

Hubungan Antara Kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) Serum Dengan Visibilitas Vasa Nervorum Nervus Laringeus Rekuren Pada Pasien Yang Menjalani Operasi Tiroid

Edwin Christian Tjiomas^{1*}, Nico Lumintang^{2,3}, Sherly Tandililing³, Fima L. F. G. Langi⁴

¹ Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS-I) Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado.

² Ketua Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado.

³ Staf Pengajar Bagian Bedah Divisi Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado.

⁴ Staf Pengajar Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado.

*Penulis korespondensi: edwincete@gmail.com.

ABSTRAK

Tujuan: Tujuan penelitian ini untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar VEGF dan visibilitas vasa nervorum nervus laringeus rekuren. **Metode:** Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan desain penelitian potong lintang (*cross sectional study*) untuk menilai hubungan antara VEGF dengan visibilitas vasa nervorum dari nervus laringeus rekuren pada pasien yang menjalani operasi tiroid. Aktivitas pengumpulan dan pengolahan data berpusat pada Bagian Bedah dari Badan Layanan Umum Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. **Hasil:** Wanita mendominasi para pasien ini dengan perbandingan sekitar 8:2 terhadap pria. Rata-rata umur hampir 50 tahun (SD 13,6 tahun). Mayoritas tindakan pembedahan bersifat total tiroidektomi (71%). Lima orang (36%) pasien terbukti secara histopatologis memiliki kanker. Adapun kadar VEGF pada keempat belas pasien rata-rata 403,1 pg/mL dengan deviasi cukup besar 136,8 pg/mL. Kadar VEGF serum tampak lebih tinggi pada visibilitas yang lebih baik (*mean* 326,1 pg/mL pada visibilitas skala 0; 346,8 pg/mL di skala 1; dan 429,8 pg/mL pada skala 2, $p=0,546$). **Simpulan:** Kadar VEGF serum dan visibilitas vasa nervorum nervus laringeus rekuren tidak memiliki hubungan bermakna pada penelitian ini. Kadar VEGF serum tampak lebih tinggi pada visibilitas yang lebih baik, namun secara statistik hal ini tidak signifikan.

Kata kunci: vasa nervorum, operasi tiroid, VEGF, nervus laringeus rekuren.

DOI: <https://doi.org/10.24843/JBN.2023.v07.i01.p03>

ABSTRACT

Aim: To determine whether there is a relationship between VEGF levels and the visibility of vasa nervorum of recurrent laryngeal nerve. **Methods:** This study is an observational analytic study with a cross-sectional design to assess the relationship between VEGF and vasa nervorum visibility of the recurrent laryngeal nerve in patients undergoing thyroid surgery. Data collection and processing activities are centered on the Surgery Section of the General Service Board of the Central General Hospital (RSUP) Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. **Results:** Women predominate in these patients, with a ratio of about 8:2 to men. The average age is almost 50 years (SD 13.6 years). The majority of surgeries were total thyroidectomies (71%). Five (36%) patients had histopathologically proven cancer. Meanwhile, VEGF levels in the fourteen patients averaged 403.1 pg/mL, with a significant deviation of 136.8 pg/mL. Serum VEGF levels appeared to be higher with better visibility (mean 326.1 pg/mL on a scale of 0; 346 visibility). .8 pg/mL on a scale of 1; and 429.8 pg/mL on a scale of 2, $p=0.546$). **Conclusion:** Serum VEGF levels and visibility of recurrent laryngeal nerve vasa nerves did not have a significant relationship in this study. Serum VEGF levels appear higher at better visibility, but this is not statistically significant.

Keywords: vasa nervorum, thyroid surgery, VEGF, recurrent laryngeal nerves.

