

TESIS
DIAGNOSTIK TUBERKULOSIS PADA EFUSI PLEURA PASIEN TUMOR PARU
DENGAN MENGGUNAKAN TES ADENOSINE DEAMINASE (ADA)

DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN PLEURAL EFFUSION OF LUNG TUMOR
PATIENTS USING ADENOSINE DEAMINASE TEST

Disusun dan Diajukan oleh :

MUH DINUL FAZMAR FARID
C015191008



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1 (SP-1)
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023



**DIAGNOSTIK TUBERKULOSIS PADA EFUSI PLEURA PASIEN TUMOR PARU
DENGAN MENGGUNAKAN TES ADENOSINE DEAMINASE (ADA)**

***DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN PLEURAL EFFUSION OF LUNG TUMOR
PATIENTS USING ADENOSINE DEAMINASE TEST***

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan Diajukan oleh :

**MUH DINUL FAZMAR FARID
C015191008**

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1 (SP-1)
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023



LEMBAR PENGESAHAN TESIS

DIAGNOSTIK TUBERKULOSIS PADA EFUSI PLEURA PASIEN TUMOR PARU DENGAN MENGGUNAKAN TES ADENOSINE DEAMINASE (ADA)

*DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN PLEURAL EFFUSION OF LUNG TUMOR PATIENTS
USING ADENOSINE DEAMINASE TEST*

Disusun dan diajukan oleh :

MUH.DINUL FAZMAR FARID

Nomor Pokok : C015191008

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 20 Maret 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



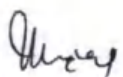
Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp. PD, K-P, Sp. P(K)
NIP. 19650723 199703 1003

Pembimbing pendamping



dr. Agus Sudarso, Sp. PD, K-Ger
NIP. 19740817 200212 1 002

Ketua Program Studi Spesialis 1



I. Harun Iskandar, Sp. PD, K-P, Sp. P(K)
7506132008121001



Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana

Prof. Dr. dr. Hegerini Rasyid, M. Kes, Sp. PD, K-GH, Sp. GK
NIP. 196805301966032001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Muh Dinul Fazmar F

NIM : C015191008

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan bahwa tesis dengan judul “**DIAGNOSTIK TUBERKULOSIS PADA EFUSI PLEURA PASIEN TUMOR PARU DENGAN MENGGUNAKAN TES ADENOSINE DEAMINASE (ADA)**” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari tesis ini terbukti bahwa sebagian atau seluruhnya adalah hasil karya orang lain dan melanggar hak ciptanya, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Maret 2024

Yang menyatakan,



dr. Muh Dinul Fazmar F



Optimized using
trial version
www.balesio.com

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan ucapan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

- 1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
- 2. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, MS., Sp. PD KGH, SpGK** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus guru, dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
- 3. Dr. dr. AM Takdir Musbah Sp.** Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
- 4. Prof. Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp. PD, K-EMD** Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, membimbing dan selalu memberi nasihat-nasihat selama saya menjadi peserta Departemen Ilmu Penyakit Dalam.



5. Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp. PD, K-GH Ketua Penjamin Mutu Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang selalu membimbing, mengarahkan dalam proses penyusunan tesis. Terima kasih karena telah banyak membantudalam proses penyelesaian karya akhir ini.

6. Dr. dr. Harun Iskandar, Sp. PD, K-P, Sp. P(K) Ketua Program Studi Sp-1 Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

7. dr. Endy Adnan Sp. PD K-R Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

8. Dr. dr. Muh Ilyas SpPD K-P, Sp. P(K) Pembimbing tesis dan guru selama menjalani pendidikan. Terima kasih banyak atas segalanya yang senantiasa membimbing, mengarahkan, dan membantu dalam proses penyusunan tesis ini.

9. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM Pembimbing statistik atas kesediaan waktunya dalam memperbaiki dan mengoreksi proses penyusunan karya akhir ini.

10. Para penguji: **dr. Agus Sudarso, Sp. PD, K-Ger dan dr. Suriani Alimuddin Sp. PD K-AI**

11. Dr. dr. Femi Syahriani, Sp. PD K-R, Pembimbing akademik, tugas refrat selama masa Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam baik dalam mengoreksi, diskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan tugas

12. dr. Wasis Udaya Sp. PD K-Ger dan Dr. dr. Risna Halim Sp. PD K-PTI Pembimbing tugas refrat dan laporan kasus selama masa Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam baik dalam mengoreksi, diskusi dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan tugas.



