

Pleurodesis pada Efusi Pleura Ganas

Dicky Soehardiman, Wiendo Syah Putra Yahya, Fathiyah Isbaniyah

*Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
RS Persahabatan, Jakarta*

Abstrak

Efusi pleura ganas (EPG) merupakan komplikasi yang serius pada pasien keganasan organ intratoraks dan organ ekstratoraks. Diagnosis EPG ditegakkan bila ditemukan sel ganas pada cairan pleura atau histologi pada biopsi pleura dan torakoskopi. Pleurodesis telah direkomendasikan oleh ATS dan BTS sebagai terapi paliatif pada pasien EPG yang berulang, memiliki gejala sesak napas dan prognosis lebih dari 1 bulan. Bahan pleurodesis yang sering digunakan ialah tetrasiklin, povidon iodine, bleomisin dan talkum. Pleurodesis dengan talkum tabur (talc poudrage) memiliki tingkat keberhasilan yang terbaik dan direkomendasikan sebagai teknik yang terbaik untuk pasien EPG dengan tampilan klinis yang baik. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) merupakan efek samping serius yang dilaporkan pasca pleurodesis dengan talk. (J Respir Indo. 2014; 34: 218-28)

Kata kunci : efusi pleura ganas, pleurodesis, bahan pleurodesis, talkum

Pleurodesis in Malignant Pleural Effusion

Abstract

Malignant pleural effusion (MPE) are commonly found in intrathoracic and extrathoracic malignancies. The diagnosis of malignant pleural effusions is established by thoracentesis with a cytological analysis of the pleural fluid or needle biopsy of the pleura and thoracoscopy with pleural biopsy. Pleurodesis has been recommended by ATS and BTS as palliative therapy in patients with recurrent accumulation of pleural fluid, had symptoms of shortness of breath and prognosis of more than 1 month. Tetracycline, povidone iodine, bleomycin and talc were the sclerosing agents of choice. Talc as the sclerosant of choice and thoracoscopic talc poudrage as the preferred technique that should be considered for all patients with good performance status. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) was serious side effects reported after pleurodesis with talc. (J Respir Indo. 2014; 34: 218-28)

Keywords: malignant pleural effusion, pleurodesis, sclerosing agents, talc

Korespondensi: dr. Wiendo Syah Putra

Email: syahputrapulmonologi2011@yahoo.com; **Hp:** 082114926778

PENDAHULUAN

Efusi pleura ganas (EPG) merupakan manifestasi klinis yang sering ditemukan pada pasien keganasan intratoraks dan ekstratoraks.¹ Efusi pleura ganas dapat menjadi gejala klinis yang membuat pasien kanker datang ke pusat pelayanan kesehatan, komplikasi lanjut pada pasien kanker yang telah didiagnosis atau gejala klinis yang muncul setelah pasien kanker menjalani kemoradioterapi di Amerika Serikat.² Insidens EPG di Amerika Serikat setiap tahun diperkirakan sekitar 150.000 kasus.¹ Hasil pengamatan selama 3 tahun terhadap pasien efusi pleura di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Persahabatan pada tahun 1994-1997 didapatkan 120 (52,4%) pasien EPG.³ Efusi pleura ganas dapat disebabkan oleh hampir semua jenis keganasan namun hampir sepertiganya disebabkan oleh kanker paru. Penyebab EPG yang paling sering dilaporkan ialah kanker paru (37%), kanker payudara (25%), kasus lain (14%) dan limfoma (10%).⁴

Efusi pleura ganas dapat menjadi penyulit dalam penatalaksanaan kanker paru karena produksi cairan yang cenderung masif. Data Divisi Onkologi Toraks RSUP Persahabatan menunjukkan EPG menjadi penyulit terbesar (40%) diikuti dengan sindrom vena kava superior (SVKS) (31%) dan batuk darah masif (10%).⁵ Efusi pleura ganas menjadi salah satu faktor prognosis yang buruk untuk kanker paru.⁶ Angka tengah tahan hidup pada pasien kanker paru dengan efusi pleura sekitar 3 bulan dan 10 bulan pada kanker payudara.⁷ *American Thoracic Society* (ATS) dan *British Thoracic Society* (BTS) merekomendasikan pleurodesis sebagai terapi paliatif pada pasien EPG berulang, memiliki gejala sesak napas dan prognosis lebih dari 1 bulan.

ANATOMI DAN FISILOGI PLEURA

Kata pleura berasal dari bahasa latin *pleuron* yang berarti sisi. Pleura merupakan selapis membran jaringan fibrosa yang halus, basah dan semitransparan serta terdiri dari selapis epitel skuamosa yang disebut mesotelium. Pleura terdiri dari pleura viseral dan pleura parietal serta ruang kosong di antara keduanya yang disebut rongga pleura.⁸ Rongga pleura dalam

keadaan normal mengandung cairan dengan kadar protein yang rendah (<1,5 g/dl) yang dibentuk oleh pleura viseral dan parietal. Cairan pleura diserap oleh pleura parietal melalui pembuluh limfe dan pleura viseral melalui pembuluh darah mikro. Produksinya sekitar 0,01 ml/kgBB/jam yang hampir sama dengan kecepatan penyerapan dan dalam rongga pleura. Volume cairan pleura lebih kurang 10-20 ml. Mekanisme ini mengikuti Hukum Starling yaitu jumlah produksi dan pengeluaran cairan pleura dalam kondisi yang seimbang sehingga volume cairan pleura relatif tetap. Cairan pleura berfungsi sebagai pelicin agar paru dapat bergerak leluasa saat bernapas. Fungsi utama pleura dan rongga pleura adalah memfasilitasi pengembangan dan pengempisan paru di dalam dada. Tekanan subatmosfer intrapleura dalam keadaan normal menjaga pleura viseral dan pleura parietal tetap berhubungan secara mekanik dan mempertahankan posisi mediastinum.⁹