PENDAHULUAN

Pembedahan tiroid merupakan salah satu pembedahan yang sering dilakukan pada regio kepala dan leher. Komplikasi dari pembedahan tiroid berupa perdarahan, hipoparatiroidisme, dan trauma terhadap nervus laringeus rekuren. Komplikasi-komplikasi tersebut terjadi hampir setengah dari seluruh pembedahan tiroid.^{1,2}

Trauma nervus laringeus rekuren meliputi diseksi komplit maupun parsial, traksi, kontusio, *crushing injury*, kerusakan termal, ligasi tidak sesuai tempat, atau kerusakan suplai darah. Kondisi tiroiditis, riwayat pembedahan sebelumnya, dan radiasi juga meningkatkan kemungkinan terjadinya trauma pada nervus laringeus rekuren. Trauma terhadap nervus laringeus rekuren unilateral dapat menyebabkan terjadinya suara serak, disfagia, dan aspirasi. Trauma terhadap nervus laringeus rekuren bilateral dapat menyebabkan dispnea bahkan obstruksi jalan nafas yang mengancam jiwa.^{1,2}

Prevalensi cedera nervus laringeus rekuren tampak bervariasi tergantung pada pengalaman operator dalam melakukan pembedahan tiroid. Hayward dkk. melaporkan cedera nervus laringeus rekuren permanen dan transien berturut-turut terjadi pada sekitar 0,3-3% kasus dan 5-8%. Sementara itu, Aytac dkk. melaporkan insidensi sebesar 3,5% dan 1,2% berturut-turut pada trauma nervus laringeus rekuren transien dan permanen. Insidensi trauma nervus laringeus rekuren sekitar 6,9% pada *video assisted thyroidectomy*. Insidensi trauma nervus laringeus rekuren tampak lebih tinggi selama prosedur re-eksplorasi dan prosedur karsinoma tiroid.¹⁻³

Tindakan penanganan pada cedera nervus laringeus rekuren dapat berupa prosedur tiroplasti dan reinervasi menggunakan ansa servikalis, setelah sebelumnya dilakukan observasi selama enam bulan paska operasi. Pada kasus cedera nervus laringeus rekuren

bilateral komplit transeksi, perbaikan sempurna tidak bisa dicapai.¹⁻³

Metode untuk menurunkan insidensi cedera nervus laringeus rekuren merupakan hal yang menarik bagi ahli bedah. Aspek yang paling penting dari pembedahan tiroid yang aman dan efektif adalah pengetahuan anatomi yang baik serta teknik operasi yang rapi dan teliti saat melakukan diseksi jaringan di leher. Teknik pembedahan dengan mempertahankan posisi selalu dekat dengan kapsul tiroid direkomendasikan untuk menghindari trauma pada nervus laringeus rekuren. Banyaknya variasi letak nervus laringeus rekuren serta gambarannya yang menyerupai pembuluh darah dan jaringan ikat menyebabkan identifikasi dari saraf tersebut lebih sulit. Beberapa studi telah dilakukan untuk membantu identifikasi nervus laringeus rekuren seperti penyemprotan *methylene blue* pada daerah operasi dan penggunaan *nerve stimulator* pada saat operasi tiroid. Namun teknik-teknik tersebut membutuhkan modalitas tambahan yang belum tentu dimiliki oleh semua rumah sakit.^{2,4}

Saraf sangat tergantung pada oksigen dan memiliki laju metabolik yang tinggi sehingga membutuhkan suplai nutrisi yang konstan. Suplai tersebut disediakan oleh pembuluh darah yaitu vasa nervorum.⁵ Vasa nervorum terdiri dari kumpulan pembuluh darah berdiameter kecil yang menyediakan suplai darah ke nervus dan ganglia. Visibilitas vasa nervorum dapat dilihat dari densitasnya. Aliran vasa nervorum bergantung pada tekanan arterial rerata dan inervasi autonom. Identifikasi vasa nervorum dapat digunakan sebagai salah satu tanda untuk mengidentifikasi lokasi nervus tertentu seperti nervus fasialis, nervus cluneal superior, dan lain sebagainya.⁶

