, yaitu kanker payudara dan kanker ovarium tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,797$. Peningkatan kadar VEGF pada efusi pleura bermakna jika dibandingkan efusi pleura non maligna. Peningkatan ini kemungkinan berhubungan dengan peningkatan permeabilitas endotel disebabkan oleh VEGF yang merupakan induktor potensial permeabilitas vaskuler.¹ Dari semua variabel yang diukur dalam penelitian ini, setelah diuji dengan logistik regresi, hanya VEGF yang secara signifikan berpengaruh dan memiliki hubungan dengan terdapatnya penyakit keganasan dengan nilai $p = 0,0043$. Selain kemampuannya dalam meningkatkan permeabilitas vaskuler, peran VEGF pada angiogenesis dan pertumbuhan tumor pada tempat progresifitas tumor dapat menjelaskan hasil ini. Banyak penelitian yang menyebutkan sel tumor akan memproduksi VEGF yang akan memicu angiogenesis tumor, pertumbuhan tumor, dan memainkan peranan penting pada migrasi sel maligna dari kompartemen vaskuler ke rongga pleura.¹

Dari hasil uji diagnostik terhadap glukosa, LDH, protein dan VEGF dalam menentukan keganasan terhadap cairan pleura didapatkan hasil nilai sensitivitas kadar VEGF adalah 56,25% dan spesifisitas 100% dengan titik potong 4389. Fiorelli dkk¹, menyebutkan hasil penelitiannya tentang uji diagnostik VEGF yaitu bahwa nilai sensitivitas VEGF 63%, dan spesifisitas 83%. Data bervariasi tergantung pada perbedaan titik potong yang sudah disepakati. Duysinx dkk^{dikutip dari 1}, mendapatkan hasil sensitivitas VEGF 69% dan spesifisitas 54% dengan titik potong 382. Shu dkk^{dikutip dari 1}, melaporkan nilai sensitivitas VEGF di cairan pleura 47%

dan spesifisitas 96% dengan titik potong 959. Kegunaan praktis dari penanda tumor tergantung pada kemampuannya dalam mendeteksi adanya penyakit yang tersembunyi pada saat masih stadium yang dapat diobati atau untuk mengetahui adanya penyakit yang tersembunyi.¹

Nilai sensitivitas VEGF 56,25% maksudnya pada kasus efusi pleura maligna, 56% dapat dideteksi dari adanya peningkatan kadar VEGF. Nilai spesifisitas 100% maksudnya efusi pleura maligna dapat disingkirkan pada 100% pasien dengan uji VEGF negatif. Untuk memperoleh nilai spesifisitas yang tinggi dirasakan perlu untuk menggunakan penanda tumor pada pasien-pasien ini. Jika nilai spesifisitasnya mendekati 1, bisa disimpulkan cukup untuk menandakan perlunya teknik invasif dilakukan. Pada penelitian ini, VEGF memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi jika dibandingkan dengan penanda biokimia lain. Ini menunjukkan VEGF superior dibandingkan penanda lainnya dalam membedakan efusi pleura non maligna dan maligna.¹

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dikerjakan kami memberikan kesimpulan antara lain:

1. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar VEGF pada efusi pleura non maligna dan efusi pleura maligna.
2. Diantara VEGF, glukosa, LDH dan protein yang diteliti hanya kadar VEGF yang berpengaruh terhadap adanya keganasan pada efusi pleura.
3. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar VEGF pada efusi pleura maligna dengan primer di paru dan primer di tempat lain.
4. Kadar VEGF memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi jika dibandingkan dengan glukosa, LDH dan protein dalam membedakan efusi pleura non maligna dan maligna.
5. Sensitivitas dan spesifitas yang tinggi dari VEGF pada penelitian ini, memungkinkan VEGF dipakai sebagai penunjang diagnostik dalam menemukan keganasan pada cairan pleura.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fiorelli A, Vicidomini G, Domenico MD, Napolitano F, Messina G, Morgillo F, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid for differential diagnosis of benign and malignant origin and its clinical applications. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2011; 12: 420-4.
2. Cheng DS, Rodriquez RM, Perkett EA, Rogers J, Bienvenu G, Lappalainen U, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid. *Chest*. 1999; 116: 760-5.
3. Yuan A, Yu CJ, Luh KT, Chen WJ, Lin FY, Kuo SH, et al. Quantification of VEGF mRNA expression in non-small cell lung cancer using a real time quantitative reverse transcription-assay and comparison with quantitative competitive reverse transcription-PCR. *Laboratory Investigation*. 2000; 80 (11): 1671.
4. Light RW, Cytokines and the pleura. *Pleural Diseases*. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.p. 49 -51.
5. Mc. Grath EE, Anderson PB. Diagnosis of pleural effusion: a systemic approach. *Am J Crit Care*. 2011; 20 (2): 120-6.
6. Economidou F, Margaritopoulos, Antoniou KM, Siafakas NM. The Angiogenetic pathway in malignant pleural effusions: pathogenetic and therapeutic implications. *Exp Ther Med*. 2010;1:3-7.
7. Sack U, Hoffmann M, Zhao YJ, Chan KS, Hui DSC, Goose H, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural effusions of different origin. *Eur Respir J*. 2005; 25: 600-3.
8. Yuan A, Yu CJ, Chen WJ, Imoto H, Osaki T, Taga S, et al. Prevalence of VEGF-expressing tumors. *Biooncology*. 2000; 89: 475-83.
9. Imoto H, Osaki T, Taga S, Ushijima C, Tsukamoto S, Yamazaki K, et al. VEGF expression and location of tumor vasculature. *Biooncology*. 1998;115: 1007-14.
10. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). Kanker Paru: Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia, Jakarta: PDPI; 2005.
11. Light RW. *Tuberculous pleural effusions; Pleural Diseases*, 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.p. 212-3.
12. CDC. Lung cancer national statistic report 2011. [Online]. 2011 [Cited 2012 January 17]. Available from: URL: http://www.cdc.gov/media/release/2011/P0915_lung_cancer.html.
13. Tan WW. Non-small cell lung cancer 2012. [Online]. 2012 [Cited 2012 April 30]. Available from: URL: <http://www.emedicine.medscape.com/article/279960-overview>.
14. Bell DW. Increased prevalence of EGFR mutant lung cancer in women and in East Asia populations: analysis of estrogen-related polymorphisms. [Online]. 2008 [Cited 2012 April 30]. Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18593984>.
15. Egloff AN, Davis AG. Gastrin-releasing peptide receptor expression in non-cancerous bronchial epithelia is associated with lung cancer: a case-control study. *Resp Res J*. 2012; 13:9.
16. Mishra E, Davies HE, Lee YCG. Malignant pleural disease in primary lung cancer. *Eur Respir Mon*. 2009;44:318-30.
17. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). Berhenti merokok. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia, Jakarta: PDPI; 2011.
18. Maskell NA, Butland RJA. BTS Guidelines for the investigation of unilateral pleural effusion in adults. *Thorax*. 2003; 58 (suppl II): ii8 – ii17.
19. Light RW. Clinical manifestations and useful tests. *Pleural Diseases*, 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 75-7.