

Laporan Hasil Penelitian

PENGARUH DURASI PNEUMOTORAK TERHADAP TINGKAT STRESS OKSIDATIF PARU TIKUS WISTARFaisal Muttaqien¹, Bermansyah², Irsan Saleh³¹Departemen Bedah, Rumah Sakit Umum dr.Mohammad Hoesin Palembang/Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya²Departemen Bedah Bagian Bedah Toraks, Kardio dan Vaskular Rumah Sakit Umum dr.Mohammad Hoesin Palembang³Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Submitted : Oktober 2018 | Accepted : Januari 2019 | Published : Januari 2019

ABSTRACT

Large pneumothorax with long duration of symptoms can be dangerous. Large pneumothorax can cause hypoxemia and its duration states the duration of hypoxia. This long duration of hypoxia can affect changes in tissue conditions of the lungs, which if it reaches 72 hours can increase the permeability of the alveolar capillaries in the lungs to facilitate pulmonary edema. Large pneumothorax with long duration of symptoms can be a risk factor for re-expansion pulmonary edema (REPE). Meanwhile, hypoxia can also cause increased production of free radicals in lung tissue (pulmonary oxidative stress). This study investigated whether the duration of pneumothorax also affects the level of pulmonary oxidative stress, with experiments in rats. There were 4 groups consisting of 6 rats in each group: 24 hours of pneumothorax (A), 48 hours of pneumothorax (B), 72 hours of pneumothorax (C) and control (D). Pneumothorax is made by injecting air into the right pleural cavity of the chest, then we performed X-ray. All samples were examined for PaO₂ to ensure hypoxia status. After that, the rats were examined for malondialdehyde (MDA) levels to express the level of oxidative stress. The result showed that all pneumothorax groups were hypoxemic (PaO₂ below 80 mmHg). Mean MDA levels were higher in pneumothorax groups. However, only group C were significantly higher (p=0,031). MDA levels were 1,601 ± 0,739 in group A, 1,585 ± 0,714 in group B, 2,256 ± 0,513 in group C, and 1,243 ± 0,162 in group D. We concluded that pneumothorax can cause pulmonary oxidative stress if the pneumothorax has a large volume and the duration of symptoms reaches 72 hours.

Keywords : Pneumothorax, REPE, Lung Edema, Free Radicals, Malondialdehyde, Hypoxia.
Correspondance to : faisaldanyani@gmail.com

ABSTRAK

Pneumotorak luas dengan durasi gejala yang lama dapat berbahaya. Pneumotorak luas dapat menyebabkan hipoksemia dan durasi gejalanya yang lama menyatakan durasi hipoksia parunya. Durasi hipoksia ini dapat mempengaruhi perubahan kondisi jaringan di paru, yang bila mencapai 72 jam dapat meningkatkan permeabilitas kapiler alveolar di paru sehingga memudahkan terjadinya edema paru. Pneumotorak luas dengan durasi gejala yang lama dapat menjadi faktor resiko *reexpansion pulmonary edema* (REPE). Sementara itu, hipoksia juga dapat menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas di jaringan paru (stress oksidatif paru). Penelitian ini

menginvestigasi apakah durasi pneumotorak juga mempengaruhi tingkat stress oksidatif paru, dengan eksperimen pada tikus. Terdapat 4 kelompok yang masing-masing terdiri dari 6 tikus: kelompok pneumotorak 24 jam (A), pneumotorak 48 jam (B), pneumotorak 72 jam (C) dan kontrol (D). Pneumotorak dibuat dengan cara injeksi udara ke rongga pleura dada kanan, lalu di X-ray. Semua sampel diperiksa PaO₂ untuk memastikan tingkat hipoksianya. Setelah itu, tikus diperiksa kadar malondialdehid (MDA) parunya untuk mengetahui tingkat stress oksidasi parunya. Hasil penelitian menunjukkan semua kelompok tikus pneumotorak mengalami hipoksemia. Rata-rata kadar MDA lebih tinggi pada kelompok pneumotorak, namun secara statistik hanya bermakna pada kelompok 72 jam (C) dengan p=0,031. Kadar MDA pada masing-masing kelompok adalah 1,601 ± 0,739 pada kelompok A, 1,585 ± 0,714 pada kelompok B, 2,256 ± 0,513 pada kelompok C, dan 1,243 ± 0,162 pada kelompok D. Kesimpulannya pneumotorak dapat menyebabkan stress oksidatif paru bila pneumotorak bervolume luas dan durasi gejala mencapai 72 jam.