**achruddin Sp. PD K-HOM, Dr. dr. Nur Ahmad Tabri Sp. PD K-P Sp. P
r Albaar Sp. PD K-GH**

14. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
15. Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
16. Pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Ibu Fira**, serta **Pak Razak**.
17. Teman-teman angkatan, **PPDS Juli 2019 dr. Wahyudi, dr. Marwan, dr. Dicky, dr. Fadli, dr. Irham, dr. Samsul, dr. Vindy, dr. Suri, dr. Ocha, dr. Mute, dan dr. Winnie**.
18. Teman seperjuangan BOARD 48. Terima kasih atas kebersamaan selama persiapan ujian. **dr. Wahyudi, dr. Marwan, dr. Dicky, dr. Fadli, dr. Irham, dr. Samsul, dr. Vindy, dr. Suri, dr. Ocha, dr. Mute, dr. Winnie, dr. Army, dr. Reza, dr. Rara, dr. Irfana, dr. Ino dan dr. Endang**.
19. Teman-teman residen Interna, Pulmo dan perawat yang membantu dalam menginformasikan, mengumpulkan sampel, dan membantu dalam penelitian. **dr. Lili (residen pulmo), dr. Puspa, dr. Idham, dr. Cicang, dr. Riffa, dr. Dibar, dr. Darren, dr. Riswan, dr. Juni, dr. Surya, dr. Agung, dr. Jean, dr. Risma, dr. Rusmin, dr. Ginting, dr. Erza, dr. Natalia, dr. Nurfaidah, dr. Pras, dr. Asis, dan Ns. Chia**
20. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan, dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, saya ingin menyampaikan rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada orang tua yang sangat saya sayangi dan cintai Ayahanda **dr. H. Farid Azis Sp. THT-KL** dan Ibunda **Hj. Fatmawati Rasdha**, yang telah memberikan limpahan kasih sayang, dukungan dan doa disetiap langkah saya sampai menyelesaikan Pendidikan ini.



Tidak lupa saya sampaikan terima kasih pula dan syukur kepada istri saya **drg. Nuresti Rahayu** dan anak **Sophia Callista Azzahra**, atas segala dukungan, kesabaran, pengorbanan dikala sulit dan untuk semua cinta, kasih sayang, dan doanya.

Dan saudara/i saya **Dwijayanti FujiLestari, Muh Dainul Muakhir, Dian Maharani Putri**, serta **seluruh keluarga besar** atas bantuan dan dukungan doanya.

Akhir kata, semoga karya ini dapat bermanfaat bagi semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Aamiin.

Makassar, Maret 2024

Muh Dinul Fazmar Farid



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
ABSTRAK.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	2
1.1 Latar Belakang.....	2
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Efusi Pleura.....	6
2.2 TB dengan Ca Paru.....	9
2.3 Adenosine deaminase (ADA).....	13
BAB III KERANGKA TEORI, DAN HIPOTESIS.....	17
3.1 Kerangka Teori.....	17
otesis.....	17



BAB IV METODE PENELITIAN.....	18
4.1 Rancangan Penelitian.....	18
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	18
4.3 Populasi dan Jumlah Sampel Penelitian.....	18
4.4 Jumlah Sampel Penelitian	19
4.5 Metode Pengambilan Sampel.....	19
4.6 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	20
4.7 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	20
4.8 Analisa Data.....	21
4.9 Alur Penelitian.....	22
BAB V HASIL PENELITIAN.....	23
BAB VI PEMBAHASAN.....	29
BAB VII PENUTUP.....	33
DAFTAR PUSTAKA.....	34



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Insiden Karsinoma Paru dan TB	12
Tabel 2. Nilai ADA pada Efusi Pleura TB.....	15
Tabel 3. Karakteristik Subjek Penelitian.....	24
Tabel 4. Perbandingan antara Usia, Jenis kelamin, BTA/TCM dengan Nilai ADA.....	26
Tabel 5. Perbandingan Hasil PA dengan TB.....	27
Tabel 6. Sensitifitas dan Spesifisitas Nilai ADA.....	29



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kurva ROC Nilai ADA.....	27
Gambar 2. Nilai Cut-off ADA.....	28



DAFTAR SINGKATAN

TB	: Tuberkulosis
HIV	: Human immunodeficiency virus
ADA	: Adenosine deaminase
MPE	: Malignant Pleural Effusion
TPE	: Tuberculosis Pleural Effusion
TNM	: Tumor Node Metastatic
SCLC	: Squamous Cell Lung Carcinoma
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
ROS	: Reactive Oxygen Species
DNA	: Deoxyribonucleic acid
mtDNA	: DNA mitokondria
IPF	: Idiopathic Pulmonary Fibrosis
TKI	: Tyrosine Kinase Inhibitor
TNF	: Tumor Necrosis Factor
NSCLC	: Non-Small Cell Lung Carcinoma
BTA	: Bakteri Tahan Asam
TCM	: Tes Cepat Molekular



ABSTRAK

Latar belakang dan Tujuan:

Kanker paru merupakan salah satu penyebab kematian di seluruh dunia. Di Indonesia sendiri, kasus ini diperkirakan meningkat dari tahun ke tahun. Adapun manifestasi berupa efusi pleura tak jarang ditemukan dan bahkan berulang, hal ini dikaitkan akan adanya infeksi *Tuberculosis* (TB) pada kanker paru. *Adenosine deaminase* (ADA) merupakan salah satu marker yang dapat digunakan pada cairan pleura dalam mendiagnosa TB. Sayangnya untuk nilai ADA pada kondisi tersebut belum ada, untuk itu tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui nilai ADA dalam mendiagnosa TB pada efusi pleura pasien tumor paru.

Metode:

Penelitian ini melibatkan 79 subjek tumor paru yang disertai efusi pleura. Pengumpulan sampel menggunakan metode *Consecutive Sampling*, dengan sampel cairan pleura diperoleh dari pasien yang rawat jalan dan dirawat di rumah sakit. Tes laboratorium dilakukan dengan menggunakan metode ELISA. Analisis statistik, menggunakan SPSS versi 26, menggunakan pendekatan deskriptif dalam menganalisis data penelitian, dengan tingkat signifikansi statistik yang ditetapkan pada nilai $P < 0,05$.