Angiogenesis, atau proses pembentukan dan mempertahankan struktur pembuluh darah, merupakan suatu hal yang penting

dalam fungsi fisiologis suatu jaringan maupun pada progresivitas penyakit. Molekul sinyal memainkan peranan yang penting dalam proses tersebut, salah satunya adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF). VEGF dan reseptornya (VEGFRs) berperan dalam regulasi vaskulogenesis (perkembangan pembuluh darah mulai dari sel prekursor selama embriogenesis awal) dan angiogenesis (pembentukan pembuluh darah dari pembuluh darah yang telah ada pada stadium akhir). VEGF juga memiliki peran yang sama pada pembuluh darah di vasa nervorum.⁷

Adanya kaitan antara VEGF serum dengan vasa nervorum serta kaitan antara vasa nervorum dengan identifikasi lokasi nervus tertentu menyebabkan peneliti tertarik untuk meneliti tentang hubungan antara kadar VEGF serum dengan visibilitas vasa nervorum nervus laringeus rekuren pada pasien yang menjalani operasi tiroid.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan desain penelitian potong lintang (*cross sectional study*) untuk menilai hubungan antara VEGF dengan visibilitas vasa nervorum dari nervus laringeus rekuren pada pasien yang menjalani operasi tiroid. Aktivitas pengumpulan dan pengolahan data berpusat pada Bagian Bedah dari Badan Layanan Umum Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Prof. Dr. R. D. Kandou Manado.

Besar sampel keseluruhan adalah 14 orang. Pengambilan darah pada vena perifer dilakukan 1 hari sebelum tindakan pembedahan dimulai. Sampel darah disimpan dan diperiksa di laboratorium terakreditasi. Saat operasi, vasa nervorum nervus laringeus rekuren dinilai oleh operator dengan berdasarkan *skala likert*. Operator adalah dokter spesialis bedah kepala leher dan dokter spesialis bedah onkologi yang telah berpengalaman dalam tindakan pembedahan

tiroid dan dalam mengidentifikasi vasa nervorum pada nervus laringeus rekuren. Jaringan yang diangkat diperiksa histopatologi.

Keseluruhan penelitian dilakukan dengan berpegang teguh pada kaidah-kaidah etik penelitian subjek manusia yang berlaku di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Peneliti telah mendapatkan *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado.

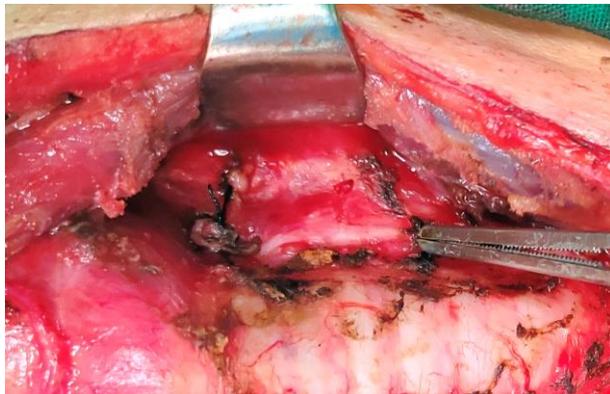
HASIL

Data penelitian berhasil dikumpulkan dari empat belas pasien yang menjalani operasi tiroid. Wanita mendominasi para pasien ini dengan perbandingan sekitar 8:2 terhadap pria. Statistik deskriptif beberapa variabel diberikan dalam **Tabel 1**. Rata-rata mereka berumur hampir 50 tahun (SD 13,6 tahun). Kadar hemoglobin, leukosit, dan trombosit pada umumnya dalam batas normal. Demikian halnya dengan nilai rata-rata TSHS dan *free* T4. Lebih dua pertiga pasien awalnya didiagnosis dengan struma multinodosa non-toksik. Mayoritas tindakan pembedahan bersifat total tiroidektomi (71%). Lima orang (36%) pasien terbukti secara histopatologis memiliki kanker. Adapun kadar VEGF pada keempat belas pasien rata-rata 403,1 pg/mL dengan deviasi cukup besar 136,8 pg/mL.