PATOGENESIS EFUSI PLEURA GANAS

Efusi pleura ganas dapat terjadi karena penyebaran sel kanker secara langsung dan hematogen seperti kanker paru, kanker payudara dan kanker dari dinding dada, invasi sel kanker ke pembuluh darah pulmoner dengan embolisasi tumor ke pleura viseral. Penyebaran secara hematogen ke pleura parietal dan atelektasis karena obstruksi bronkus oleh tumor. Hal ini menyebabkan paru di bagian distal kolaps dan hemitoraks ipsilateral akan berkontraksi untuk mengkompensasi volume yang hilang pada paru kolaps sehingga tekanan intrapleura menjadi lebih negatif.¹⁰

Sel kanker di rongga pleura akan menyebar di sepanjang membran pleura parietal dan menyumbat kelenjar limfe. Sel kanker dapat menstimulasi kemokin yang dapat meningkatkan permeabilitas membran pleura dan pembuluh darah. Teori lain menjelaskan efusi pleura pada pasien kanker dapat terjadi tanpa ditemukan sel kanker di rongga pleura yang disebut efusi pleura paraneoplastik atau paramalignan. Efusi pleura paraneoplastik atau paramalignan disebabkan oleh infiltrasi sel kanker ke kelenjar getah bening

mediastinum, obstruksi bronkus, kemoradioterapi, SVKS, emboli paru dan penurunan tekanan osmotik koloid.¹¹

DIAGNOSIS EFUSI PLEURA GANAS

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI/RSUP Persahabatan mendefinisikan EPG yaitu:¹¹

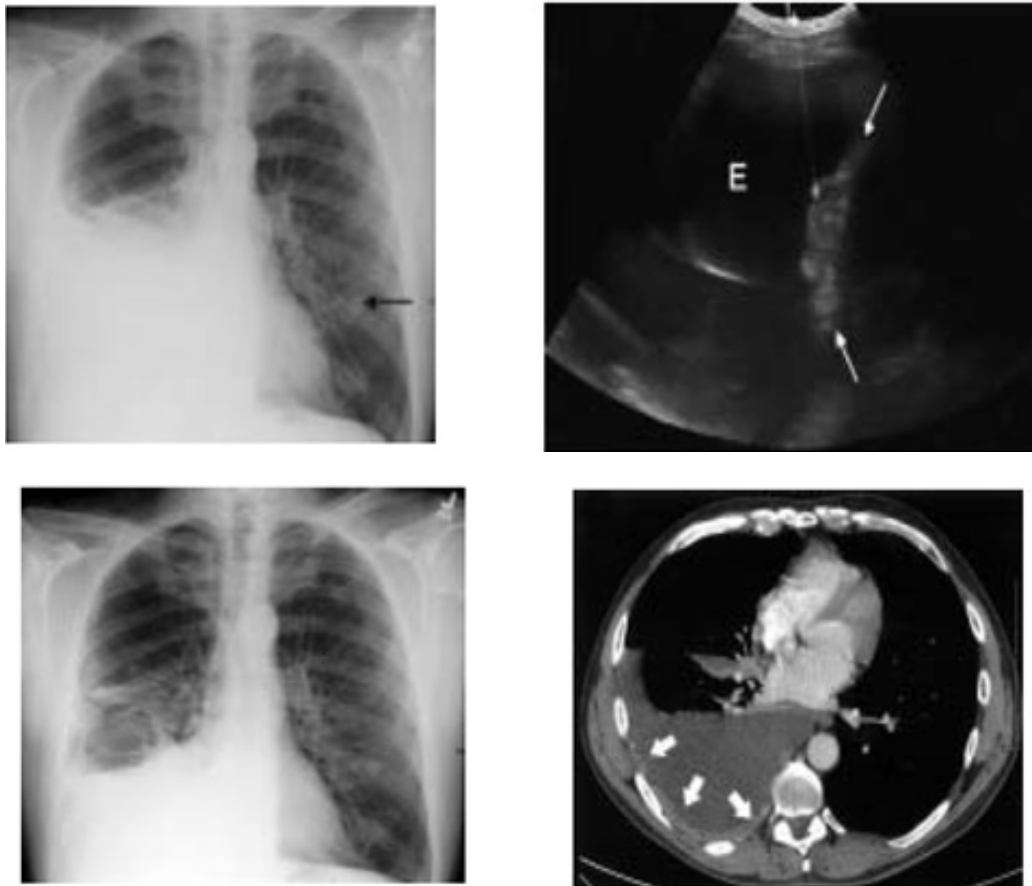
1. Efusi pleura yang terbukti ganas secara sitologi (cairan pleura) atau histologi (biopsi pleura).
2. Efusi pleura pada pasien dengan riwayat atau bukti yang jelas terdapat keganasan organ intratoraks maupun ekstratoraks.
3. Efusi pleura yang sifat keganasannya hanya dapat dibuktikan secara klinis yaitu hemoragis, masif, progresif, berulang dan tidak responsif terhadap pengobatan antiinfeksi.

Penelitian Pratama terhadap pasien kanker paru di RSUP Persahabatan tahun 2004-2007 menunjukan 167 (31,2%) pasien kanker paru dengan efusi pleura, jumlah pasien laki-laki 106 (63,5%) pasien, rentang usia 18-81 tahun, 131 (78,4%) pasien datang dengan keluhan utama sesak napas.⁷ Sesak napas terjadi karena berkurangnya volume paru dan ketegangan dinding dada. Penelitian Syahrudin⁷ menunjukkan keluhan batuk didapatkan pada 10 (6,9%) pasien dan nyeri dada 19 (11,8%) pasien. Mekanisme terjadinya batuk masih belum jelas karena diduga terjadi stimulasi reseptor batuk di saluran napas. Keluhan batuk darah jarang terjadi pada pasien kanker paru dengan efusi pleura masif karena paru kolaps sehingga ekspektorasi darah atau lendir bercampur darah tidak terjadi. Nyeri dada pada pasien kanker paru dengan efusi pleura disebabkan oleh inflamasi pleura.⁷ Kelainan pada pemeriksaan fisik timbul bila efusi pleura yang mencapai volume 300 ml. Kelainan tersebut meliputi penurunan suara napas yang ditandai dengan perkusi redup, penurunan fremitus raba, *pleural friction rub* dan pergeseran batas mediastinum ke arah kontralateral efusi.¹²