Kata kunci: Pneumotorak, REPE, Edema Paru, Radikal Bebas, Malondialdehid, Hipoksia
Korespondensi : faisaldanyani@gmail.com

PENDAHULUAN

Di negara maju, pneumotorak masih terjadi walaupun angkanya relatif kecil. Insidensi pneumotorak spontannya adalah 14,3 per 100.000 penduduk per tahun (Schnell *et al.*, 2017). Pneumotorak traumatik terjadi pada 10-30% dari kasus trauma tumpul torak (Veysi *et al.*, 2009) dan 95% dari kasus trauma tajam torak (Reade, 2016). Di Indonesia, angka kejadian pneumotorak cukup banyak dan memiliki angka mortalitas yang tinggi. Di RS Cipto Mangunkusumo pada tahun 2000-2011 didapatkan pasien dengan pneumotorak spontan primer 25%, pneumotorak spontan sekunder 47,1%, pneumotorak traumatik 13,5% dan pneumotorak *tension* 14,4%. Angka mortalitas pneumotoraknya pun tinggi yaitu sebanyak 33,7% dengan penyebab kematian terbanyak gagal napas (45,8%) (PWidjaya *et al.*, 2014).

Pneumotorak yang luas dapat menyebabkan paru tertekan atau kolaps sehingga terjadi gangguan pertukaran gas. Hal berakibat pada turunnya *partial pressure of arterial oxygen* (PaO₂) atau

hipoksemia. Proses patofisiologinya melibatkan penurunan kapasitas vital paru, terjadinya shunting intrapulmoner, penurunan rasio ventilasi perfusi pada alveoli paru dan hipoventilasi alveolar (Choi, 2014). Sebagian besar pasien dengan pneumotoraks luas memiliki penurunan PaO₂ arteri dan peningkatan perbedaan tekanan oksigen alveolar-arteri. Terdapat sebuah penelitian pada 12 pasien dengan pneumotoraks spontan, didapatkan PaO₂ arteri berada di bawah 80 mmHg pada 9 pasien (75%) dan di bawah 55 mmHg pada 2 pasien (Norris *et al.*, 1968). Hipoksemia dapat terjadi pada pneumotorak bila luas nya lebih dari 25%. Pada pneumotorak spontan sekunder hipoksemia lebih mudah lagi terjadi walaupun luas pneumotorak kurang dari 25% karena adanya penyakit paru yang mendasarinya (Choi, 2014).

Durasi gejala yang lama pada pneumotorak yang luas menyatakan durasi hipoksia parunya. Durasi lama ini dapat berpengaruh pada perubahan kondisi jaringan di paru. Penelitian eksperimental

hewan menyatakan bahwa terjadi perubahan membran kapiler alveolar yang meningkatkan permeabilitasnya pada pneumotorak dengan paru kolaps 72 jam, memudahkan terjadinya perpindahan cairan ke ruang alveolar (edema paru) (Sewell *et al.*, 1978). Mekanisme ini disebabkan hipoksia paru. Penelitian ekperimental hewan yang lain juga mengatakan durasi pneumotorak yang lama beresiko menyebabkan edema paru dan inflamasi (Elias *et al.*, 2014).

Pneumotorak yang luas dan durasi lama dapat menjadi faktor resiko *reexpansion pulmonary edema* (REPE). REPE dapat terjadi pada pneumotorak volume luas dengan durasi gejala yang mencapai lebih dari 3 hari (Peter *et al.*, 2017). Angka kejadian REPE pada pneumotorak spontan bervariasi, menurut laporan-laporan yang ada antara lain 15,6% (Morioka *et al.*, 2013), 16% (Yoon *et al.*, 2013), 29,8% (Kwon *et al.*, 2009) dan 32,5% (Taira *et al.*, 2014). Angka ini relatif kecil namun mortalitas REPE dapat mencapai 20% (Mahfood *et al.*, 1988). Patologi ini disebabkan oleh reekspansi paru yang cepat dan perubahan kondisi jaringan paru karena hipoksia. Reekspansi paru yang cepat menyebabkan perubahan cepat tekanan intratorakal sehingga terjadi peningkatan tekanan kapiler dan hidrostatis paru. Kondisi ini diperkuat dengan kondisi paru yang sudah mengalami hipoksemia jaringan paru regional yang menyebabkan migrasi sel dan mediator inflamasi, serta perubahan permeabilitas kapiler alveolar (Peter *et al.*, 2017).