Pada kebanyakan pasien ($n = 10$ atau 71%) vasa nervorum terlihat jelas (skala 2, **Tabel 1**). Tabel ini juga menampilkan karakteristik pasien menurut status visibilitas vasa nervorum. Tidak ditemukan perbedaan bermakna dalam semua karakteristik tersebut. Kadar VEGF serum memang tampak lebih tinggi pada visibilitas yang lebih baik (mean 326,1 pg/mL pada visibilitas skala 0; 346,8 pg/mL di skala 1; dan 429,8 pg/mL pada skala 2), namun secara statistik hal ini tidak signifikan ($p = 0,546$).

Tabel 1. Visibilitas Vasa Nervorum Nervus Laringeus Rekuren pada Pasien yang Menjalani Operasi Tiroid

| Variabel | Total (N = 14) | Visibilitas Vasa Nervorum | | | p ^a |
|-----------------------|-------------------|---------------------------|--------------|---------------|----------------|
| | | 0 (n = 2) | 1 (n = 2) | 2 (n = 10) | |
| Umur | 49,4 ± 13,6 | 46,0 ± 5,7 | 36,5 ± 14,8 | 52,6 ± 13,7 | 0,312 |
| Jenis Kelamin | | | | | |
| Pria | 3 (21) | 1 (50) | 1 (50) | 1 (10) | 0,176 |
| Wanita | 11 (79) | 1 (50) | 1 (50) | 9 (90) | |
| Hemoglobin, g/dL | 13,5 ± 1,4 | 13,8 ± 2,2 | 15,0 ± 1,6 | 13,1 ± 1,1 | 0,240 |
| Leukosit, x 1000/μL | 8,6 ± 3,4 | 8,1 ± 2,1 | 7,7 ± 1,1 | 8,9 ± 4,0 | 0,889 |
| Trombosit, x 1000/μL | 320,7 ± 82,8 | 275,0 ± 79,2 | 347,5 ± 91,2 | 324,5 ± 87,5 | 0,693 |
| TSHS, μIU/mL | 1,6 ± 0,8 | 1,7 ± 0,2 | 2,3 ± 1,1 | 1,5 ± 0,9 | 0,525 |
| Free T4, ng/dL | 1,3 ± 0,2 | 1,4 ± 0,1 | 1,2 ± 0,1 | 1,3 ± 0,2 | 0,452 |
| Diagnosis Pre-Operasi | | | | | |
| Multinodosa | 10 (71) | 2 (100) | 0 (0) | 8 (80) | 0,131 |
| Uninodosa | 4 (29) | 0 (0) | 2 (100) | 2 (20) | |
| Tindakan | | | | | |
| Ismolobektomi | 4 (29) | 0 (0) | 2 (100) | 2 (20) | 0,131 |
| Total Tiroidektomi | 10 (71) | 2 (100) | 0 (0) | 8 (80) | |
| Histopatologi | | | | | |
| Non-Kanker | 9 (64) | 2 (100) | 1 (50) | 6 (60) | 0,760 |
| Kanker | 5 (36) | 0 (0) | 1 (50) | 4 (40) | |
| VEGF, pg/mL | 403,1 ± 136,8 | 326,1 ± 39,4 | 346,8 ± 50,7 | 429,8 ± 154,1 | 0,546 |

**Gambar 1.** Vasa Nervorum Nervus Laringeus Rekuren dengan Skala Visibilitas 0**Gambar 2.** Vasa Nervorum Nervus Laringeus Rekuren dengan Skala Visibilitas 1**Gambar 3.** Vasa Nervorum Nervus Laringeus Rekuren dengan Skala Visibilitas 2