Foto toraks dapat mendeteksi efusi pleura bila terdapat minimal 50 ml cairan yang terlihat pada posisi lateral dan 200 ml cairan akan terlihat pada posisi

posteroanterior (PA). Gambaran perselubungan homogen yang disertai dengan pendorongan trakea dan mediastinum ke arah kontralateral merupakan gambaran khas efusi pleura masif. Ultrasonografi (USG) toraks lebih sensitif daripada foto toraks karena mampu mendeteksi cairan dengan volume yang lebih sedikit (5-50 ml). Ultrasonografi toraks pada pasien efusi pleura ganas menunjukkan gambaran densitas pleura yang solid, penebalan pleura yang hipoekoik dengan batas yang tidak tegas dan tepi yang iregular. Metastasis pada pleura dapat terlihat sebagai gambaran yang sirkular atau nodular. Penggunaan USG direkomendasikan sebagai panduan torakosentesis pada efusi pleura ganas yang disertai penebalan pleura atau efusi yang terlokalisir serta memastikan tidak terdapat cairan di rongga pleura sebelum dilakukan pleurodesis.¹³

Pemeriksaan *computed tomography scan* (CT-scan) toraks dapat membedakan suatu keganasan atau tidak dengan sensitivitas 72% dan spesifisitas 83%. Penelitian Syahrudin⁷ menunjukkan gambaran foto toraks efusi pleura kanan ditemukan pada 105 (62,9%) pasien. Diagnosis adenokarsinoma paru ditegakan pada 150 (90,1%) pasien. Hubungan antara adenokarsinoma paru dengan efusi pleura dapat diterangkan karena adenokarsinoma paru biasanya berlokasi di bagian perifer paru sehingga lebih mudah invasi ke pleura dan sifat adenokarsinoma yang lebih cepat bermetastasis. Hasil penelitian ini menunjukkan 157 (94%) pasien kanker paru dengan efusi pleura bersifat ipsilateral dengan pembagian lokasi di hemitoraks kanan sebanyak 85 (55,6%) pasien dan kiri 68 (44,4%) pasien. Hipotesis efusi pleura ganas pada umumnya bersifat ipsilateral karena berkorelasi dengan lokasi tumor primernya. Hipotesis ini dijelaskan dengan teori efusi pleura pada kanker paru bahwa efusi pleura terjadi karena invasi langsung sel kanker ke rongga pleura dan atau penurunan absorpsi cairan akibat obstruksi pada saluran limfe di rongga pleura oleh sel kanker atau proses metastasis kanker ke kelenjar limfe.⁷



Gambar 1. Gambaran radiologi dan USG efusi pleura kanan pada metastasis tumor di paru (atas) dan gambaran radiologi dan CT-scan toraks seorang pasien laki-laki dengan metastasis kanker ginjal di paru (bawah).

Dikutip dari (2)

Cairan EPG bisa berwarna serous, sero-hemoragik atau hemoragik dan analisis cairan pleura biasanya eksudat. Diagnosis EPG perlu dipikirkan bila efusi pleura menimbulkan gejala dan berlangsung lebih dari 1 bulan, tanpa demam, cairan pleura hemoragik atau CT-scan toraks menunjukkan kemungkinan keganasan (massa di paru atau pleura, atelektasis paru atau limfadenopati).¹⁴ Tingkat kepositivan sitologi cairan pleura untuk diagnosis efusi pleura ganas ditentukan oleh beberapa faktor seperti penyebaran tumor dan lokasi tumor primer. Berbagai penelitian menunjukkan tingkat kepositivan berkisar antara 62-90%. Tingkat kepositivan sitologi cairan pleura untuk mesotelioma sekitar 58%. Data penelitian Syahrudin⁷ menunjukkan 84 (50,3%) pasien didiagnosis berdasarkan temuan sel ganas di sitologi cairan pleura dan 6 (3,6%) pasien berdasarkan biopsi pleura.⁷

PLEURODESIS PADA EFUSI PLEURA GANAS

Indikasi

Pleurodesis berasal dari kata Yunani yaitu pleura artinya selaput yang meliputi dinding luar paru dan dinding dalam toraks dan desis artinya melekatkan. Pleurodesis bertujuan untuk melekatkan pleura viseral dan pleura parietal sehingga mencegah akumulasi baik udara pada pneumotoraks ataupun cairan pada efusi pleura di dalam rongga pleura.¹⁵ Pleurodesis telah direkomendasikan oleh ATS dan BTS sebagai terapi paliatif pada pasien efusi pleura ganas yang berulang, memiliki gejala sesak napas dan prognosis lebih dari 1 bulan. Pleurodesis dilakukan bila paru telah mengembang setelah dilakukan torakosintesis terapeutik dan keluhan berkurang, tidak terdapat obstruksi bronkus dan

trapped lung. Bronkoskopi sebaiknya dikerjakan sebelum pleurodesis untuk mengetahui obstruksi endobronkial.^{1,16}

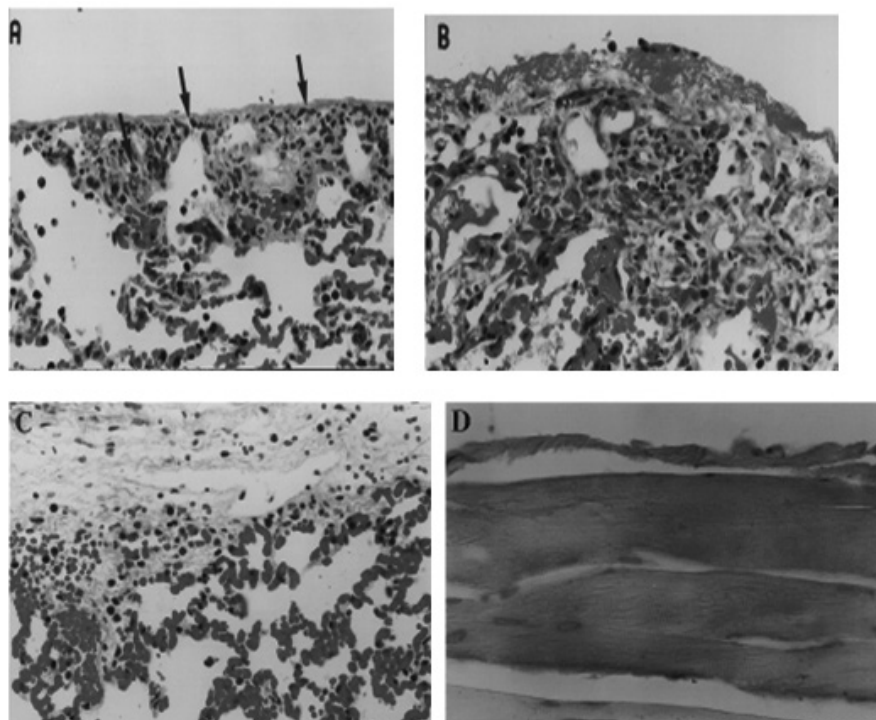
Kriteria penilaian keberhasilan pleurodesis:¹