Hasil:

Penelitian ini menetapkan batas ADA ≥ 34 IU/L dalam mendiagnosis TB, yang menunjukkan hasil yang sangat baik (AUC: 98,8%), sensitivitas 87,5% dan spesifisitas rediktif positif dan negatif pada masing-masing adalah 70% dan 98,55%.



Hasil ini mendukung kegunaan ADA dalam memprediksi TB pada pasien tumor paru dengan efusi pleura, dengan pertimbangan potensi bias pada kondisi komorbiditas dan pengobatan TB fase intensif.

Kesimpulan:

Tes ADA dapat dijadikan alternatif diagnostik pleuritis TB pada pasien tumor paru. Temuan ini menekankan signifikansi ADA dalam menentukan status TB pada pasien tumor paru yang disertai efusi pleura, hal ini memberikan wawasan yang berharga dalam pengambilan keputusan klinis pada populasi pasien yang serupa. (www.actabiomedica.it)

Kata Kunci: adenosine deaminase, lung tumors, pleural effusion, tuberculosis



ABSTRACT

Latar belakang dan Tujuan:

Lung cancer is one of the leading causes of death worldwide. In Indonesia alone, the cases are estimated to increase from year to year. The manifestation of pleural effusion is not uncommon and even recurrent, this is associated with *Tuberculosis* (TB) infection in lung cancer. *Adenosine deaminase* (ADA) is one of the markers that can be used in pleural fluid in diagnosing TB. Unfortunately, the value of ADA in these conditions does not yet exist, so the purpose of this study is to determine the value of ADA in diagnosing TB in pleural effusions of lung tumor patients.

Methods:

This study involved 79 lung tumor subjects with pleural effusion. Consecutive sampling was used, with pleural fluid samples obtained from outpatients and hospitalized patients. Laboratory tests were performed using the ELISA method. Statistical analysis, using SPSS version 26, used a descriptive approach in analyzing the study data, with the level of statistical significance set at P value <0.05.

Results:

This study established a cut-off of ADA ≥ 34 IU/L in diagnosing TB, which showed excellent results (AUC: 98.8%), sensitivity of 87.5% and specificity of 95.8%. The positive and negative predictive values were 70% and 98.55%, respectively. These results support



the utility of ADA in predicting TB in lung tumor patients with pleural effusions, with consideration of potential bias in comorbid conditions and intensive-phase TB treatment.

Conclusions:

The ADA test can be used as a diagnostic alternative for TB pleurisy in patients with lung tumors. These findings emphasize the significance of ADA in determining TB status in patients with lung tumors with pleural effusions, providing valuable insights into clinical decision-making in similar patient populations. (www.actabiomedica.it)

Keywords: adenosine deaminase, lung tumors, pleural effusion, tuberculosis



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Kanker paru merupakan tumor yang berasal dari parenkim paru, dan merupakan penyebab kematian kedua di seluruh dunia. Menurut laporan *Global Cancer Statistics* tahun 2020 diperkirakan 1,8 juta kematian diakibatkan oleh kanker paru.¹ Di Indonesia sendiri, kanker paru berkontribusi terhadap 12,6% kematian dari semua jenis kanker, dan menjadikannya penyebab kematian nomor satu. Total kasus di Indonesia diperkirakan meningkat dari 30.023 kasus pada tahun 2018 menjadi 54.983 kasus pada tahun 2040.²

Efusi pleura merupakan manifestasi klinis akibat adanya keterlibatan pleura pada kanker paru dengan angka kejadian antara 7-23%, semakin panjang perjalanan penyakit semakin meningkat 50% kejadian efusi pleura,³ dan lebih dari setengah kejadian adalah efusi pleura maligna (MPE). Pada *adenocarcinoma* paru, insiden MPE yaitu 31%, sedangkan 8.6% pada *squamous cell carcinoma* dan 7-10% pada *small cell carcinoma*.⁴ Pada beberapa kondisi, tidak jarang efusi pleura dapat terjadi berulang pada kanker paru, hal ini dikaitkan dengan beratnya stadium, terapi sistemik yang diberikan, prosedur tindakan yang dilakukan,⁵ dan kondisi lain seperti infeksi TB.⁶

Adanya koeksistensi *Tuberculosis* (TB) dan kanker paru telah dilaporkan dalam

Beyhan dkk di Turki melaporkan sebesar 4%.⁷ Saulius dkk di Lithuania



melaporkan sebesar 2,1%.⁸ Watanabe dkk di Jepang melaporkan sebesar 2.1%.⁹ Di Indonesia sendiri, Nastiti dkk melaporkan sebesar 7.3%.¹⁰

Insiden TB pada kanker paru, dalam studi observasional oleh Suzuki dkk di Jepang melaporkan sebesar 0.65% setelah dilakukan *followup* 6 bulan, 1.15% setelah 1 tahun, dan 1.38% setelah 2 tahun.¹¹ Sedangkan penelitian yang lain melaporkan peningkatan resiko terjadinya kanker paru pada pasien TB 4-11 kali lipat.^{12, 13, 14}