DISKUSI

Dari penelitian ini didapatkan pada sebagian besar sampel vasa nervorum terlihat jelas (71%) dan kadar VEGF serum tampak lebih tinggi pada visibilitas vasa nervorum yang lebih baik (skala *Likert* 0 dengan mean VEGF 326,1 pg/mL, skala *Likert* 1 dengan mean VEGF 346,8 pg/mL, dan skala *Likert* 2 dengan mean VEGF 429,8 pg/mL) dengan nilai *p* sebesar 0,546. Walaupun skala visibilitas vasa nervorum seiring dengan kadar VEGF serum yang lebih tinggi namun hasil tersebut tidak signifikan secara statistik sehingga kadar VEGF serum tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan visibilitas vasa nervorum nervus laringeus rekuren pada pasien yang menjalani operasi tiroid. Hal tersebut diduga disebabkan oleh jumlah sampel penelitian yang kecil sehingga tidak dapat menggambarkan populasi umum yang sebenarnya. Selain itu, penilaian visibilitas vasa nervorum nervus laringeus rekuren dengan skala *Likert* oleh satu operator pembedahan masih cukup subjektif dimana ukuran atau batasan mana yang disebut dengan *poorly defined*, *moderately defined*, dan *well defined* vasa nervorum tidak dapat didefinisikan lebih jelas. Dengan mendefinisikan batasan penilaian visibilitas vasa nervorum dengan lebih baik dan penilai tidak bersifat tunggal akan berdampak terhadap hasil penelitian yang lebih baik.

VEGF memainkan peranan yang penting dalam angiogenesis dan vaskulogenesis termasuk pada pembuluh darah di vasa nervorum.⁷ Hal ini didukung oleh beberapa penelitian terdahulu. Penelitian oleh Schratzberger dkk. tentang neuropati diabetik yang menyebabkan destruksi vasa nervorum, didapatkan bahwa pemberian VEGF dapat merestorasi vaskularisasi dari saraf menjadi lebih baik.⁸ Penelitian oleh Kirchmair dkk. mendapatkan bahwa terapi gen dengan VEGF dapat mengembalikan suplai darah dan fungsi

nervus pada neuropati diinduksi thalidomide dan taxol serta dapat meningkatkan densitas vasa nervorum.⁹ Penelitian oleh Bearden dkk. menyatakan bahwa pelepasan VEGF secara lokal oleh pembuluh darah mikro yang banyak tumbuh pada vasa nervorum memandu dan mendukung regenerasi neuron motorik sampai pembuluh darah dan neuron memasuki otot kembali. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa akson yang beregenerasi sensitif terhadap konsentrasi VEGF lokal dan proliferasi pembuluh darah kecil vasa nervorum memproduksi dan melepaskan VEGF secara lokal.¹⁰

Adanya VEGF, komponen vaskular pada vasa nervorum akan menjadi lebih banyak sehingga seharusnya visibilitasnya akan menjadi lebih baik. Namun demikian, peneliti belum mendapatkan referensi terkait *cut-off* VEGF serum yang berdampak terhadap visibilitas vasa nervorum nervus laringeus rekuren atau nervus lainnya sehingga hal ini mungkin dapat menjadi ide untuk penelitian selanjutnya yang lebih baik.

Pada penelitian ini didapatkan kadar rerata VEGF serum pasien yang menjalani pembedahan tiroid sebesar $403,1 \pm 136,8$ pg/mL. Haytaoglu dkk. meneliti kadar VEGF serum dan VEGF intranodular dari aspirasi jarum halus pada pasien dengan nodul tiroid dan diperiksa secara ELISA. Dari penelitian tersebut didapatkan median kadar VEGF serum sebesar 65,2 pg/mL dan VEGF intranodular sebesar 20,22 pg/mL dengan tren peningkatan kadarnya pada nodul malignan namun tidak signifikan secara statistik. Pada lesi jinak didapatkan kadar VEGF serum dan intranodular masing-masing sebesar $61,20 \pm 36,63$ dan $18,57 \pm 16,45$ dan pada lesi ganas didapatkan kadar VEGF serum dan intranodular masing-masing sebesar $87,40 \pm 65,35$ dan $30,63 \pm 16,85$.¹¹ Peningkatan ekspresi faktor angiogenik lokal juga meningkatkan ekspresi VEGF serum.