- A. Keberhasilan pleurodesis
 1. Keberhasilan lengkap bila gejala membaik dalam jangka waktu yang lama dan tidak ada reakupulasi cairan pada pemeriksaan foto toraks sampai pasien meninggal dunia.
 2. Keberhasilan sebagian bila gejala sesak timbul karena efusi pleura dan reakupulasi cairan pleura ($< 50\%$ pada pemeriksaan foto toraks)
- B. Kegagalan pleurodesis bila tidak memenuhi kriteria di atas.

Mekanisme Pleurodesis

Mekanisme pleurodesis didasarkan pada bahan kimiawi yang dimasukkan ke dalam rongga

pleura akan mencederai lapisan sel mesotel sehingga menimbulkan inflamasi. Penelitian Miller¹⁷ bertujuan untuk mengetahui kemokin yang terlibat dalam pleuritis yang diinduksi oleh tetrasiklin. Penelitian menggunakan kelinci percobaan yang disuntikan tetrasiklin ke dalam rongga pleura. Hasil penelitian menunjukkan tetrasiklin menyebabkan influks neutrofil ke dalam rongga pleura yang diikuti dengan peningkatan jumlah makrofag dalam 48 jam pertama. Respons sel inflamasi berperan penting dalam progresivitas fibrosis pleura. Kadar kemokin interleukin-8 (IL-8) yang memiliki aktivitas kemotaksis neutrofil meningkat secara bermakna di cairan pleura. Penurunan kadar IL-8 di rongga pleura kelinci percobaan pada hari ketiga berhubungan dengan berkurangnya influks neutrofil sehingga diduga IL-8 berperan pada proses pengaturan sel inflamasi lokal pada pleuritis.¹⁷



Gambar 2. (A) Inflamasi akut pleura dan subpleura dalam 24 jam pada pleuritis yang diinduksi oleh tetrasiklin. Tanda panah menunjukkan sel neutrofil.
(B) Inflamasi yang menetap di pleura dan subpleura setelah 72 jam pada pleuritis yang diinduksi oleh tetrasiklin.
(C) Pembentukan kolagen dan perlengketan intrapleura dalam 72 jam pasca pleuritis yang diinduksi oleh tetrasiklin.
(D) Pewarnaan histokimia mengidentifikasi IL-8 (warna merah) di jaringan mesotelial yang masih utuh pada pleura kelinci percobaan.

Dikutip dari (18)

Sel mesotelium pleura menghasilkan urokinase dan *tissue plasminogen cell activators* (tPA). Sel kanker meningkatkan jumlah *tissue plasminogen cell activators* supaya sel kanker dapat menginfiltrasi jaringan di sekitarnya. Penelitian Michael Agrenius dkk¹⁰ menunjukkan peningkatan koagulasi di rongga pleura dan penurunan aktivitas fibrinolisis setelah pemberian bahan kimia ke dalam rongga pleura. Pembentukan fibrin diperlukan untuk perlekatan pleura parietal dan viseral. Beberapa *fibroblast growth factor* (FGF) ditemukan di dalam cairan pleura pascapleurodesis seperti *platelet-derived growth factor*, *basic fibroblast growth factor* (bFGF) dan *transforming growth factor-β* (TGF-β). Kadar bFGF yang meningkat memiliki hubungan yang bermakna dengan keberhasilan pleurodesis dan kegagalan pleurodesis berhubungan dengan kadar bFGF yang rendah. Pleurodesis dengan talkum pada EPG akan meningkatkan kadar bFGF. Aktivitas fibrinolisis akan menurun pascapleurodesis dengan talkum yang dibuktikan dengan penurunan kadar D-dimer dalam waktu 24 jam pertama. Penurunan kadar D-dimer ini berhubungan dengan tingkat keberhasilan pleurodesis. Peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan kadar D-dimer merupakan prediktor keberhasilan pleurodesis dengan talkum. Proliferasi fibroblas di rongga pleura berperan penting dalam keberhasilan pleurodesis. Tetrasiklin dan talkum telah terbukti merangsang sel mesotelium untuk memproduksi FGF.¹⁷

Pemilihan bahan pleurodesis

Tetrasiklin, doksisisiklin dan minosiklin. Tetrasiklin merupakan bahan pleurodesis yang sering digunakan karena pemberian yang relatif mudah, aman dan harganya murah. Dosis optimal pemberian secara intrapleura adalah 20 mg/kgBB. Efek samping pemberian tetrasiklin seperti demam (10%) dan nyeri dada pleuritik (30%).¹⁹ Berbagai penelitian merekomendasikan 500 mg doksisisiklin yang dicampur dengan 50-100 ml larutan salin. Tetrasiklin, doksisisiklin dan minosiklin intrapleura akan menghasilkan respons inflamasi yang menghasilkan cedera dan destruksi sel mesotel pleura, penebalan jaringan ikat subpleura dan

perlekatan pleura parietal dan viseral. Mekanisme lain yang sampai saat ini masih diteliti adalah doksisisiklin menghambat *matrix degrading metalloproteinase* (MMP) di dalam cairan pleura sehingga tidak terjadi deposisi kolagen pada pleura yang mengalami inflamasi dan trauma sel akan menghasilkan perlekatan kedua pleura. Keberhasilan pleurodesis bervariasi berkisar antara 60-86%. Nyeri merupakan komplikasi pada pleurodesis dengan doksisisiklin yang paling sering dikeluhkan sehingga direkomendasikan untuk menggunakan analgesik golongan narkotik dan sedasi.^{1,20}