Standar baku emas diagnosis TB adalah temuan *M. tuberculosis* pada sputum, cairan pleura atau biopsi. Pada cairan pleura, kultur tidak dapat diandalkan, hal ini dikarenakan sensitivitas yang kurang optimal hanya sekitar 12-30% pada laporan sebelumnya,¹⁵ sehingga perlu pemeriksaan sputum yang dilakukan diwaktu yang sama, hal ini sesuai dengan temuan Conde dkk yang melaporkan temuan *M. tuberculosis* pada kultur sputum setelah di induksi memiliki sensitivitas 52-55%.¹⁶ Namun waktu yang lama pada hasil kultur menjadi kendala, maka digunakan modalitas yang lain Tes Bakteri Tahan Asam (BTA) dan Tes Cepat Molekular (TCM). Reechaipichitkul dkk di Thailand membandingkan antara kultur dengan BTA dan TCM, didapatkan sensitifitas, spesifisitas pada BTA yaitu 48% dan 84%, TCM yaitu 94% dan 92%.^{17,18} Di Indonesia, karuniawati dkk melaporkan sensitifitas dan spesifisitas pada BTA dan TCM yang dibandingkan dengan kultur yaitu 86.2%, 86.7% dan 97.4% dan 73.3%.¹⁹

Adenosine deaminase (ADA) merupakan salah satu biomarker yang dapat am mendiagnosa TB dengan menggunakan cairan pleura. Memiliki



sensitivitas dan spesifisitas lebih dari 90% dalam mendiagnosa TB. Keuntungannya, hasil yang lebih cepat keluar, non-invasive, serta murah.^{20, 21, 22}

Dari penelitian yang dilakukan Gopi dkk merangkum nilai *Cut-off* ADA dari berbagai penelitian sebelumnya, didapatkan kisaran nilai 30-100 IU/L untuk mendiagnosa TB efusi pleura.²³ Untuk negara dengan tingkat prevalensi yang rendah-sedang, Jean-Marie dkk melaporkan *cut-off* > 41.5IU/L dengan sensitifitas dan spesifisitas yaitu 97.1%, 92.9%.²⁴ Kim HW dkk melaporkan *cut-off* \geq 76 IU/L dengan sensitifitas dan spesifisitas yaitu 91%, 95%.²⁵ Sedangkan negara dengan prevalensi TB tinggi Indonesia, Amalia dkk melaporkan nilai *cut-off* \geq 39.19 IU/L dengan sensitifitas dan spesifisitas yaitu 88.9%, 90%.²⁶ Rosfadilla dkk melaporkan nilai *cut-off* \geq 36.5 IU/L dengan sensitifitas dan spesifisitas 95.8%, 90.99%.²⁷

Meskipun sudah terdapat nilai ADA yang telah diterima secara luas, namun aplikasi dilapangan memiliki hasil yang berbeda, bahkan untuk daerah yang endemik seperti Indonesia memiliki *cut-off* dibawah 40IU/L. Untuk itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai ADA sebagai diagnosa TB pada tumor paru dengan koeksistensi efusi pleura.



1.2. Rumusan masalah

Bagaimana nilai ADA sebagai diagnosa TB pada efusi pleura pasien dengan tumor paru?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Mengetahui nilai ADA sebagai diagnosa TB pada efusi pleura pasien tumor paru?

1.3.2. Tujuan khusus

1. Mengetahui nilai ADA pada efusi pleura pasien tumor paru
2. Mengetahui nilai *cut off* ADA, pada efusi pleura pasien tumor paru dengan koinfeksi TB
3. Mengetahui sensitivitas, spesifitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif ADA pada efusi pleura pasien tumor paru dengan koinfeksi TB

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1. Institusi/Akademis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan rujukan dan kontribusi bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan sebagai tes alternatif dalam mendiagnosa TB

1.4.2. Peneliti

Bahan referensi bagi peneliti selanjutnya dalam hal nilai Adenosin deaminase

1.4.3. Pasien

Dapat mendiagnostik TB dengan cepat, sehingga terapi dapat diberikan sedini mungkin.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Efusi Pleura

2.1.1 Definisi

Efusi pleura pada tumor paru (maligna) merupakan kondisi penumpukan cairan di kavum pleura akibat suatu pertumbuhan tumor yang dapat berasal dari tumor primer ataupun metastasis. Di karakteristikkan dengan temuan sel-sel maligna dalam cairan pleura. Kondisi ini mengacu pada proses multipatologi antara ketidakseimbangan produksi dan absorpsi.^{28, 29, 30, 31}

2.1.2 Epidemiologi

Insidensi efusi pleura maligna mencapai 660/1.000.000 populasi yang menyebabkan terdapat 1 juta orang terkena kondisi ini. Terdapat 150.000 kasus baru di Amerika Serikat dan 100.000 kasus baru di Eropa.^{32, 33, 34}

Terhitung hampir setengah dari semua kasus, kanker paru adalah penyebab paling umum. Sekitar 8-15% pasien kanker paru akan mengalami MPE sebagai gejala awal, dan 50% meningkat sesuai progresifitas penyakit. Di ikuti kanker payudara, keganasan hematologi, terutama limfoma. Dan 90% kasus efusi pleura bersifat unilateral dan 10% kasus bilateral. Untuk prevalensi sendiri, pada adenocarcinoma paru mencapai 29-37%,
a 8-40%, kanker ovarium 18-20%, dan pada limfoma 3-16%.^{28, 33, 35}