Trombosit kaya akan VEGF dan lisis trombosit dapat mempengaruhi kadar VEGF serum yang terukur.¹²⁻¹⁴ Pada penelitian oleh Zhou dkk. didapatkan bahwa kadar VEGF serum pada pasien dengan kanker tiroid dapat beragam tergantung dari histopatologi serta metastasis kanker.¹⁵ Penelitian oleh Li dkk. menyatakan bahwa VEGF spesimen selalu meningkat pada pasien dengan kanker tiroid papilare.¹⁶ Kadar VEGF serum yang berbeda pada penelitian ini mungkin disebabkan oleh kondisi malignansi, jenis sel kanker tiroid, ukuran tumor atau nodul tiroid, kadar VEGF lokal, lisis trombosit, atau sebab lainnya. Pemeriksaan VEGF serum pada penelitian ini dilakukan secara sekaligus setelah seluruh sampel terkumpul, dengan dilakukan metode sentrifugasi dan penyimpanan serum terlebih dahulu sehingga ada kemungkinan dalam prosesnya terjadi lisis trombosit yang dapat mempengaruhi kadar VEGF serum itu sendiri terlepas dari kondisi patologi tiroid yang mendasarinya.

Peneliti menyadari terdapat beberapa kekurangan pada penelitian ini. Pertama, penilaian visibilitas vasa nervorum saat operasi masih cukup subjektif walaupun sudah diminimalisir dengan penggunaan sistem skala *Likert*. Kedua, jumlah sampel pada penelitian ini sangat sedikit yaitu hanya 14 sampel. Sedikitnya jumlah sampel yang didapat tidak terlepas dari pengaruh pandemi COVID-19 yang sedang terjadi selama penelitian berlangsung yang mengakibatkan penurunan jumlah pasien yang berobat ke rumah sakit dan jumlah operasi elektif di rumah sakit khususnya pembedahan tiroid. Jumlah sampel yang sedikit dapat tidak menggambarkan kondisi pada populasi umum yang sebenarnya. Selain itu, sampel yang sedikit menyebabkan keterbatasan dalam memilih subjek sebagai sampel penelitian, sehingga variasi-variasi yang dapat mengakibatkan bias dari hasil penelitian tidak

dapat disingkirkan seperti jenis patologi tiroid neoplasma atau non-neoplasma, ukuran tumor, jenis sel kanker, kadar VEGF lokal, faktor penyakit komorbid yang mungkin berpengaruh terhadap jumlah VEGF serum, dan lain sebagainya. Ketiga, penelitian ini menggunakan sampel berupa serum dan teknik pemeriksaan VEGF serum menggunakan metode ELISA dilakukan secara serentak dimana serum sampel dikumpulkan terlebih dahulu karena kit ELISA untuk VEGF hanya dapat digunakan selama 1 bulan. Selama proses sentrifugasi dan penyimpanan sampel serum dapat terjadi lisis trombosit yang kaya akan VEGF dan dapat berdampak pada kadar VEGF pada serum itu sendiri.

SIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan bahwa kadar VEGF serum dan visibilitas vasa nervorum nervus laringeus rekuren tidak memiliki hubungan bermakna pada penelitian ini. Kadar VEGF serum tampak lebih tinggi pada visibilitas yang lebih baik, namun secara statistik hal ini tidak signifikan.