Sementara itu, terdapat penelitian yang mengatakan hipoksia dapat menyebabkan stress oksidatif di paru. Adanya kondisi

hipoksia dapat memicu produksi endogen berlebihan radikal bebas / ROS (*reactive oxygen species*) oleh sel-sel paru. Radikal bebas atau ROS ini dapat menyebabkan cedera sel paru (stress oksidatif paru). Manifestasi yang timbul akibat stress oksidasi paru dapat berupa inflamasi dan edema paru (Araneda and Tuesta, 2012; Sarada *et al.*, 2008). Stress oksidatif dapat diukur dengan biomarkernya yaitu *malondialdehyde* (MDA) (Ayala *et al.*, 2014).

Pada pneumotorak juga dapat terjadi hipoksia dan hipoksemia karena kolapsnya paru akibat penekanan udara. Belum diketahui bagaimana stress oksidatif paru karena hipoksia yang disebabkan pneumotorak. Durasi pneumotorak juga berkaitan dengan durasi hipoksianya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh durasi pneumotorak terhadap tingkat stress oksidatif paru, dengan eksperimen pada tikus.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan tikus wistar. Desain penelitiannya adalah *post-test only control group design*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Animal house dan Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dari tanggal 23 Agustus sampai 5 September 2018.

Terdapat 24 tikus pada penelitian ini. Semua tikus secara random dibagi dalam 4 kelompok yang masing-masing terdiri dari 6 tikus yaitu kelompok pneumotorak 24 jam (A), pneumotorak 48 jam (B), pneumotorak 72 jam (C) dan kelompok tanpa pneumotorak atau kontrol (D). Pneumotorak dibuat dengan cara injeksi udara pada rongga pleura. Setelah itu

semua sampel diperiksa PaO₂ untuk memastikan tingkat hipoksianya. Tikus kemudian diperiksa kadar malondialdehid (MDA) parunya untuk mengetahui tingkat stress oksidasi parunya.

Hewan Penelitian

Hewan penelitian adalah tikus wistar jantan dengan berat badan 200-250 g, usia 2-3 bulan, sehat, tidak terdapat abnormalitas anatomi serta bukan tikus hasil uji coba penelitian lain. Tikus didapatkan dari Animal house Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Tikus dirawat dalam kandang berisi 3 tikus perkadang dengan suhu ruang 20-24°C, siklus gelap terang selama 12 jam serta diberi makan dan minum secukupnya. Semua prosedur eksperimen tikus telah disetujui komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Teknik membuat pneumotorak

Tikus dibius dengan menyuntikkan ketamin 90 mg/kgBB dan xylazine 10 mg/kgBB intraperitoneal. Teknik membuat pneumotorak adalah dengan menginjeksikan udara pada rongga pleura (Elias *et al.*, 2014). Setelah mencukur dinding dada kanan tikus, dibuat insisi ±0,5-1 cm pada regio intercostal ke-empat lalu insisi diperdalam sampai tampak iga dan otot intercostalis. Udara sebanyak 6cc diinjeksikan ke rongga pleura kanan dengan spuit yang ditusukkan sedalam ±0,5 cm dan diatas iga pada *intercostal space* ke-empat. Setelah itu dilakukan X-ray untuk membuktikan pneumotorak.

Teknik pemeriksaan PaO₂

Darah diambil langsung dari jantung tikus dengan spuit. Darah dianalisis dengan alat pemeriksaan gas darah portabel (i-STAT). Nilai normal PaO₂ tikus tidak jauh berbeda

dengan manusia. Nilai normal PaO₂ tikus berkisar dari 80,72-109,56 mmHg (Subramanian *et al.*, 2013).