2.1.3 Patofisiologi

Terganggunya keseimbangan fisiologis antara cairan yang masuk ke dalam rongga pleura dan proses reabsorpsi, berkontribusi terhadap terjadinya efusi pleura maligna. Sel maligna dapat menginvasi rongga pleura baik secara langsung atau melalui mekanisme penyebaran secara hematogen ke pleura viseral, atau secara sekunder ke pleura parietal atau secara limfatik. Keterlibatan tumor secara langsung mengakibatkan produksi cairan semakin meningkat sehingga terjadi penambahan akumulasi cairan pleura. Selain itu adanya Infiltrasi kapiler pleura secara ekstensif, dapat menyebabkan peningkatan filtrasi melalui peningkatan tekanan hidrostatik, selain itu terjadi peningkatan permeabilitas kapiler akibat produksi sitokin proinflamasi, dan penurunan tekanan osmotik plasma, serta penurunan tekanan pleura dimana semua ini dapat berkontribusi dalam proses masuknya cairan ke dalam rongga pleura. Disisi lain adanya pertumbuhan tumor yang menginfiltrasi limfatik atau kelenjar getah bening dapat menghalangi drainase limfatik sehingga menurunkan laju keluar, dan menurunkan absorpsi daripada cairan pleura.^{33, 34, 35, 36, 37}

2.1.4 Manifestasi klinis

Manifestasi klinis efusi pleura maligna bervariasi namun pada umumnya memberikan gejala sesak nafas atau distress pernapasan namun sebagian besar bersifat asimtomatik. Nyeri pleuritik mengindikasikan terjadinya inflamasi akut pada pleura sedangkan nyeri yang bersifat tumpul khas pada keganasan. Terkadang gejala yang ada



disertai dengan batuk yang tidak produktif, penurunan berat badan dan lemas. Pada fokal fremitus dapat ditemukan penurunan.^{31,34}

2.1.5 Pemeriksaan radiologi dan laboratorium

Radiologi thorax dengan ambilan posteroanterior (PA) dianggap sebagai pemeriksaan pertama dalam mengevaluasi awal pada pasien dengan tanda dan gejala efusi pleura. Minimum 200 ml cairan dalam rongga pleura maka diagnosis dapat ditegakkan. Dan sebagai perbandingan, 50 ml cairan dapat terlihat pada bagian lateral. Tumpulnya sudut kostofrenikus, pergeseran mediastinum, dan elevasi hemidiafragma dapat menjadi temuan radiologi. Efusi pleura masif didefinisikan sebagai efusi pleura yang memenuhi seluruh hemithoraks dan sering dikaitkan dengan pergeseran mediastinum dan inversi diafragma. Adanya efusi pleura masif, unilateral dikaitkan dengan peningkatan adanya etiologi keganasan yang mendasari. Lesi massa juga dapat divisualisasikan pada kasus paru primer. Penonjolan hilar dapat menunjukkan adanya lesi sentral atau limfadenopati.^{32, 38}

Pada USG thorax temuan seperti adanya penebalan pleura lebih dari 10 mm, nodularitas/ketidakteraturan pleura, penebalan pleura viseral, dan penebalan diafragma lebih dari 7 mm menunjukkan diagnostik keganasan dengan sensitifitas 73% dan spesifisitas 100%.^{30, 32, 35, 39}

Sedangkan pada MSCT Thorax, keterlibatan kelenjar getah bening mediastinum dan penyakit parenkim yang terlibat dapat divisualisasikan dengan baik, dan dianggap sebagai

ur emas pada efusi pleura maligna. Penebalan pleura, nodularitas pleura,



penebalan pleura parietalis yang lebih dari 10 mm, dan keterlibatan pleura mediastinum, semuanya dianggap sebagai petunjuk diagnosis keganasan. Namun pemeriksaan ini memiliki keterbatasan dalam hal membedakan antara mesothelioma pleura ganas dengan metastasis pleura.^{30, 32, 35, 39}

Pemeriksaan laboratorium yang paling utama adalah analisis cairan pleura. Cairan pada efusi pleura maligna bersifat eksudatif hemoragik. Pemeriksaan sitologi dan diagnosis holistik pada tumor metastatik perlu dilakukan untuk mengetahui asal tumor dan diferensiasi penyebab efusi pleura, sehingga pungsi untuk tujuan diagnostik dan terapeutik perlu dilakukan.^{30, 32, 34, 35, 39}

2.2 TB dengan Karsinoma Paru

Studi epidemiologi saat ini banyak mendukung hubungan antara kejadian TB dengan kanker paru, terutama pada adenokarsinoma paru.⁴⁰ Everatt R dkk. telah menunjukkan bahwa pasien dengan TB memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker paru.⁴¹ Sebuah studi kohort yang lain menunjukkan kejadian kanker paru pada pasien TB secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol yang sehat.⁴² Luo dkk. menemukan bahwa TB berhubungan dengan perkembangan kanker paru setelah terpapar tuberkulosis selama lebih dari 20 tahun.⁴³

Penyakit TB merupakan proses infeksi yang kronis, yang disertai dengan proses remodeling jaringan paru. Ciri khas mekanisme ini adalah terbentuknya granuloma dengan *tertia*, yang dikelilingi sel-sel mieloid dan limfosit. *Antigen-specific* limfosit



T menghasilkan *interferon- γ* dan sitokin yang lain. Makrofag yang teraktivasi menghasilkan lebih banyak sitokin inflamasi, *reactive oxygen and nitrogen species (RONS)*, prostaglandin, dan protease dalam upaya untuk membunuh bakteri. Proses ini seperti pedang bermata dua, selain membunuh basil TB, dapat juga menyebabkan kerusakan yang luas pada jaringan paru, adanya cedera akibat inflamasi yang berulang dan proses perbaikan sel epitel paru, mengarah pada aktivasi abnormal *growth factor* dan agregasi fibroblast, yang disertai dengan hiperplasia dan metaplasia sel epitel paru. Perubahan inilah yang mewakili asal mula perkembangan kanker paru.⁴⁰

Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dapat menyebabkan proses proliferasi sel epitel paru, kerusakan epitel paru, dan pelepasan sitokin pro-inflamasi (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-18, IL-22, TNF- α , IFN- γ ; sitokin anti-inflamasi: IL-10, TGF β , dll.) oleh makrofag, DC, pneumosit tipe II alveolar yang dapat menginduksi badai sitokin. Selain makrofag dan sel epitel paru, neutrofil, sel T teraktivasi, sel mast, dan eosinofil juga melepaskan protease ekstraseluler, kemokin, dan faktor pro-angiogenik yang menyebabkan timbulnya tumor.⁴⁰

Dheda K dkk. mengemukakan bahwa TNF dan IL-6 dapat meningkatkan ekspresi gen anti-apoptosis melalui jalur NF- κ B. Seperti yang diketahui bahwa, jalur sinyal NF- κ B secara aktif bertanggung jawab atas serangkaian penyakit paru, termasuk asma, PPOK, fibrosis paru, dan kanker paru. Ini juga memberikan peran penting dalam infeksi mikroba,

D-19. Temuan ini menekankan peran pensinyalan NF- κ B dalam patogenesis



TB dan kanker paru-paru, dan juga memainkan peran sebagai jembatan untuk patogenesis TB dan kanker paru.⁴⁴

Matsuyama dkk. membuktikan bahwa limfosit T dari pasien TB aktif mengeluarkan vascular endothelial growth factor (VEGF) yang lebih tinggi daripada kontrol yang sehat. Seperti diketahui sebelumnya bahwa VEGF berperan penting dalam sifat angiogenik dan mitogenik. Oleh karena itu, VEGF dapat meningkatkan hipervaskularisasi dan mendorong terjadinya dan perkembangan kanker paru.^{45, 46, 47}

Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dapat meningkatkan regulasi ROS (reactive oxygen species) dan nitrit oksida di makrofag dan sel epitel alveolar. ROS merupakan senjata utama yang digunakan oleh makrofag dalam mempertahankan diri dari patogen, terutama dari *Mycobacterium tuberculosis*, kemudian fagosit menghasilkan ROS yang berlebih, yang membantu menghancurkan *Mycobacterium tuberculosis* yang berada di dalam fagosom, sebagai mekanisme pertahanan inang yang utama. ROS yang dihasilkan oleh sel inflamasi di *microenvironment* dapat menyebabkan gangguan untai kromosom dan akumulasi mutasi DNA. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa, ROS yang dilepaskan oleh mitokondria yang rusak dapat menginduksi kerusakan DNA mitokondria (mtDNA) dalam proses fibrosis paru. Peran penting ROS dalam proses penuaan, penyakit paru termasuk fibrosis paru idiopatik (IPF) dan kanker paru tidak perlu dipertanyakan lagi. ROS dapat mengoksidasi serangkaian target seluler, termasuk mtDNA, lipid, dan protein.

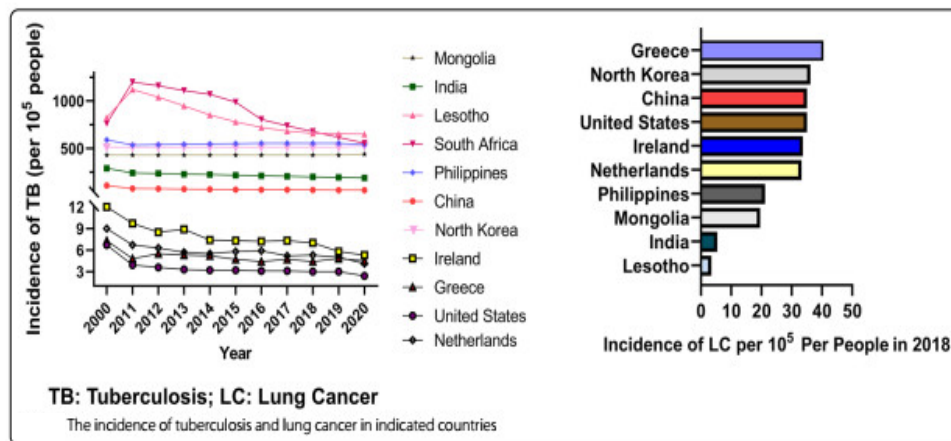


ii mengaktifkan serangkaian proses biologis, seperti respons kerusakan DNA,

disfungsi mitokondria, penghambatan apoptosis dan pembatasan transduksi sinyal, yang menyebabkan kerusakan jaringan, memperlambat penyembuhan luka, dan fibrosis.⁴⁰

Kerusakan DNA baik secara langsung maupun tidak langsung yang disebabkan oleh mutagen dan karsinogen merupakan penyebab utama kelainan kromosom. Karsinogen yang dihasilkan dari rokok misalnya meningkatkan kerusakan DNA dan hal ini berkaitan erat dengan etiologi kanker paru. Hal inilah yang menjadi alasan terjadinya kerentanan kanker pada pasien tuberkulosis paru dengan riwayat merokok. Camilo Molina-Romero menyatakan bahwa DNA *Mycobacterium tuberculosis* dapat berintegrasi ke dalam sel epitel bronkus dan menginduksi transformasi neoplastik paru.⁴⁸ Selain itu, Nalbandian *et. al* membuktikan bahwa *Mycobacterium tuberculosis* dapat mengambil alih respon imun inang, dan memodifikasi *microenvironment* inang untuk memicu perkembangan tumor.⁴⁹