Povidon iodine. Povidon iodine adalah suatu iodofor yaitu kompleks iodium dengan polivinil pirolidon. Obat ini digunakan sebagai antiseptik berspektrum luas yang digunakan topikal dalam sediaan salep, larutan untuk luka, pencuci tangan dan obat kumur. Povidon iodine juga efektif untuk pleurodesis tanpa efek samping yang serius. Povidon iodine pertama kali dilaporkan sebagai bahan pleurodesis tahun 1991. Mekanisme kerja povidon iodine sebagai bahan pleurodesis diduga berhubungan dengan pH cairan yang rendah (pH 2,97) atau sifat sitotoksik dan antioksidan povidon iodine yang dapat menginduksi respons inflamasi.²¹ Penelitian Barus di RS Persahabatan melakukan pleurodesis pada 25 pasien efusi pleura ganas dengan povidon iodine mendapatkan angka keberhasilan 68% dengan efek samping nyeri dada (24%), sesak napas (4%), demam (12%) dan mual muntah (4%).²²

Bleomisin. Bleomisin memiliki mekanisme yang sama dengan tetrasiklin walaupun 45% pemberian bleomisin akan diserap secara sistemik. Tingkat keberhasilan pleurodesis dengan bleomisin berkisar antara 58-85%. Efek samping pemberian bleomisin pada umumnya demam, nyeri dada dan batuk. Dosis yang direkomendasikan 60.000 unit yang dicampur dalam 50-100 ml larutan salin. Kendala pleurodesis dengan bleomisin ialah harganya yang relatif mahal dan harus dikerjakan oleh petugas yang terlatih. Penelitian yang membandingkan pleurodesis pada 36 pasien EPG dengan bleomisin melalui instilasi intrapleura dengan menggunakan kateter toraks berukuran 10-14F dengan pleurodesis melalui torakoskopi yang menggunakan talkum tabur (*talc*

poudrage), pada hasil penelitian didapatkan angka rekurensi EPG pada kelompok bleomisin 41% dan kelompok talkum tabur 13%.²³

Talkum tabur (*talc poudrage*). Talkum merupakan silikat magnesium hidrat ($Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$) dan telah semakin sering digunakan oleh dokter ahli paru dan dokter bedah untuk pleurodesis karena efektivitasnya, ketersediaan dan harga yang murah. Ukuran partikel talkum dengan diameter $< 5 \mu m$ berhubungan dengan beratnya respons inflamasi lokal dan sistemik dan keamanannya. Komposisi dan ukuran talkum bervariasi di berbagai negara. Talkum yang telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika Serikat tersedia dalam 2 sediaan yaitu bubuk talkum steril (dikemas dalam sediaan dosis tunggal 5 gram didalam 100 ml botol gelas) dan talkum aerosol (dosis tunggal 4 gram dengan 2 tabung pengantar). Di Eropa talkum tersedia dalam 4 sediaan yaitu *steritalc* F2 (2 gram bubuk talkum steril dalam vial gelas), *steritalc* F4 (4 gram bubuk talkum steril dalam vial gelas), *steritalc spray* (3 gram dalam semprotan) dan *steritalc* PF4 *spray* (4 gram dalam pompa tangan-udara).²⁴

Talkum tabur telah digunakan secara luas untuk pleurodesis pada EPG yang sering dikerjakan dengan pleuroskopi medis atau *video assisted thoracoscopy surgery* (VATS). Seluruh cairan pleura sebaiknya dievakuasi sebelum talkum disemprotkan. Evakuasi cairan dikerjakan dengan pleuroskopi. Paru yang dikolapskan dengan sempurna merupakan proses yang penting untuk memberikan kesempatan kepada operator untuk inspeksi rongga pleura, biopsi pleura dan mendistribusikan talkum dengan luas. Dosis optimal talkum tabur belum pernah diteliti tapi biasanya dosis yang direkomendasikan 5 gram (8-12 gram) untuk pleurodesis pada efusi pleura ganas. Inspeksi rongga pleura perlu dikerjakan setelah talkum didistribusikan. Selang *water sealed drainage* (WSD) ukuran 24-32F harus dipasang setelah plurodesis. Mesin *continous suction* harus dipasang untuk mengeluarkan cairan pleura setiap hari sampai jumlahnya kurang dari 100 ml.¹

Talkum cair (*talc slurry*). Talkum cair juga merupakan bahan pleurodesis yang efektif untuk efusi

pleura ganas. Kerugian penggunaan talkum cair yang sering ialah distribusi yang tidak merata, akumulasi talkum cair tergantung kepada rongga pleura dan mungkin menimbulkan pleurodesis yang tidak lengkap. Talkum cair dibuat dengan mencampurkan talkum dengan larutan normal salin. Jumlah larutan normal salin yang digunakan bervariasi yang berkisar antara 10 sampai 250 ml. Teknik pleurodesis untuk talkum cair sama seperti bahan pleurodesis yang larut di dalam cairan. Rekomendasi ATS untuk penggunaan talkum cair adalah menggunakan dosis kecil anestesi golongan narkotik yang diberikan intravena dan obat antiemetik dan antiansietas sebelum prosedur. Selang WSD ukuran 18-24F telah digunakan untuk pleurodesis dengan talkum cair. Dosis talkum cair 4-5 gram di dalam 50 ml larutan normal salin yang diinstilasikan lewat selang water WSD setelah foto toraks menunjukkan tidak ada cairan pleura atau jumlah yang minimal dan paru telah mengembang sempurna. Selang WSD sebaiknya diklem selama 1 jam setelah instilasi talkum cair. Gerakan merotasi pasien masih direkomendasikan sampai tersedia data penelitian yang menunjukkan manfaat rotasi pasien pasca pleurodesis. Klem selang WSD dilepaskan lalu dipasang mesin *continous suction* pada tekanan $-20 \text{ cm H}_2\text{O}$ dan selang WSD sebaiknya dilepas bila produksi cairan kurang dari 100 ml dalam 24 jam. Pleurodesis dengan talkum cair sebaiknya diulang bila produksi cairan pleura lebih dari 250 ml dalam 24 jam.¹ Tingkat keberhasilan pleurodesis lengkap dengan bahan pleurodesis (obat bukan golongan antineoplasik) sekitar 75% dibandingkan dengan obat golongan antineoplastik hanya 44%. Talkum memiliki tingkat keberhasilan yang tinggi dengan pleurodesis lengkap mencapai 93%. Efikasi talkum untuk mengontrol efusi pleura ganas lebih superior dibandingkan dengan bleomisin dan tetrasiklin. Pasien yang akan menjalani pleurodesis disarankan untuk mengurangi atau menghentikan dosis kortikosteroid karena kortikosteroid dapat mengurangi efikasi bahan pleurodesis.²⁵