Penelitian dengan penilaian visibilitas vasa nervorum nervus laringeus rekuren memerlukan alat ukur yang lebih objektif untuk mendapatkan hasil penelitian yang lebih akurat. Pemilihan kategori sampel yang lebih detail dengan menyingkirkan variasi-variasi dari sampel penelitian serta peningkatan jumlah sampel juga akan dapat memberikan hasil yang lebih baik. Kadar VEGF jaringan tiroid mungkin akan lebih spesifik menggambarkan hubungannya dengan visibilitas vasa nervorum dibanding kadar VEGF serum

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada keluarga dan para pembimbing penelitian.

PERNYATAAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sarma MK, Kakati K, Sharma K, dkk. Recurrent laryngeal nerve injury (RLNI) in thyroid surgery and its prevention. *Int J Res Med Sci.* 2015;3:1632-6.
2. Zakaria HM, Al Awad NA, Al Kreedes AS, dkk. Recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery. *Oman Med J.* 2011;26:34-8.
3. Zábrodský M, Bouček J, Kastner J, dkk. Immediate revision in patients with bilateral recurrent laryngeal nerve palsy after thyroid and parathyroid surgery. How worthy is it? *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2012;32:222-8.
4. Sari S, Aysan E, Muslumanoglu M, dkk. Safe thyroidectomy with intraoperative methylene blue spraying. *Thyroid Res.* 2012;5:15.
5. Beetson KA, Smith SF, Muneer A, dkk. Vasa Nervorum in Rat Major Pelvic Ganglion are Innervated by Nitroergic Nerve Fibers. *J Sex Med.* 2013;10:2967-74.
6. Boissaud-Cooke M, Pidgeon TE, Tunstall R. Chapter 37 - The Microcirculation of Peripheral Nerves: The Vasa Nervorum. Dalam: Tubbs RS, Rizk E, Shoja MM, dkk, editor. *Nerves and Nerve Injuries: Vol 1: History, Embryology, Anatomy, Imaging, and Diagnostics.* Edisi ke-1. London: Academic Press; 2015. h. 507-23.
7. Peach CJ, Mignone VW, Arruda MA, dkk. Molecular Pharmacology of VEGF-A Isoforms: Binding and Signalling at VEGFR2. *Int J Mol Sci.* 2018;19:1264.
8. Schratzberger P, Walter DH, Rittig K, dkk. Reversal of experimental diabetic neuropathy by VEGF gene transfer. *J Clin Invest.* 2001;107:1083-92.
9. Kirchmair R, Tietz AB, Panagiotou E, dkk. Therapeutic Angiogenesis Inhibits or Rescues Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy: Taxol- and Thalidomide-induced Injury of Vasa Nervorum is Ameliorated by VEGF. *Mol Ther.* 2007;15:69-75.
10. Bearden SE, Segal SS. Microvessels promote motor nerve survival and regeneration through local VEGF release following ectopic reattachment. *Microcirculation.* 2004;11:633-44.
11. Haytaoglu G, Kuzu F, Arpaci D, dkk. Correlation of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-1 levels in serum and thyroid nodules with histopathological and radiological variables. *J Lab Physicians.* 2019;11:51-7.
12. Tuttle RM, Fleisher M, Francis GL, dkk. Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels Are Elevated in Metastatic Differentiated Thyroid Cancer but Not Increased by Short-Term TSH Stimulation. *J Clin Endocrinol & Metab.* 2002;87:1737-42.
13. Klein M, Catargi B. VEGF in physiological process and thyroid disease. *Ann Endocrinol (Paris).* 2007;68:438-48.
14. Dittadi R, Meo S, Fabris F, dkk. Validation of Blood Collection Procedures for the Determination of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Different Blood Compartments. *Int J Biol Markers.* 2001;16:87-96.
15. Zhou ZH, Cui XN, Xing HG, Yan RH, Yao DK, Wang LX. Changes and prognostic value of serum vascular endothelial growth factor in patients with differentiated thyroid cancer. *Med Princ Pract.* 2013;22(1):24-28.
16. Li J, Teng L, Jiang H. Relationship between preoperative serum TSH levels and expression of VEGF in papillary thyroid carcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2013;10:149-52.