Table 1 Insiden Karsinoma Paru dan TB



kondisi-kondisi diatas terdapat juga hubungan dimana kanker paru dapat rhadap TB. Sebagaimana diketahui bahwa kanker paru merupakan kondisi

immunocompromised yang dapat menyebabkan reaktivasi kuman TB akibat invasi sel kanker menuju focus lesi TB lama. Adapun efek immunosupresif kemoterapi sistemik pada tingkat imunitas seluler dan produksi imunoglobulin yang menurun dihubungkan dengan komplikasi infeksi TB dan reaktivasi TB laten pada daerah endemis TB.⁵⁰

Radioterapi pada mereka dengan TB lesi lama dapat menyebabkan degranulasi granuloma sehingga kuman TB akan berproliferasi. Radiasi tidak hanya merusak DNA sel kanker tapi juga sel sehat di sekitarnya.⁷

Target terapi dapat memprovokasi lesi lama TB menjadi aktif kembali. Sebuah laporan kasus melaporkan pasien kanker paru mengalami reaktivasi TB setelah pemberian terapi tyrosine kinase inhibitor (TKI) oral. Tumor Necrosis Factor (TNF) merupakan faktor yang penting dalam mengelola infeksi laten TB. EGFR-TKI mempunyai peran sekunder sebagai penghambat TNF sehingga akan meningkatkan kerentanan terhadap reaktivasi *Mycobacterium Tuberculosis*. Selain itu pemberian steroid dosis tinggi atau anti TNF- α dapat menyebabkan reaktivasi dari infeksi kronis termasuk TB.⁵¹

2.3 Adenosine deaminase (ADA)

Adenosine deaminase merupakan enzim yang mengkatalisis reaksi deaminasi dari adenosin dan deoksiadenosin menjadi inosin dan deoksinosin. Terdapat 2 isoform ADA, yaitu ADA-1 dan ADA-2. ADA-1 ditemukan diberbagai jaringan sedangkan ADA-2 hanya pada makrofag dan monosit. ADA berperan dalam proliferasi dan diferensiasi limfosit



osit T), serta berperan dalam pematangan monosit menjadi makrofag. ADA

merupakan indikator signifikan dari imunitas seluler aktif, yang meningkat dalam cairan biologis (cairan pleura, pericardial dan peritoneum) yang sejalan dengan perjalanan penyakit yang ditandai infeksi pada makrofag. Kadar ADA meningkat pada TB karena stimulasi sel T oleh antigen mikrobakteri.²¹ ADA-2 merupakan enzim yang terutama bertanggung jawab atas peningkatan aktivitas ADA pada efusi pleura tuberkulosis, sedangkan ADA yang tinggi pada efusi pleura non-tuberkulosis (misalnya, empiema atau keganasan tertentu) disebabkan oleh peningkatan ADA-1.^{44, 52}

Dari metanalisa yang melibatkan 63 studi, termasuk mereka yang dengan efusi pleura tuberkulosis dan efusi nontuberkulosis (malignansi, etc) mengemukakan sensitivitas dan spesifisitas ADA yaitu 92% dan 90%. Dan untuk nilai *cut-off* ADA adalah 40 U/L. Semakin tinggi kadar ADA maka semakin tinggi kemungkinan seorang pasien menderita efusi pleura TB. Oleh sebab itu tes ini sangat bermanfaat dilakukan di negara dengan prevalensi TB yang tinggi. Selain itu keunggulannya bila dibanding mikrobiologik dengan kultur adalah pemeriksaan ini lebih cepat, murah dan pada kasus diferensiasi efusi pleura malignansi tidak terjadi imunitas adaptif seperti pada tuberkulosis sehingga dapat mendiferensiasi antara TB dan efusi pleura malignansi dengan lebih baik.^{13, 21, 22}

Namun perlu perhatian bahwa peningkatan ADA tidak serta merta hanya ditemukan pada TB, namun dapat ditemukan juga pada beberapa penyakit yaitu parapneumoni dan empyema, akan tetapi kondisi ini dapat dengan mudah dibedakan dari TB pleura dalam hal

is dan pada pemeriksaan cairan pleura dimana didapatkan leukosit



polimorfonuklear yang dominan, bukan limfositosis pleura yang khas pada TB. Temuan yang lain tapi jarang, yaitu pada keganasan, penyakit menular (brucellosis), dan penyakit jaringan ikat (arthritis rematoid, lupus eritematosus sistemik).⁵²

Pada berbagai penelitian yang ada, terdapat perbedaan *cut-off* dalam mendiagnosa efusi pleura tuberkulosis. Strankinga *et.al* (1987) (sensitivitas 100% dan spesifisitas 87% pada nilai *cut-off* 53 U/L), Gupta *et.al* (1990) (sensitivitas 100% dan spesifisitas 94.1% pada nilai *cut-off* 50 U/L), Burgess *et.al* (1995) (sensitivitas 90% dan spesifisitas 89% pada nilai *cut-off* 50 U/L) dan Farhana *et.al* (2013) (sensitivitas 95% dan spesifisitas 83,3% pada nilai *cut-off* 40 U/L).²¹