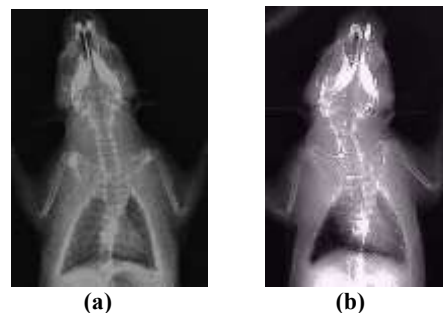
Teknik pemeriksaan stress oksidasi paru

Setelah memeriksa PaO₂, kami langsung mengambil paru kanan tikus untuk analisa stress oksidasi. Dilakukan insisi midsternal sampai paru ekspose(sternotomi), kemudian paru kanan dievakuasi. Paru dicuci dengan larutan PBS 1% sampai bersih lalu di sentifuse dengan kecepatan 3000 rpm selama 20 menit. Hasil sentrifuse berupa presipitat dan supernatant. Supernatant kemudian diambil untuk pemeriksaan malondialdehid (MDA) dengan teknik ELISA.

Analisa statistik

Data ditampilkan dalam bentuk rata-rata (mean) dan standar deviasinya. Analisa dilakukan dengan software SPSS versi 25. Perbandingan kelompok pneumotorak dan kelompok kontrol dilakukan dengan uji ANOVA dan uji post-hoc Tukey, dengan p<0.05 sebagai batas signifikansi.

Kami berhasil membuat tikus pneumotorak sebagaimana terlihat pada gambar 1. Tidak terdapat cedera seperti hemothoraks dan udara diluar rongga torak seperti emfisema subcutis atau udara intraabdomen karena tepatnya lokasi injeksi udara.



Gambar 1. Sampel penelitian. (a) Tikus normal, (b) Tikus pneumotorak

Hasil pemeriksaan PaO₂

Hasil PaO₂ gas darah tikus ditampilkan dalam tabel 1. Pada tabel ini terlihat bahwa kelompok kontrol memiliki nilai rata-rata 88,16 mmHg (normal) dan kelompok pneumotorak memiliki nilai PaO₂ yang rendah (hipoksemia). Tikus pneumotorak kelompok A rata-rata PaO₂ adalah 47,16 mmHg, tikus pneumotorak kelompok B rata-rata 56,16 mmHg dan tikus pneumotorak kelompok C rata-rata 50,5 mmHg.

TABEL 1. Nilai PaO₂ kelompok tikus

Kelompok	PaO ₂ (mmHg)
A	47,16 ± 1,01
B	56,16 ± 1,47
C	50,5 ± 8,16
D	88,16 ± 2,92

Kadar malondialdehid sampel

Terdapat peningkatan kadar MDA pada kelompok pneumotorak sebagaimana terlihat pada tabel 2. Kelompok pneumotorak A memiliki rata-rata 1,601 nmol/g, kelompok pneumotorak B 1,505 nmol/g, kelompok pneumotorak C 2,256 nmol/g, sedangkan kelompok D (kontrol) rata-rata 1,243 nmol/g.

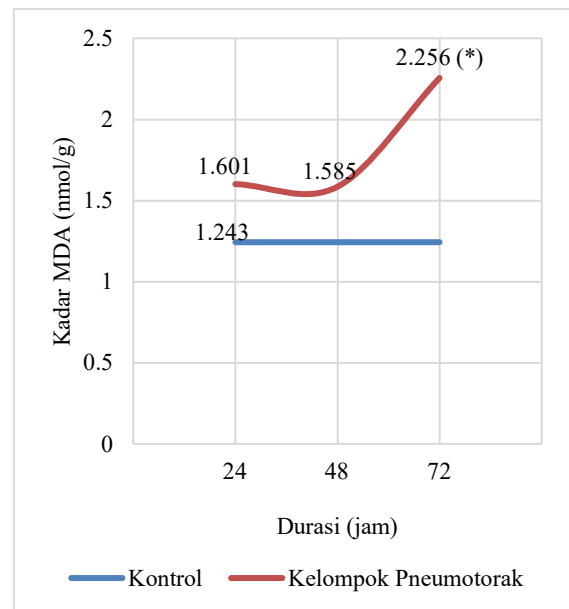
TABEL 2. Nilai MDA kelompok tikus

Kelompok	MDA (nmol/g)
A	1,601 ± 0,739
B	1,585 ± 0,714
C	2,256 ± 0,513
D	1,243 ± 0,162

Keterangan :
Uji one-way ANOVA, p=0,046

Pada uji statistik dengan one-way ANOVA didapatkan nilai p=0,046, yang berarti

didapatkan perbedaan kadar MDA antar kelompok penelitian. Untuk mencari kelompok mana yang memiliki perbedaan signifikan dilakukan uji post-hoc Tukey. Pada uji post-hoc didapatkan bahwa kelompok C (pneumotorak durasi 72 jam) memiliki perbedaan bermakna dibandingkan kelompok kontrol dengan nilai p=0.031. Kelompok A (pneumotorak 24 jam) dan B (pneumotorak 48 jam) walaupun rata-ratanya lebih tinggi dari kelompok kontrol, ternyata tidak memiliki perbedaan bermakna secara statistik. Grafiknya dapat dilihat pada grafik 1.