Tabel 1. Tingkat keberhasilan lengkap bahan pleurodesis

	Jumlah pasien (n)	Keberhasilan (n) (%)	Dosis
Doksisiklin	60	43 (72)	500 mg
Tetrasiklin	359	240 (67)	500 mg- 20 mg/kg
Bleomisin	199	108 (54)	15-240 unit
Talkum	165	153 (93)	2,5-10 g

Tabel 2. Efek samping pleurodesis yang sering ditemukan

Bahan kimia	Jumlah pasien	Nyeri dada (n) (%)	Demam (n) (%)
Talkum	131	9 (7)	21 (16)
Doksisiklin	60	24 (40)	19 (31)
Tetrasiklin	359	51 (14)	36 (10)
Bleomisin	199	56 (28)	48 (24)

Dikutip dari (1)

Pleurodesis dengan WSD. Penelitian Barus tentang perbandingan keberhasilan pleurodesis povidon iodine dengan doksisiklin pada EPG dengan desain penelitian uji klinis 2 kelompok paralel, random, terbuka di RS Persahabatan. Prosedur pleurodesis pada penelitian tersebut:²²

1. Prosedur steril, masukkan 10 ml lidokain HCl 2% melalui tusukan jarum suntik pada selang WSD lalu diklem.
2. Encerkan povidon iodine 10% ke dalam 30 ml larutan NaCl 0,9% lalu dimasukkan 50 ml campuran tersebut ke dalam rongga pleura melalui tusukan jarum suntik pada selang WSD lalu diklem.
3. Selang diklem selama 2 jam dan selama itu dilakukan rotasi pada pasien (miring ke kiri, tertelentang, miring ke kanan) setiap 15 menit agar cairan pleurodesis menyebar merata.
4. Setelah 2 jam klem dibuka dan biarkan cairan mengalir sendiri.
5. Prosedur ini dilakukan selama 3 hari berurutan dan setelah prosedur selesai dilaksanakan, dikerjakan foto toraks.
6. Selama melakukan prosedur dicatat keluhan subjektif pasien.
7. Lakukan pengukuran jumlah produksi cairan/ 24 jam dan hasilnya dicatat.
8. Bila produksi cairan < 150 ml/24 jam selama 3 hari berurutan, selang WSD dapat dicabut.
9. Bila produksi cairan > 150 ml/24 jam selama 14 hari setelah pleurodesis selesai maka pleurodesis dinyatakan gagal.

10. Lakukan foto toraks sebelum pencabutan WSD dan dibandingkan dengan foto sebelum pleurodesis.

Perlakuan pada kelompok kontrol menggunakan doksisiklin 500 mg yang dimasukkan ke dalam 50 ml larutan NaCl 0,9% lalu dimasukkan 50 ml campuran tersebut ke dalam rongga pleura melalui tusukan jarum suntik pada selang WSD kemudian diklem.

Kesimpulan penelitian Barus adalah²² :

1. Angka keberhasilan pleurodesis dengan povidon iodine (68%) lebih tinggi daripada doksisiklin (62%) namun tidak bermakna secara statistik.
2. Efek samping pleurodesis dengan povidon iodine lebih kecil daripada doksisiklin, tapi tidak bermakna secara statistik. Efek samping yang terjadi pada kelompok povidon iodine dan doksisiklin secara berurutan adalah nyeri dada (24% vs 40%), batuk (0% vs 8%), sesak napas (4% vs 8%), demam (12% vs 16%), sedangkan mual muntah sama pada kedua kelompok (4%).
3. Pleurodesis dengan povidon iodine lebih murah daripada doksisiklin.

Pleurodesis dengan Pleuroskopi. Persiapan yang harus dilakukan sebelum melakukan pleurodesis dengan pleuroskopi ialah persiapan pasien yang meliputi anamnesis yang teliti dan pemeriksaan fisik yang lengkap. Foto toraks untuk memastikan paru telah mengembang dan cairan yang minimal atau tidak ada. Pemeriksaan *CT-scan toraks* dengan kontras dan USG toraks dikerjakan untuk menentukan lokasi pleuroskopi. Pneumotoraks bisa diinduksi dengan membuka jarum yang ditusukan ke udara sehingga paru kolaps dan memberikan ruang bagi operator untuk memasang trokar. Kombinasi anestesi golongan benzodiazepin (midazolam) dan golongan opioid (morfin, fentanil) biasanya digunakan untuk mencapai status analgesia dan sedasi. Propofol lebih sering digunakan untuk pleurodesis dengan talkum tabur dengan pengawasan anestesi oleh dokter ahli anestesi. Peneliti lain menggunakan benzodiazepin (midazolam) dan opioid (demerol dan fentanil) dan anestesi rongga pleura dengan 250 mg 1% lidokain dengan kateter yang disempatkan

untuk pleurodesis dengan talkum tabur. Anestesi preoperatif sebaiknya disesuaikan dengan kondisi pasien. Pasien sebaiknya diposisikan lateral dekubitus dengan sisi yang sakit di bagian atas dan lengan diletakkan di atas kepala pasien. Tanda-tanda vital, elektrokardiografi (EKG), tekanan darah dan saturasi oksigen dengan pulseoksimetri harus dimonitor dengan ketat. Akses lubang yang pertama untuk pleuroskopi sebaiknya berada di antara ruang interkostal IV dan VII linea aksilaris media dengan menggunakan trokar ukuran 5 mm sampai 10 mm. Akses lubang yang kedua diperlukan untuk proses adesiolisis, drainase efusi pleura yang terlokalisir dan biopsi pleura. Pleurodesis dengan talkum tabur dapat dikerjakan dengan pleuroskopi medis. Data metaanalisis Cochrane tentang 36 uji coba klinis secara acak yang melibatkan 1499 pasien menunjukkan talkum sebagai bahan pleurodesis dengan tingkat keberhasilan yang paling baik dan pleuroskopi dengan talkum tabur direkomendasikan sebagai teknik yang terbaik untuk semua pasien dengan tampilan klinis yang baik. Pleuroskopi dengan talkum tabur dapat dilakukan setelah evakuasi cairan pleura dan biopsi pleura.²⁶