Table 2 Nilai Batas Ambang ADA pada efusi pleura TB.²³

Study	Year	No. of Patients	Threshold, IU/L	Sensitivity, %	Specificity, %
Piras et al ⁴³	1978	54	30	100	100
Ocana et al ⁴⁴	1983	182	45	100	97
Segura et al ⁴⁵	1989	600	71	100	92
Valdes et al ⁴⁶	1993	405	47	100	95
De Olivera et al ⁴⁷	1994	276	40	91	88
Burger et al ⁴⁸	1995	462	50	90	89
Valdes et al ⁴⁹	1996	350	47	100	91
Villena et al ⁵⁰	1996	228	33	90	85
Perez-Rodriguez et al ⁵¹	1999	103	40	89	92
Villegas et al ⁵²	2000	140	45.5	88	86
Sharma et al ⁵³	2001	75	35	83	67
Sharma et al ⁵³	2001	75	100	40	100
Reechaipichitkul et al ⁵⁴	2001	132	48	80	81
Lima et al ⁵⁵	2003	45	40	68	72
Diacon et al ⁵⁶	2003	51	50	95	89
Tahhan et al ⁵⁷	2003	62	40	91	89

Berbeda penelitian yang dilakukan oleh Rosa *et.al* (2018) yang membagi nilai ADA menjadi 3 yaitu 23-35U/L, 36-42U/L, >43U/L dimana didapatkan hasil sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 92% dan 89.8%, 88.3% dan 94.5%, 95% dan 91.7%.²²



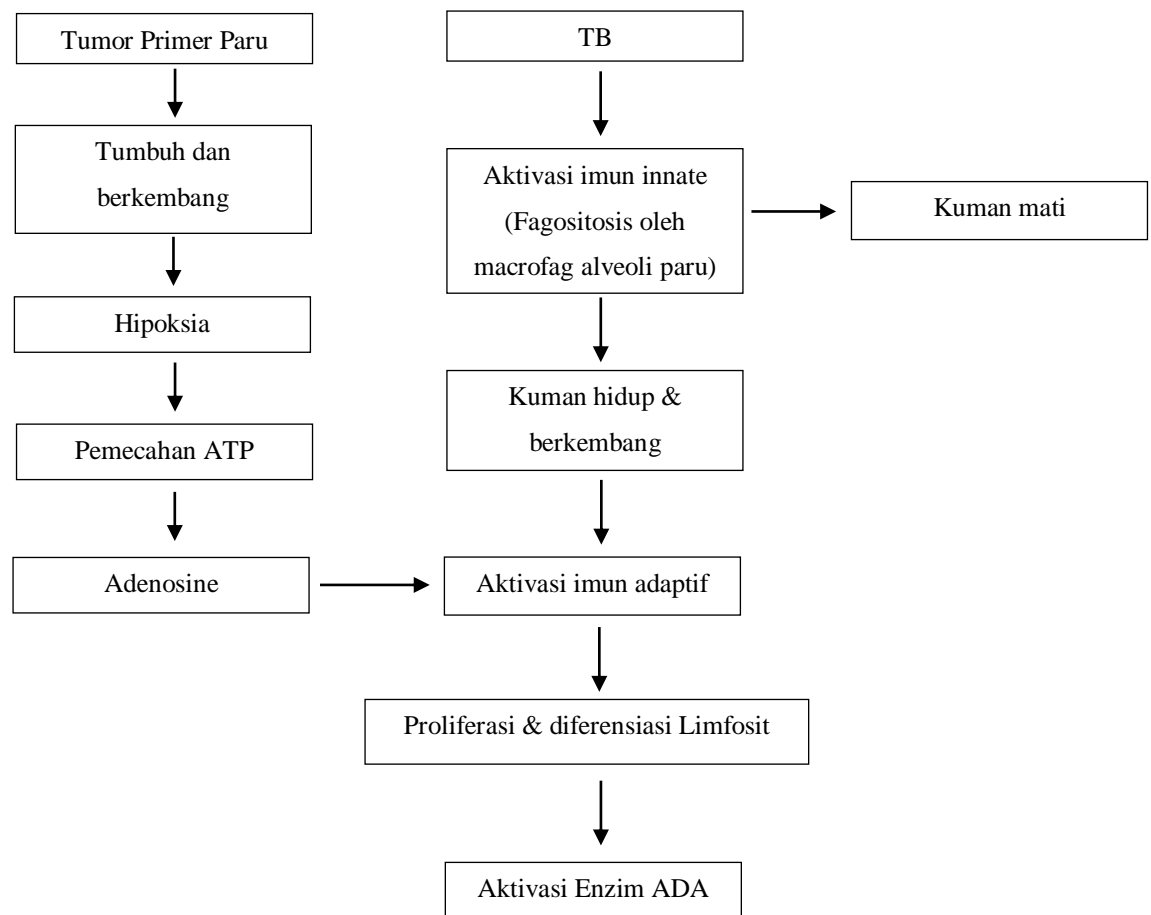
Aggarwal *et.al* (2019) membagi menjadi 4 yaitu $< 36\text{U/L}$, $40\pm 4\text{ IU/L}$, $45\text{--}65\text{ IU/L}$, $>65\text{ IU/L}$ dengan masing-masing sensitivitas dan spesifisitas 91% dan 89%, 93% dan 90%, 91% dan 90%, 86% dan 94%.⁴⁷



BAB III

KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka teori



3.2 Hipotesis

Tes ADA berkorelasi dalam diagnostik TB pada kasus Tumor paru yang disertai