Grafik 1. Perbandingan nilai MDA antara kelompok pneumotorak dengan kontrol
Keterangan : * kelompok yang berbeda bermakna secara statistik dengan kelompok kontrol

PEMBAHASAN

Tikus yang dibuat pneumotorak menyebabkan kondisi hipoksia paru. Semakin banyak udara pada rongga pleura maka paru semakin tertekan dan kolaps. Kolapsnya paru ini menyebabkan penurunan kapasitas vital paru, shunting intrapulmoner, ketidakseimbangan ventilasi perfusi dan hipoventilasi alveolar (Choi, 2014). Kurangnya oksigen yang

masuk dan mengalami pertukaran gas menjadi semakin sedikit akibatnya dapat terjadi hipoksemia. Pada tabel 1 terlihat bahwa PaO₂ semua kelompok tikus pneumotorak berada dibawah 80 mmHg (hipoksemia). Hipoksemia ini menandakan telah terjadinya hipoksia akibat pneumotorak.

Pada penelitian ini terdapat peningkatan MDA pada kelompok tikus pneumotorak. MDA yang meningkat pada pneumotorak menunjukkan bahwa hipoksia karena pneumotorak juga dapat menimbulkan stress oksidasi paru. Hal ini berarti terdapat produksi radikal bebas atau ROS berlebihan oleh sel-sel paru yang menyebabkan cedera sel paru (stress oksidasi). Sebagaimana telah disebutkan sebelumnya manifestasi stress oksidasi di paru dapat berupa inflamasi dan edema paru. Radikal bebas atau ROS di paru dapat menstimulasi produksi mediator inflamasi sehingga terjadi inflamasi pada kapiler. Inflamasi ini dapat meningkatkan permeabilitas vaskuler lalu terjadi edema paru (Araneda and Tuesta, 2012; Sarada *et al.*, 2008). Peningkatan MDA ini secara statistik bermakna pada kelompok pneumotorak durasi 72 jam. Hal ini dapat menjelaskan patofisiologi terjadinya REPE (*re-expansion pulmonary edema*). REPE terjadi pada pneumotorak dengan durasi gejala yang mencapai lebih dari 72 jam (Peter *et al.*, 2017). Ekspansi paru yang cepat setelah pemasangan chest tube pada kasus pneumotorak menyebabkan peningkatan tekanan kapiler dan hidrostatis paru, ditambah permeabilitas membran kapiler alveolar yang meningkat karena radikal bebas, menyebabkan REPE.

Peningkatan MDA pada sampel hanya bermakna secara statistik pada kelompok

pneumotorak durasi 72 jam. Hal ini menunjukkan kadar MDA juga semakin meningkat sejalan dengan durasi pneumotoraknya. Hal ini berkaitan dengan durasi keparahan hipoksia akibat pneumotoraknya. Pada penelitian dikatakan tingkat stress oksidatif juga bergantung pada derajat keparahan maupun durasi hipoksianya (Araneda and Tuesta, 2012).