Efek samping pleurodesis dengan talkum

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) merupakan efek samping serius yang dilaporkan diberbagai jurnal pada pasien pascapleurodesis dengan talkum. Light melaporkan 32 kasus ARDS yang terjadi pada pasien pascapleurodesis dengan talkum yang terdiri dari 17 kasus pascapleurodesis dengan talkum cair dan 15 kasus pascapleurodesis dengan talkum tabur. Mekanisme pasti terjadinya ARDS masih belum jelas karena masih diduga oleh talkum atau kandungan yang lain seperti dolomit, quartz, kaolinit, kalsit atau klorit. Hipotesis yang dipahami adalah pneumonitis akut berhubungan dengan absorpsi talkum secara sistemik dan peranan mediator inflamasi. Hipotesis ini didukung oleh observasi laporan kasus yang menemukan jumlah talkum yang banyak di cairan bilasan bronkoalveolar pada pasien pneumonitis akut pasca pleurodesis dengan talkum²⁷. Partikel talkum juga ditemukan di

cairan bilasan bronkoalveolar pada 4 pasien yang dilaporkan oleh Milanez²⁸. Otopsi pada seorang pasien yang meninggal dunia menunjukkan talkum ditemukan di berbagai organ seperti paru ipsilateral dan kontralateral, otak, hati, ginjal, jantung dan otot rangka.²⁸

Talkum diduga menyebabkan respons inflamasi sistemik melalui 3 mekanisme yaitu migrasi partikel talkum dari rongga pleura ke sirkulasi sistemik, inflamasi yang berhubungan dengan kandungan talkum (termasuk kemungkinan kontaminasi) dan refluks mediator inflamasi dari rongga pleura ke dalam sirkulasi sistemik. Faktor lain seperti biopsi pleura sebelum pleurodesis juga berperan dalam proses inflamasi pada pleurodesis dengan talkum karena biopsi pleura dapat merusak sawar mesotelium. Partikel kalsium, aluminium dan besi biasanya ditemukan dalam sediaan talkum. Zat besi diduga berperan dalam proses inflamasi karena dapat meningkatkan jumlah neutrofil dan pelepasan sitokin proinflamasi. Mediator inflamasi yang berasal dari rongga pleura menuju pembuluh darah atau diduga melewati sistim limfatik atau langsung melewati sawar alveoli-kapiler yang telah rusak. Hipotesis ini didukung oleh hasil penelitian yang melaporkan seorang pasien yang meninggal dunia pascapleurodesis dengan talkum dan hasil autopsi menunjukkan tidak ditemukan partikel talkum.²⁹

Tabel 3. Insidens ARDS pascapleurodesis dengan talkum

Peneliti	Pasien pleurodesis	Insidens ARDS n (%)
Rehse	78	8 (10,3)
Milanez	338	4 (1,1)
Weissberg	360	0 (0)
Panadero dan Antoni	299	0 (0)

Dikutip dari (27)

Penelitian Maskell³⁰ bertujuan untuk mengetahui inflamasi paru pasca pleurodesis dengan talkum yang diberikan dalam berbagai ukuran. Talkum yang diteliti adalah *mixed talc* dan *graded talc*. *Mixed talc* yang terdiri dari berbagai ukuran partikel dengan 50% partikel berukuran < 10 µm. Sediaan *mixed talc* ini sering digunakan di Amerika Serikat dan Inggris. *Graded talc*

yang mengandung < 50% partikel dengan ukuran partikel lebih kecil dari 20 μm . *Graded talc* sering digunakan di Eropa. Penelitian ini menggunakan 2 desain uji coba klinis secara acak dengan desain yang pertama menggunakan jumlah sampel 11 pasien efusi pleura ganas yang dipleurodesis dengan *mixed talc* dan desain yang kedua menggunakan jumlah sampel 24 pasien efusi pleura ganas yang dipleurodesis dengan *mixed talc* dan 24 pasien dengan *graded talc*. Hasil penelitian ini menunjukkan hipoksemia lebih sering terjadi pada kelompok pasien yang dipleurodesis dengan *mixed talc*. Mekanisme pleurodesis dengan talkum menginduksi hipoksemia adalah jumlah yang sangat kecil partikel talkum beredar dari rongga pleura melalui pori-pori pleura parietal. Hipoksemia berhubungan dengan inflamasi paru yang terjadi secara menyeluruh dan inflamasi sistemik karena parameter klinis dan laboratorium yang buruk lebih sering ditemukan pada kelompok *mixed talc*. Demam terjadi pada 9 (41%) dari 22 pasien yang dipleurodesis dengan *mixed talc* dan demam terjadi hanya 1 (4%) dari 24 pasien yang dipleurodesis dengan *graded talc*. Kadar *C-reactive protein* juga lebih tinggi pada kelompok *mixed talc*. Hipoksemia berat dan ARDS yang terjadi pascapleurodesis dengan talk mungkin berhubungan dengan toksisitas talkum dan diminimalkan dengan menggunakan *graded talc*. Kesimpulan penelitian ini ialah *graded talc* lebih aman dan memeriksa saturasi oksigen 48 jam pasca pleurodesis.³⁰



Gambar 3. Pleurodesis dengan talkum tabur.