Penelitian hipoksia kebanyakan dengan cara memasukkan sampel hewan ke ruang minim oksigen berupa *hypoxia chamber* atau *hypobaric chamber*. Terdapat penelitian yang melihat tingkat stress oksidasi paru pada kondisi normobarik hipoksia (inhalasi kadar O₂ 10%), didapatkan bahwa MDA meningkat pada hari ke-5 (Wilhelm *et al.*, 2003). Terdapat juga penelitian yang meneliti hipoksia hipobarik (tekanan 338 mmHg) dengan paparan durasi hipoksia yang berbeda-beda (2 jam, 4 jam, 8 jam, 16 jam, 24 jam dan 48 jam), didapatkan bahwa MDA meningkat pada hipoksia kelompok durasi 16 jam, 24 jam dan 48 jam. Bahkan lebih jauh dikatakan paparan hipoksia jangka pendek (2 - 4 jam) tidak menunjukkan efek signifikan pada arsitektur paru (Smita *et al.*, 2015). Pada penelitian kami, MDA meningkat secara statistik pada 72 jam. Perbedaan hasil penelitian kami dengan penelitian-penelitian tersebut diatas disebabkan karena perbedaan cara membuat kondisi hipoksianya. Hipoksia pada penelitian kami dihasilkan karena kolapsnya alveoli. Namun dapat diambil kesimpulan yang sama yaitu kondisi hipoksia dapat meningkatkan stress oksidatif dan durasinya memperberat tingkat stressnya.

Penelitian ini memberikan wacana akan pentingnya penilaian status hipoksia dengan pemeriksaan gas darah pada pneumotorak yang luas dan gejala sudah hampir mencapai 72 jam. Anamnesis sudah berapa lama gejala sesak yang timbul tiba-tiba diperlukan untuk memperkirakan sudah berapa lama durasi pneumotoraknya. Durasi pneumotorak dapat dihitung dari saat penderita memiliki keluhan sesak tiba-tiba sampai pasien dirawat atau dilakukannya pemeriksaan radiologis sebagai bukti pneumotoraknya (Morioka *et al.*, 2013). Pada penelitian didapatkan durasi gejala pneumotorak spontan sebelum terdiagnosa radiologis atau dirawat tercatat rata-rata 3,8 hari (Kwon *et al.*, 2009). Pada penelitian lain tercatat rata-rata 5,3 hari (Morioka *et al.*, 2013).

Kecurigaan perlu dilakukan pada pneumotorak spontan karena pada pneumotorak spontan keluhan sesaknya yang tiba-tiba sering dianggap penyakit lain dan diagnosa menjadi salah, sehingga durasinya bisa mencapai lebih dari satu hari. Pneumotorak spontan yang luas (mengalami hipoksia) dan anamnesis gejalanya sudah hampir mencapai 72 jam, patut diwaspadai akan kemungkinan terjadinya REPE saat pemasangan chest tube. Hasil pemeriksaan MDA yang menunjukkan hasil tinggi mungkin berguna untuk menambah kecurigaan akan munculnya REPE. Hal ini karena MDA yang tinggi menyatakan telah terjadi perubahan jaringan paru akibat hipoksia yang akan memudahkan terjadinya REPE.

Kekurangan pada penelitian ini adalah belum adanya standarisasi berapa nilai normal kadar MDA pada tikus sehingga nilai normal MDA pada penelitian ini

menggunakan tikus kontrol sebagai patokan nilai normalnya. Penelitian-penelitian lain yang meneliti kadar MDA pada tikus juga menggunakan kadar MDA kelompok kontrolnya sendiri sebagai pembandingnya. Pada manusia referensi nilai normal MDA pernah diteliti oleh Nielsen *et al* (Nielsen *et al.*, 1997).

KESIMPULAN

Pneumotorak dapat menyebabkan stress oksidatif paru bila pneumotorak bervolume luas dan durasi gejala mencapai 72 jam Mekanismenya diperantarai oleh hipoksia atau hipoksemia karena pneumotorak.

DAFTAR PUSTAKA

- Araneda, O. F. and Tuesta, M. (2012) 'Lung Oxidative Damage by Hypoxia', *Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, pp. 1–18. doi: 10.1155/2012/856918.
- Ayala, A., Muñoz, M. F. and Argüelles, S. (2014) 'Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014. doi: 10.1155/2014/360438.
- Choi, W.-I. (2014) 'Pneumothorax', *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 76(3), p. 99. doi: 10.4046/trd.2014.76.3.99.
- Dada, L. A. and Sznajder, J. I. (2007) 'Hypoxic inhibition of alveolar fluid reabsorption', *Adv Exp Med Biol*, pp. 159–168.
- Elias, A. S. N. T. *et al.* (2014) 'Effects of early and late pneumothorax drainage on the development of pulmonary oedema', *Respiratory*