Dikutip dari (24)

KESIMPULAN

Pleurodesis telah direkomendasikan oleh ATS dan BTS sebagai terapi paliatif pada pasien efusi pleura ganas (EPG) berulang, memiliki gejala sesak napas dan prognosis lebih dari 1 bulan. Bahan pleurodesis yang sering digunakan ialah tetrasiklin, povidon iodine, bleomisin dan talkum. Pleurodesis dengan pleuroskopi talkum tabur memiliki tingkat keberhasilan yang paling baik dan direkomendasikan sebagai teknik yang terbaik untuk pasien EPG dengan tampilan klinis yang baik. *Acute respiratory distress syndrome* merupakan efek samping serius yang dilaporkan setelah pleurodesis dengan talkum.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1987-2001.
2. Heffner JE, Klein JS. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(2):235-50.
3. Mangunnegoro H. Masalah efusi pleura di Indonesia. *J Respir Indo*. 1998;18:48-50.
4. Porcel JM, Vives M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. *Chest*. 2003;124:978-83.
5. Divisi of Thoracic Oncology. Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Indonesia. Available from URL: <http://www.kankerparu.org>.
6. Naruke T, Suchiya R, Kondo H, Asamura H, Nakayama H. Implication of staging in lung cancer. *Chest*. 1997;112(4 suppl):245S-8S.
7. Syahrudin E, Pratama AD, Arief N. Retrospective study: clinical and diagnostic characteristics in advanced stage of lung cancer patients with pleural effusion in Persahabatan Hospital 2004-2007. *J Respir Indo*. 2010;30:3-8.
8. Yalçın NG, Choong CK, Eizenberg N. Anatomy and pathophysiology of the pleura and pleural space. *Thorac Surg Clin*. 2013;23:1-10.
9. Light RW. Management of pleural effusions. *J Formos Med Assoc*. 2000;99:23-31.

10. Michael A, Veena J, Anthony B. Pathophysiology of the pleura. *Respiration*. 2008;75:121–33.
11. Subagyo. Jusuf A, Hudoyo A. Efusi pleura ganas. *J Respir Indo*. 1998;18:155-60.
12. Sahn SA. Malignant pleural effusions. *Semin Respir Crit Care Med*. 2001;22 :607-15.
13. Yataco J, Dweik R. Pleural effusions: Evaluation and management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2005;72: 854-72.
14. Esme H, Calik. Management of malignant pleural effusion. [Online]. 2013. [Update 2014, cited 2014 Apr 10]. Available from: <http://intechopen.com/books/principles-and-practice-of-cardiothoracic-surgery/management-of-malignant-pleural-effusion>.
15. Bouros D, Froudarakis M, Siafakas NM. Pleurodesis. *Chest*. 2000;118:577-9.
16. Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax*. 2003;58(Suppl II):ii29-38.
17. Miller EJ, Kajikawa O, Pueblitz S, Light RW, Koenig KK, Idell S. Chemokine involvement in tetracycline-induced pleuritis. *Eur Respir J*. 1999;14:1387-93.
18. Panadero FR, Worboys AM. Mechanisms of pleurodesis. *Respiration*. 2012;83:91-8.
19. Light RW. Physiology of the pleural. In: Light RW editor. *Pleural diseases*. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins;2007.p.8-17.
20. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med*. 1994;120:56-64.
21. Agawal R, Khan A, Aggawal AN, Gupta D. Efficacy and safety of iodopovidone pleurodesis: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Med Res*. 2012;135:297-304.
22. Barus FA, Hudoyo A, Swidarmoko, Jusuf A. Perbandingan keberhasilan pleurodesis povidon iodine dengan doksisisiklin pada efusi pleura ganas. *J Respir Indo*. 2006;26(2):69-85.
23. Noppen M. Pleural biopsy and thoracoscopy. *Eur Respir Mon*. 2010;48:119-32.
24. Diacon AH, Wyser C, Christoph T, Tamm M, Pless M, Andre P, et al. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162: 1446-9.
25. Ibrahim E, Noppen M. Medical thoracoscopy: up date indications, methodology and outcomes. *EJB*. 2010;4(1):61-73.
26. Lee P, Mahur PN, Colt HG. Advances in thoracoscopy: 100 years since Jacobeus. *Respiration*. 2010;79:177-86.
27. Light RW. Disease of the pleura : the use of talc for pleurodesis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2000;6:255-8.
28. Milanez C. Werebe EC, Vargas FS, et al. Respiratory failure due to insufflated talc. *Lancet*. 1997;349:251-2.
29. Genofre E, Vargas F, Marchi E. Talc pleurodesis: Evidence of systemic inflammatory response to small size talc particles. *Respiratory Medicine*. 2009;103:91-7.
30. Maskell NA, Lee GR, Gleeson FV, Hedley EL, Pengelly G, Davies RJO. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:377-82.

Indeks Penulis

A

Agus Dwi Susanto 180

E

Elisna Syahrudin 180

D

Dicky Soehardiman 218

Dina Oktafina Ria 174

F

Fathiyah Isbaniyah 218

I

Iin Rahmania Inayatillah 180

Irvan Medison 211

J

Jatu Aphridasari 174

L

Lidya Chaidir 204

M

Maelita Ramdani Moeis 204

Maryani 198

Masrul Basyar 198

Meli Yusanti 191

R

Radita Ning Anggraeny 204

Reviono 174, 198

S

Sri Hartati Handayani 198

Suradi 174, 198

W

Wiendo Syah Putra Yahya 218

Y

Yeni Putri 211

Yessy Susanty Sabri 191

Yusrizal Chan 198, 211

Yusup Subagyo 198

Indeks Subjek

A

Antibiotik 174-179, 198-203, 211-217

B

Bahan Pleurodesis 218, 223-227

Bakteri Tahan Asam 204

C

CRP 191-197

E

Efusi Pleura Ganas 218-228

I

In-house PCR 204, 210

Interleukin 8 211-217

K

Kultur 175-177, 178, 186, 199, 202, 204-209,
211, 212, 213

Kadar CO Udara Ekspirasi 180, 181, 182,
184-188, 189, 190

L

Lama Rawat Inap 174-178

M

Mycobacterium tuberculosis 204-210

P

Perokok 180-190

Perokok Kretek 180-188

Pleurodesis 218-228

PPOK 174, 175, 176, 177, 178, 179, 182,
191, 192, 193, 194, 195, 196, 198,
199, 200, 201, 202, 203

R

Resistensi 174-179

Resistensi bakteri 198-203

S

Sensitivitas-spesifisitas 204

Skala MMRC 175, 176, 177, 178, 191, 192, 193,
194, 195, 199, 211, 213, 216,

Sputum 199, 201, 202, 203, 204, 206, 208, 210,
211-217

T

Talkum 218, 223, 224, 225, 226, 227