- Physiology and Neurobiology*. Elsevier B.V., 195(1), pp. 27–36. doi: 10.1016/j.resp.2014.02.004.
- Kwon, Y. *et al.* (2009) ‘New classification and clinical characteristics of reexpansion pulmonary edema after treatment of spontaneous pneumothorax’, *American Journal of Emergency Medicine*. Elsevier Inc., 27(8), pp. 961–967. doi: 10.1016/j.ajem.2008.07.036.
- Lorente, L. *et al.* (2013) ‘Sustained high serum malondialdehyde levels are associated with severity and mortality in septic patients’, *critical care*, pp. 1–11.
- Mahfood, S. *et al.* (1988) ‘Reexpansion Pulmonary Edema’, *The Annals of Thoracic Surgery*. The Society of Thoracic Surgeons, 45(3), pp. 340–345. doi: 10.1016/S0003-4975(10)62480-0.
- Morioka, H. *et al.* (2013) ‘Re-expansion pulmonary edema: Evaluation of risk factors in 173 episodes of spontaneous pneumothorax’, *Respiratory Investigation*. Elsevier, 51(1), pp. 35–39. doi: 10.1016/j.resinv.2012.09.003.
- Nielsen, F. *et al.* (1997) ‘Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors’, *Clinical Chemistry*, 43(7), pp. 1209–1214.
- Norris, R. M., Jones, J. G. and Bishop, J. M. (1968) ‘Respiratory gas exchange in patients with spontaneous pneumothorax’, *Thorax*, 23, pp. 427–433.
- Peter Stawicki, S., Sarani, B. and M.Braslow, B. (2017) ‘Republication: Reexpansion pulmonary edema’, *International Journal of Academic Medicine*, 3(1), pp. 1–4. doi: 10.4103/IJAM.IJAM.
- PWidjaya, D. *et al.* (2014) ‘Karakteristik dan Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kesintasan Pasien Pneumotoraks di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta’, *Ina J Chest Crit and Emerg Med*, 1(3).
- Reade, M. C. (2016) ‘Thoracic Trauma and Management of Ventilation in the Critically Injured Patient’, in Sam D. Hutchings (ed.) *Trauma and Combat Critical Care in Clinical Practice*. Springer, p. 192.
- Sarada, S. *et al.* (2008) ‘Role of Oxidative Stress and NFkB in Hypoxia-Induced Pulmonary Edema’, *Experimental Biology and Medicine*, 233(9), pp. 1088–1098.
- Schnell, J. *et al.* (2017) ‘Spontaneous Pneumothorax’, *Deutsches Ärzteblatt International*, 114, pp. 739–44. doi: 10.3238/arztebl.2017.0739.
- Sewell, R. W., Fewel, J. G. and Grover, F. L. (1978) ‘Experimental Evaluation of Reexpansion Pulmonary Edema’, *The Annals of Thoracic Surgery*. The Society of Thoracic Surgeons, 26(2), pp. 126–132. doi: 10.1016/S0003-4975(10)63654-5.
- Smita, K., Pasha, M. Q. and Jain, S. (2015) ‘Oxidative Stress and Histopathological Evaluation of Rat Lung Tissue during Hypobaric Hypoxia’, *Journal of Proteomics & Bioinformatics*, 8(6), pp. 108–115.
- Subramanian, R. K. *et al.* (2013) ‘Normative data for arterial blood gas and electrolytes in anesthetized rats’, *Indian Journal of Pharmacology*, 45(1), pp. 103–105. doi: 10.4103/0253-7613.106451.
- Taira, N. *et al.* (2014) ‘An analysis of and new risk factors for reexpansion

- pulmonary edema following spontaneous pneumothorax', *Journal of Thoracic Disease*, 6(9), pp. 1187–1192. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.07.35.
- Veysi, V. T. *et al.* (2009) 'Prevalence of chest trauma, associated injuries and mortality: A level i trauma centre experience', *International Orthopaedics*, 33(5), pp. 1425–1433. doi: 10.1007/s00264-009-0746-9.
- Wilhelm, J. *et al.* (2003) 'Hydrogen Peroxide Production by Alveolar Macrophages Is Increased and Its Concentration Is Elevated in the Breath of Rats Exposed to Hypoxia : Relationship to Lung Lipid Peroxidation', *Journal of Physiological Research*, 52, pp. 327–332.
- Yoon, J. *et al.* (2013) 'Risk factors for the development of reexpansion pulmonary edema in patients with spontaneous pneumothorax', *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 8(1), pp. 1–6.